



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**Archive ouverte UNIGE**

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

2007

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Influence de diagnostics alternatifs spécifiques sur la probabilité d'embolie pulmonaire

---

Testuz, Ariane

### How to cite

TESTUZ, Ariane. Influence de diagnostics alternatifs spécifiques sur la probabilité d'embolie pulmonaire. Doctoral Thesis, 2007. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:476

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:476>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:476](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:476)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de médecine clinique  
Département de médecine interne  
Service de médecine interne générale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Arnaud Perrier

---

**INFLUENCE DE DIAGNOSTICS ALTERNATIFS SPECIFIQUES SUR LA  
PROBABILITE  
D'EMBOLIE PULMONAIRE**

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

Ariane TESTUZ  
de  
Thônex (GE) et Rivaz (VD)

Thèse n° 10508

Genève  
2007

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de médecine clinique  
Département de médecine interne  
Service de médecine interne générale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Arnaud Perrier

---

**INFLUENCE DE DIAGNOSTICS ALTERNATIFS SPECIFIQUES SUR LA  
PROBABILITE  
D'EMBOLIE PULMONAIRE**

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

Ariane TESTUZ  
de  
Thônex (GE) et Rivaz (VD)

Thèse n° 10508

Genève  
2007



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

## **DOCTORAT EN MEDECINE**

Thèse de :

**Madame Ariane TESTUZ**

originaire de Thônex (GE) et de Rivaz (VD)

Intitulée :

### **INFLUENCE DE DIAGNOSTICS ALTERNATIFS SPECIFIQUES SUR LA PROBABILITE D'EMBOLIE PULMONAIRE**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Arnaud PERRIER, professeur ordinaire 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 31 mai 2007

Thèse n° **10508**

  
Jean-Louis Carpentier  
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

A Romain,

A mes parents,

A ma sœur et à mon frère.

Je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Arnaud Perrier qui m'a toujours accueillie avec enthousiasme pour mener à son terme ce travail de longue haleine. Sa rigueur intellectuelle restera pour moi toujours un exemple.

Je remercie du fond du cœur le Docteur Grégoire Le Gal pour ses cours particuliers de statistique, son aide bienveillante durant la réalisation des calculs, son inspiration quant à l'interprétation des résultats, et enfin son optimisme communicatif et à toute épreuve.

Je remercie également le Professeur Henri Bounameaux de m'avoir intégrée à son équipe durant une année. L'opportunité de participer aux travaux de recherche tout en effectuant des consultations d'angiologie a rendu cette période très riche en expériences et en enseignements.

Je remercie enfin toute l'équipe du service d'angiologie et d'hémostase, médecins, technicien(ne)s, biologistes, laborantin(e)s et secrétaires pour leur accueil durant cette année 2003-2004, et pour leurs contributions ponctuelles à la réalisation de ce travail, par un encouragement, un tuyau informatique ou un café.

# TABLE DES MATIERES

- 1. Résumé**
- 2. Introduction**
- 3. Instruments et démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire**
  - 3.1. Epidémiologie
  - 3.2. La suspicion d'embolie pulmonaire
  - 3.3. L'angiographie pulmonaire
  - 3.4. La scintigraphie pulmonaire
  - 3.5. La probabilité clinique d'embolie pulmonaire
  - 3.6. La coexistence de la thrombose veineuse profonde
  - 3.7. Les D-dimères
  - 3.8. Algorithme diagnostique et étude pragmatique (« outcome study »)
  - 3.9. Le scanner thoracique
  - 3.10. Les scores de probabilité clinique d'embolie pulmonaire
    - 3.10.1. *Le score de Wells*
    - 3.10.2. *Le score de Genève*
    - 3.10.3. *Le score de Genève révisé*
  - 3.11. Résumé
- 4. Influence du diagnostic alternatif sur la probabilité d'embolie pulmonaire**
- 5. Perspectives**
- 6. Bibliographie**

## **1. RESUME**

L'évaluation de la probabilité clinique est devenue un instrument indispensable dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. L'existence d'un diagnostic alternatif à l'embolie pulmonaire et sa probabilité relative à celle-ci constitue une variable importante du score de Wells, qui est un outil validé pour l'estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. Toutefois, l'influence de la nature du diagnostic alternatif sur la probabilité clinique d'embolie pulmonaire n'a pas été étudiée à ce jour. Nous avons donc analysé rétrospectivement une cohorte de 965 patients consécutifs admis dans trois centres d'urgence européens pour suspicion d'embolie pulmonaire, pour lesquels la nature et la probabilité d'un diagnostic alternatif avaient été estimées avant toute investigation. Nous avons estimé la probabilité d'embolie pulmonaire pour chaque catégorie de diagnostic alternatif et l'avons comparée à un groupe de référence. Bien que la plupart des diagnostics évoqués diminuent significativement la probabilité d'embolie pulmonaire, aucun ne permet de l'exclure sans investigations supplémentaires.

## **2. INTRODUCTION**

L'embolie pulmonaire est une pathologie fréquente, grevée d'une mortalité élevée, et dont le diagnostic s'avère fréquemment difficile en raison d'une présentation clinique souvent trompeuse. Une étape importante de la plupart des algorithmes décisionnels de l'embolie pulmonaire est l'estimation de la probabilité clinique de la maladie, qui est aujourd'hui rendue plus aisée grâce au développement et à la validation de plusieurs scores cliniques. Le score de Wells est un score clinique composé de 7 items, parmi lesquels figure la probabilité d'un diagnostic alternatif. Ceci souligne l'importance de cet élément dans l'établissement de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire, et le propos de ce travail est d'estimer l'influence de diagnostics alternatifs spécifiques sur la probabilité clinique. Chez un patient suspect d'embolie pulmonaire, l'alternative d'un trouble anxieux a-t-elle la même influence sur la probabilité clinique que l'hypothèse d'un syndrome coronarien aigu ? La probabilité d'embolie pulmonaire est-elle diminuée par l'une ou l'autre alternative diagnostique au point de pouvoir être exclue sans examens complémentaires ? Ou au contraire certains diagnostics alternatifs doivent-ils nous mettre en garde quant à la présence d'une maladie thromboembolique et encourager la poursuite des investigations ? C'est la question à laquelle nous avons tenté de répondre par ce travail.

Dans cette thèse, nous commencerons par effectuer un survol des outils diagnostiques de l'embolie pulmonaire, avec un accent sur la probabilité clinique et son intégration dans la démarche diagnostique. La deuxième partie sera consacrée à une analyse de l'influence de différentes alternatives diagnostiques sur la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. Enfin, la troisième partie tentera de mettre ces résultats en perspective dans le cadre du diagnostic actuel de l'embolie pulmonaire.

### **3. INSTRUMENTS ET DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE**

De nombreux progrès ont été accomplis depuis 15 ans dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire.

L'apparition de nouveaux outils diagnostiques, la mise au point d'algorithmes décisionnels comprenant l'estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire, le dosage des D-Dimères, la scintigraphie pulmonaire ou l'échographie veineuse de compression des membres inférieur, et l'avènement du CT thoracique spiralé mono puis multi-barrettes, permettent actuellement une grande précision diagnostique avec un minimum de coûts et de risques pour le patient.

Dans cette section, nous effectuerons donc un survol du développement des outils diagnostiques de l'embolie pulmonaire, pour finalement nous intéresser à la place de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire dans la démarche diagnostique, et des trois principaux scores permettant son estimation.

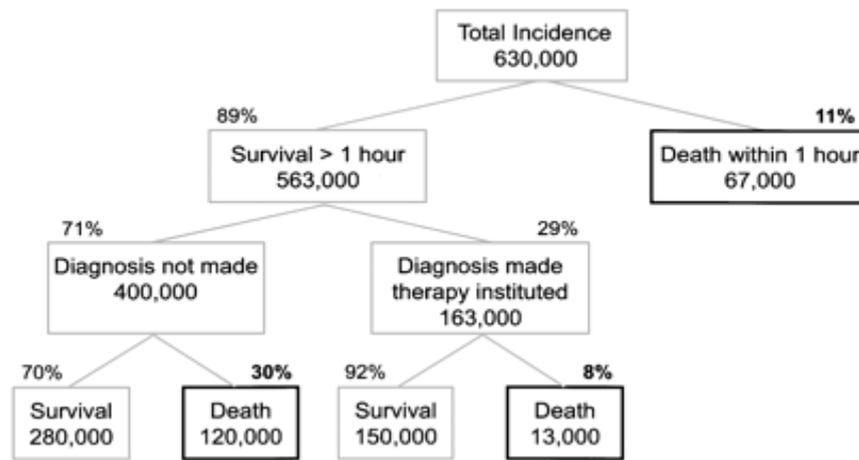
#### **3.1. Epidémiologie**

L'embolie pulmonaire est une des manifestations de la maladie thromboembolique veineuse qui regroupe les thromboses veineuses profondes idiopathiques ou secondaires, qui se situent le plus fréquemment au niveau des membres inférieurs, et les embolies au niveau des artères pulmonaires. Nous reviendrons dans la section 3.6 sur le lien entre ces différentes manifestations et son rôle dans la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire. Il est toutefois important de souligner ici que de nombreuses études épidémiologiques portent sur la maladie thromboembolique dans son ensemble, acceptant le postulat selon lequel les différentes manifestations cliniques sont celles d'une même maladie, avec des facteurs de risque communs.

Selon les études, l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire oscille entre 1.17 pour mille aux Etats-Unis (1), et 1.83 pour mille dans l'ouest de la France (2). Une étude de 1975 (3) établissant le nombre de cas annuel d'embolie pulmonaire pour l'ensemble des Etats-Unis à 630'000, estime que 11% des ces patients décèdent dans la première heure après le début des symptômes, avant même de recevoir un traitement, et que le diagnostic ne serait posé et un traitement instauré que chez 29% des patients restants. La mortalité de ce groupe serait de 8%, alors que parmi les gens non traités, elle est estimée à 30%.

**Figure 1 : Incidence annuelle de l'embolie pulmonaire aux Etats-Unis, tiré de la référence (3)**

**Incidence of Pulmonary Embolism Per Year in the United States**



*Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. XVII, No. 4 (January/February), 1975*

Les données de Silverstein et al. sur la maladie thromboembolique permettent de constater une stabilité de son incidence aux Etats-Unis sur deux périodes de 10 et 7 ans (1981-1990 : 116.7 pour 100'000, 1991-1997 : 117.7 pour 100'000) (1).

Actuellement la mortalité de l'embolie pulmonaire traitée varie selon les collectifs étudiés entre 2.5% à un an (4), 7,7% à 3 mois (5), 17.4% à 3 mois (6). Il est à nouveau important de relever que la majorité des décès (>90%) survient chez des patients non traités, ceci en raison d'une maladie non diagnostiquée. La symptomatologie peu spécifique de l'embolie pulmonaire, qui peut accompagner aussi bien qu'imiter d'autres maladies cardio-pulmonaires, explique ce phénomène (3). Des facteurs indépendants influençant négativement la survie après une embolie pulmonaire sont l'âge avancé, le sexe masculin, un indice de masse corporelle bas, l'institutionnalisation, l'insuffisance cardiaque congestive, une maladie pulmonaire chronique, une affection neurologique sévère et une néoplasie active (6-8).

Enfin la prévalence de l'embolie pulmonaire parmi la population suspecte varie selon les études entre 17.5 et 40% (5, 9-13). La tendance est vers la diminution avec le temps de la prévalence de la maladie dans les populations étudiées, en particulier dans une étude de Wells et al. en 2001 où elle n'est que de 9.5% (14). Ceci s'explique probablement par la diminution du seuil de suspicion des médecins devant des moyens diagnostiques plus sûrs et faciles à réaliser, ce qui a pour conséquence un plus grand nombre de patients soumis aux investigations.

### 3.2. La suspicion d'embolie pulmonaire

La suspicion clinique d'embolie pulmonaire repose sur la constellation de différents éléments de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens para cliniques simples.

Les symptômes d'embolie pulmonaire sont une dyspnée nouvelle ou d'aggravation récente, une douleur thoracique pleurétique, avec ou sans toux ou hémoptysie, parfois associées à des symptômes de thrombose veineuse profonde. Une étude de Stein et al. (15) montre que parmi les patients avec une embolie pulmonaire confirmée, 90% présentent une dyspnée ou une tachypnée (fréquence respiratoire >20/minute), et que 97% présentent soit une dyspnée, soit une tachypnée, soit une douleur thoracique pleurétique. Ces chiffres suggèrent une bonne sensibilité des plaintes formulées par le patient, qui restent toutefois non spécifiques, car 90% des patients sans embolie pulmonaire présentaient une dyspnée ou une douleur thoracique pleurétique dans cette étude.

Il existe plusieurs facteurs de risques thromboemboliques indépendants qui, lorsqu'ils sont présents, suggèrent le diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Ceux-ci sont l'âge avancé, une chirurgie récente, une immobilisation plâtrée, un traumatisme, une hospitalisation prolongée ou l'institutionnalisation, une néoplasie active traitée ou non par chimiothérapie, un cathéter veineux central ou un pacemaker endo-veineux, un antécédent de thrombose veineuse profonde ou superficielle, des varices ou un maladie neurologique impliquant une paralysie d'un ou plusieurs membres (16, 17). Environ 60% des événements thromboemboliques surviennent chez des patients hospitalisés ou institutionnalisés (18). Les chirurgies considérées à haut risque sont la neurochirurgie, une intervention orthopédique majeure du membre inférieur, une chirurgie abdominale, pelvienne ou thoracique pour une néoplasie, une transplantation rénale ou une chirurgie cardio-vasculaire (19). Le cancer actif quant à lui est associé à environ 20% des événements thromboemboliques dans la communauté, particulièrement chez les patients atteints d'une tumeur pancréatique, d'un lymphome ou d'une leucémie, d'une tumeur maligne cérébrale, d'un hépatocarcinome, d'un cancer colorectal ou d'autres tumeurs digestives (17, 20). Enfin la population féminine voit son risque thromboembolique augmenter en présence d'une grossesse ou dans le post-partum, et lors de la prise d'une contraception orale, d'une hormonothérapie de substitution ou d'un traitement par modulateur sélectif des récepteurs des oestrogènes comme le raloxifène (16, 21).

L'examen clinique révèle parfois une tachycardie, une tachypnée, un B2 accentué ou une turgescence jugulaire. L'électrocardiogramme montre occasionnellement une inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales, un aspect S1Q3T3 ou un bloc de branche droit compatibles avec des signes de surcharge ventriculaire droite (cf. Tableau 1). La gazométrie artérielle révélera une hypoxémie associée à une hypocapnie, avec un gradient alvéolo-artériel pathologique (cf. Tableau 2). La radiographie du thorax peut montrer l'élévation d'une coupole diaphragmatique parfois associé à une atelectasie en bande, la présence d'un signe de Westermark (hyperclarté pulmonaire causée par la réduction de la perfusion pulmonaire en aval du ou des embolies), mais peut également fournir des arguments en faveur d'un diagnostic alternatif, une

bronchopneumonie par exemple (22, 23). Dans une étude récente sur la différence de valeurs de différents facteurs de risques et signes cliniques selon l'âge chez les patients suspects d'embolie pulmonaire (24), les auteurs se sont penchés sur des données concernant 1721 patients consécutifs (données de deux études antérieures) (5, 10). L'incidence de différents signes cliniques et résultats d'examens complémentaires associés à la présence d'une embolie pulmonaire sont résumés dans le tableau 1. Ces chiffres concernant l'ensemble des patients indépendamment de leur âge.

**Tableau 1 : Incidence de différents signes cliniques et résultats d'examens para-cliniques les plus fortement associés à la présence d'une embolie pulmonaire, chez les patients avec embolie pulmonaire exclue et confirmée, ainsi que leur degré de signification (valeur de p), adapté de la référence (24)**

Signes cliniques et examens para-cliniques	EP exclue (%)	EP confirmée (%)	p
<i>Nombre de patients (%)</i>	1305 (75.8)	416 (24.2)	
Douleur du membre inférieur à la palpation ou œdème	9.3	30.1	<0.01
Turgescence jugulaire	7.3	13.3	<0.01
Tachypnée >20/min	46.8	64.7	<0.01
Tachycardie >100/min	23.3	37.0	<0.01
Radiographie du thorax			
Epanchement pleural	14.1	19.5	0.01
Atlélectasie	5.9	15.4	<0.01
Elévation d'une coupole diaphragmatique	10.4	21.2	<0.01
Signes de surcharge ventriculaire droite à l'ECG	16.2	30.5	<0.01

EP : embolie pulmonaire, ECG : électrocardiogramme

**Tableau 2 : Valeurs de gazométrie artérielle chez les patients avec embolie pulmonaire exclue et confirmée, et leur degré de signification (valeur de p), adapté de la référence (25)**

Gazométrie artérielle	EP exclue	EP confirmée	p
pH	7.43 (±0.05)	7.44 (±0.05)	NS
PO2 (kPa)	9.9 (±1.8)	8.8 (±1.8)	0.001
PCO2 (kPa)	4.7 (±0.7)	4.4 (±0.6)	0.001

EP : embolie pulmonaire, kPa : kiloPascals, NS : non significatif

Malgré leur présence plus ou moins fréquente parmi les patients avec une embolie pulmonaire confirmée et leur rôle dans la genèse de la suspicion d'embolie pulmonaire, ces éléments pris individuellement restent trop peu spécifiques de la maladie et sont également présents chez des patients sans embolie pulmonaire (26). Certains voient également leur association avec l'embolie pulmonaire varier selon l'âge (24).

En résumé, les données obtenues lors de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens complémentaires simples permettent d'identifier les patients chez qui une embolie pulmonaire doit être recherchée, mais ne permettent pas de poser un diagnostic définitif.

### 3.3. L'angiographie pulmonaire

Le recours à l'angiographie pulmonaire, qui consiste à injecter du produit de contraste dans les artères pulmonaires et permet ainsi d'identifier les embolies par l'intermédiaire de défauts de remplissage de ces vaisseaux, est resté longtemps indispensable chez une grande partie des patients pour parvenir au diagnostic d'embolie pulmonaire. Après ses balbutiements dans les années trente, puis les premiers diagnostics chez l'être humain dans les années 60 (27, 28), le Dexter Laboratory rapporte cette technique comme sûre en 1971 (29). Elle permet alors de mieux comprendre la maladie thromboembolique et d'aider au développement de nouveaux outils diagnostiques, devenant ainsi le « gold standard », l'examen de référence. Mais malgré sa grande spécificité et son faible taux de complications (4% (13/367), 1 seul décès pour Dalen et al. en 1971 (29), 1.4%, une complication majeure (saignement du point de ponction nécessitant une reprise chirurgicale), pas de décès pour une étude portant sur plus de 700 patients dans les années nonante (30)), l'angiographie pulmonaire reste un geste invasif, difficile à obtenir dans le contexte de l'urgence et relativement coûteux, ce qui explique les efforts fournis pour limiter son utilisation en cherchant d'autres moyens de poser ou d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire.

### 3.4. La scintigraphie pulmonaire

Déjà au cours des années soixante, on a commencé à utiliser la médecine nucléaire dans le contexte de l'embolie pulmonaire. Wagner et al (31) démontrèrent que des macro-agrégats d'albumine humaine marqués au iode radioactif injectés par voie intraveineuse s'accumulaient dans le lit vasculaire pulmonaire. Après avoir provoqué des embolies pulmonaires chez des chiens en leur injectant des billes de latex remplies de produit de contraste radio-opaque, ils furent capables de détecter au moyen de la scintigraphie de perfusion les zones du lit vasculaire occluses, ceci étant confirmé par la localisation des billes radio-opaques sur la radiographie thoracique standard. D'autres études à la même époque soulignèrent toutefois que l'observation d'un défaut de perfusion n'était pas spécifique de l'embolie pulmonaire (29, 32). En effet, cette anomalie peut également s'observer lors d'une broncho-pneumonie ou d'un bronchospasme, où une vasoconstriction pulmonaire se produit dans la zone mal ventilée en réflexe à l'hypoxémie locale, ou dans le contexte de maladies pulmonaires chroniques comme l'emphysème, qui détruisent le parenchyme pulmonaire et créent des zones

non perfusées (33). La sensibilité de la scintigraphie de perfusion fut quant à elle également l'objet d'études, qui conclurent qu'un examen normal excluait une embolie pulmonaire (34, 35), alors que, comme mentionné plus haut, un examen anormal ne permettait pas de s'abstenir d'investigations supplémentaires.

Un moyen d'augmenter le rendement de cet examen fut de l'associer à la scintigraphie de ventilation (inhalation de xénon radioactif), le postulat étant que la mise en évidence d'une ou plusieurs zones ventilées mais non perfusées augmente la spécificité pour l'embolie pulmonaire (36). Une des études le plus fréquemment citée est sans doute l'étude nommée Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) (11) : il s'agit d'une étude prospective multicentrique conduite entre janvier 1985 et septembre 1986 portant sur un total de 931 patients (30% des patients recrutés) pour déterminer la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie de ventilation/perfusion dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Dans cette étude le résultat de la scintigraphie était décrit comme : normal/presque normal, de faible, moyenne ou haute probabilité d'embolie pulmonaire et chaque patient bénéficiait ensuite d'une angiographie pulmonaire. Les principales conclusions de cette étude confirmèrent une bonne sensibilité de la scintigraphie normale/presque normale (sensibilité = 98%), qui permet raisonnablement d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire, et démontrèrent la spécificité de la scintigraphie de haute probabilité (spécificité = 97%), qui permet de poser le diagnostic. Toutefois, la majorité des patients (676/931) ont un résultat scintigraphique de probabilité faible ou moyenne d'embolie pulmonaire, qui ne permet pas de se prononcer quant au diagnostic. L'angiographie pulmonaire est donc chez eux nécessaire. Le rendement de l'examen n'est donc toujours pas satisfaisant (27% d'examen conclusifs), ceci d'autant plus que le nombre de scintigraphies normales diminue avec l'âge, l'existence d'une maladie pulmonaire ou les antécédents d'embolie pulmonaire (37, 38), problèmes fréquemment rencontrés dans la population suspecte d'embolie pulmonaire.

### 3.5. La probabilité clinique d'embolie pulmonaire

C'est grâce à l'étude PIOPED qu'un paramètre clé dans la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire fait son apparition (11). En effet, dans cette même étude, les médecins en charge des patients recrutés devaient estimer sur la base de leur évaluation clinique initiale la probabilité d'embolie pulmonaire pour chaque patient avant la scintigraphie, ainsi dénommée "probabilité clinique". Cette évaluation initiale reposait sur les informations données par l'anamnèse, l'examen clinique, la gazométrie artérielle, la radiographie du thorax et l'électrocardiogramme, récoltées de façon non standardisée. Cette démarche aboutissait à l'inclusion des patients dans trois catégories de probabilité clinique (faible, moyenne et forte probabilité). Lorsque la prévalence de l'embolie pulmonaire est calculée dans chaque catégorie, on constate une nette différence entre elles (cf. Tableau 3). Ces résultats parlent donc en faveur d'une bonne performance de l'estimation par le clinicien de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire.

**Tableau 3 : Prévalence de l'embolie pulmonaire selon la catégorie de probabilité clinique, adapté de la référence (11)**

Probabilité clinique	Prévalence d'embolie pulmonaire (N)
Faible	9% (21/228)
Moyenne	30% (170/569)
Elevée	68% (61/90)

Cette étude a également démontré que la combinaison de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire avec les résultats de la scintigraphie augmente le rendement diagnostique de la scintigraphie. En effet, si la sensibilité et la spécificité d'un test sont dépendantes des caractéristiques du test, les valeurs prédictives positive (proportion de malades parmi les tests positifs) et négative (proportion de non malades parmi les tests négatifs) sont également dépendantes de la prévalence de la maladie dans la population à qui l'on fait subir le test. Donc, en diminuant ou en augmentant la prévalence d'embolie pulmonaire dans les groupes subissant les tests (via l'estimation de la probabilité clinique), on augmente respectivement les valeurs prédictives négatives et positives des tests pour ces différents groupes.

Dans l'étude PIOPED, une scintigraphie normale/presque normale combinée à une faible probabilité clinique d'embolie pulmonaire excluait le diagnostic chez 98% des patients, ce qui correspond à la valeur prédictive négative, et une scintigraphie de faible probabilité combinée avec une faible probabilité clinique d'embolie pulmonaire excluait le diagnostic chez 96% des patients (cf. Tableau 4). A titre de comparaison, la valeur prédictive négative d'une scintigraphie de faible probabilité dans l'ensemble de la population étudiée (soit sans tenir compte de la probabilité clinique) n'était que de 86%, ce qui représente 14% de faux négatifs. Cela illustre bien la valeur de la clinique dans l'interprétation du résultat de ce test.

Inversement, une scintigraphie de haute probabilité combinée avec une probabilité clinique élevée d'embolie pulmonaire posait le diagnostic chez 96% des patients, ce qui correspond à la valeur prédictive positive. Cette valeur prédictive pour la scintigraphie de haute probabilité seule était moins élevée (87%).

**Tableau 4 : Valeurs prédictives des différentes catégories scintigraphiques selon leur association ou non avec la probabilité clinique d'embolie pulmonaire, adapté de la référence (11)**

Catégorie scintigraphique	Sans probabilité clinique (N)	Avec probabilité clinique (N)
Normale/presque normale	VPN 96% (123/128)	VPN 98% (60/61)
Probabilité faible	VPN 86% (256/296)	VPN 96% (86/90)
Probabilité élevée	VPP 87% (103/118)	VPP 96% (28/29)

VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative

Ces résultats résumés dans le tableau ci-dessus soulignent donc à quel point une évaluation scrupuleuse de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire influe sur la valeur des résultats des tests diagnostiques, ici dans le cadre de la scintigraphie pulmonaire. Malheureusement, ces conclusions ne profitent qu'à une minorité de patients, l'angiographie pulmonaire demeurant nécessaire chez la majorité d'entre eux dans l'étude PIOPED (>60% des patients en tenant compte de la probabilité clinique pour l'interprétation de la scintigraphie).

### 3.6. La coexistence de la thrombose veineuse profonde

Comme mentionné dans la section 3.1., depuis plusieurs années déjà la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont considérées comme faisant partie de la même entité nosologique que l'on nomme la maladie thromboembolique veineuse. En effet, des études autopsiques et cliniques ont confirmé que 90% des embolies pulmonaires sont secondaires à une thrombose veineuse des membres inférieurs (39, 40). Sa détection a donc été incorporée dans les algorithmes diagnostiques de l'embolie pulmonaire, étant donné qu'une thrombose veineuse profonde résiduelle peut être mise en évidence chez 30 à 50 % des patients avec embolie pulmonaire (41, 42).

Initialement diagnostiquée par pléthysmographie veineuse par impédance (mesure des changements de volume du membre inférieur) ou phlébographie (injection de produit de contraste dans une veine du dos du pied et opacification du réseau veineux du membre inférieur incriminé), ces techniques ont progressivement fait place à l'échographie veineuse de compression des membres inférieurs couplée ou non au Doppler, qui s'avère très sensible (>97%) et spécifique (>97%) dans le diagnostic de la thrombose veineuse profonde proximale symptomatique (incompressibilité de la veine en cas de thrombose) (43).

Cette technique est toutefois d'un apport moindre chez les patients suspects d'embolie pulmonaire asymptomatiques au niveau des membres inférieurs, chez qui la présence d'une thrombose veineuse profonde permet certes de retenir le diagnostic d'embolie pulmonaire sans effectuer d'autres investigations (spécificité = 99% (44)), mais chez qui l'absence de thrombose veineuse profonde ne permet pas d'exclure l'embolie pulmonaire (sensibilité de 39% dans une étude de La Gal et al. (44)).

Néanmoins, plusieurs études dont le principe sera détaillé dans la section 3.8. ont démontré que l'embolie pulmonaire pouvait raisonnablement être écartée chez les patients sans thrombose à l'échographie des membres inférieurs si :

1) ils avaient une scintigraphie de ventilation/perfusion non diagnostique et une probabilité clinique faible (45, 46),

ou si

2) ils avaient un scanner thoracique spiralé négatif (cf section 3.9.) et une probabilité clinique non forte (5, 42).

Il est intéressant de constater que ces résultats concernent une part non négligeable des patients étudiés, 21,5% pour 1) et 46% pour 2), ce qui permet d'éviter l'angiographie pulmonaire chez ces patients.

### 3.7. Les D-dimères

Les D-dimères sont le résultat de la dégradation de la fibrine produite par l'activation de la coagulation lors de la formation d'un thrombus. Ce processus s'accompagnant systématiquement d'une activation concomitante de la fibrinolyse, la formation du caillot s'accompagne de l'élévation du taux de D-dimères dans le plasma. Leur taux a été corrélé à la présence d'une maladie thromboembolique et ensuite utilisé comme un outil diagnostique en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (47, 48). En effet un taux de D-dimères inférieur à 500 microgrammes/L a une sensibilité de 98%, et donc une valeur prédictive élevée pour exclure une maladie thromboembolique (98% dans une étude de Bounameaux et al. (47)). La spécificité est en revanche médiocre (environ 40%) et ce n'est donc pas un outil utile pour poser le diagnostic. Dans une population de patients suspects d'embolie pulmonaire aux urgences, les D-dimères sont négatifs chez 31 à 34% des patients lorsqu'il est le premier examen effectué après l'évaluation de la probabilité clinique (10, 45, 49). Lorsqu'une échographie veineuse est effectuée chez les patients avec D-dimères élevés, la mise en évidence d'une thrombose veineuse profonde permet d'éviter des investigations supplémentaires inutiles chez un total de 38.5% de patients (5). Le dosage des D-dimères n'a toutefois pas d'indication chez les patients avec une forte probabilité clinique d'embolie pulmonaire (50). En effet, seuls 10% de ces patients ont des D-Dimères négatifs, et ils ne représentent que 10% du total des patients. Le dosage des D-dimères en présence d'une forte probabilité d'embolie pulmonaire n'a donc pas un bon rendement et le nombre absolu de patients dans ce cas de figure est trop faible pour permettre l'exclusion du diagnostic en cas de résultat négatif.

Il existe deux techniques distinctes permettant de doser les D-dimères : les tests d'agglutination au latex et la méthode par immunoessai (ELISA). Les tests d'agglutination au latex présentent l'avantage d'être réalisés rapidement, au lit du malade, et sont particulièrement utiles dans des centres de consultation non équipés de laboratoire. Le test ELISA demande un délai d'environ une heure et un laboratoire expert. Ce dernier a toutefois vu sa supériorité démontrée en raison d'une sensibilité plus élevée (0.95, IC 95% : 0.85-1.00, pour l'ELISA et l'ELISA rapide semi quantitatif, versus 0.89, IC 95% : 0.81-0.98, pour le latex quantitatif) (51), et l'avènement de tests rapides et automatisés a permis son utilisation en pratique dans le contexte de la consultation d'urgence (52).

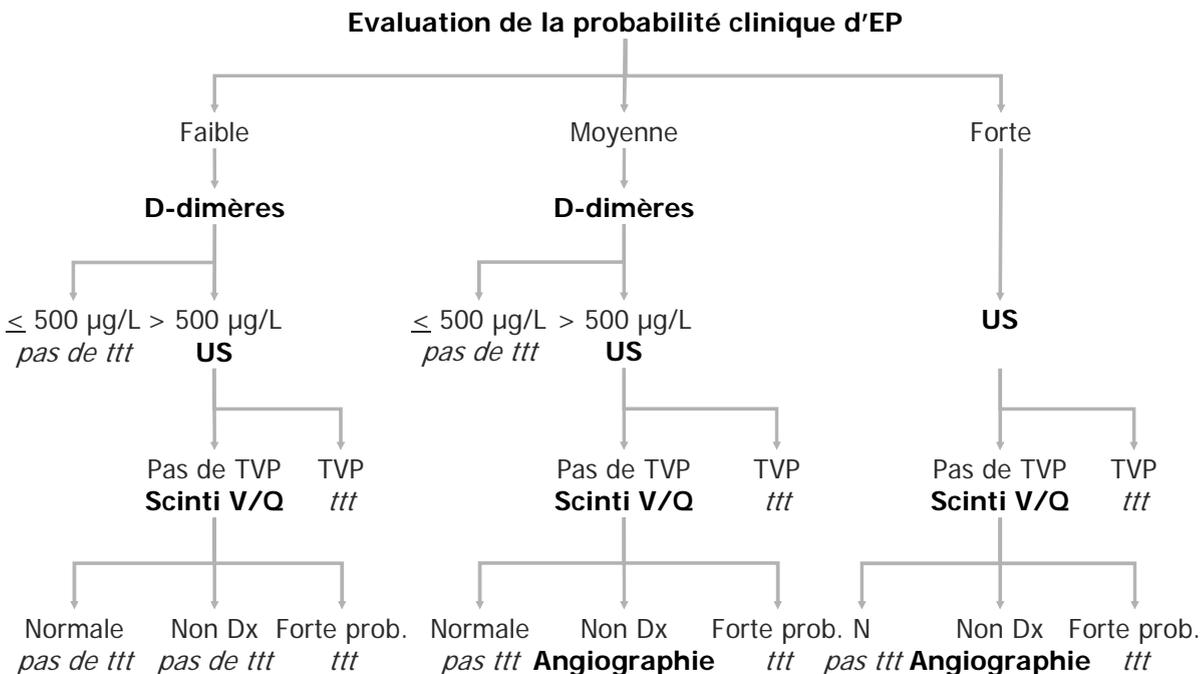
Les tests d'agglutination au latex ou les ELISA les moins sensibles permettent eux aussi d'exclure le diagnostic, mais uniquement chez les patients appartenant à la catégorie de faible probabilité d'embolie pulmonaire (53, 54). Ces tests d'agglutination au latex demeurent supérieurs en terme de spécificité (0.66 à 0.83 selon le test utilisé) (51), mais celle-ci reste toujours insuffisante pour permettre la confirmation du diagnostic et ne permet pas de s'abstenir d'investigations supplémentaires.

### 3.8. Algorithme diagnostique et étude pragmatique (« outcome study »)

Le recours aux examens décrits ci-dessus (scintigraphie pulmonaire, échographie veineuse des membres inférieurs, D-dimères), associé à l'appréciation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire permet de réduire significativement le nombre d'angiographies pulmonaires, notamment grâce à l'établissement de plusieurs algorithmes diagnostiques dictant la séquence de réalisation des différents examens (14, 45). Un tel algorithme, dont la sécurité et l'efficacité ont été démontrées dans une étude pragmatique ("outcome study") et dont l'utilisation est aisée, est détaillé dans la figure 2.

**Figure 2 : Algorithme diagnostique validé pour la suspicion d'une embolie pulmonaire incluant la scintigraphie de ventilation/perfusion (scinti V/Q) adapté des références (45) et (46)**

## Suspicion d'EP: démarche diagnostique basée sur la scinti V/Q



EP : embolie pulmonaire, scinti V/Q : scintigraphie de ventilation/perfusion, US : échographie compressive des membres inférieurs, TVP : thrombose veineuse profonde, ttt : traitement, Dx : diagnostique, prob. : probabilité, N : normale

Une étude pragmatique a pour but d'évaluer la performance d'un test diagnostique en l'employant dans des conditions cliniques réelles, l'attitude thérapeutique étant guidée par le résultat du test. Afin de juger de la justesse du diagnostic et de la pertinence de l'attitude thérapeutique adoptée, et plutôt que d'effectuer l'examen reconnu comme gold standard (l'angiographie pulmonaire pour l'embolie pulmonaire), les patients sont suivis pendant une période donnée et les événements cliniques qui surviennent pendant cette période relevés. Dans le cadre de la recherche clinique sur l'embolie pulmonaire par exemple, la survenue d'un événement thromboembolique durant la période de suivi de 3 à 6 mois chez un patient qui n'a pas été anticoagulé après un test négatif pose l'hypothèse que le résultat du test initial était un faux négatif et qu'une vraie embolie pulmonaire a été manquée. Aucun test n'étant parfait, cela survient même lorsque l'angiographie pulmonaire est réalisée chez tous les patients : le risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire dans les 3 mois après une angiographie pulmonaire négative est de l'ordre de 1 à 2% (55, 56). C'est ce chiffre qui sert de référence pour juger de la sécurité d'un critère d'exclusion de l'embolie pulmonaire dans une étude pragmatique. Ce type d'étude a permis d'évaluer les différents tests diagnostiques de l'embolie pulmonaire utilisés aujourd'hui, mais également la performance de combinaisons des résultats de ces différents tests. L'aboutissement en est la création d'algorithmes de prise en charge ou arbres décisionnels (figure 2), dont la force est tout particulièrement de permettre d'exclure une embolie pulmonaire sans recours à l'angiographie pulmonaire chez des patients avec plusieurs tests non conclusifs ou négatifs lorsque leur probabilité clinique d'embolie pulmonaire est faible ou moyenne (9, 11, 14, 57).

### 3.9. Le scanner thoracique

Dans le courant des années nonante, un intérêt croissant est porté vers un nouvel outil diagnostique potentiel : le scanner thoracique spiralé (58). Cette technique consiste en l'acquisition d'images bidimensionnelles du thorax et des vaisseaux pulmonaires après opacification de ces derniers par injection de produit de contraste intraveineux. Cette acquisition s'effectue par rotations du détecteur autour du patient, sa durée est d'environ 30 secondes, et elle permet de visualiser des déficits d'opacification des vaisseaux pulmonaires tronculaires, lobaires et segmentaires causés par la présence de thrombi intravasculaires (Figure 3).

Cet examen permet également de visualiser les structures médiastinales et parenchymateuses, et peut donc fournir des arguments pour d'autres diagnostics en l'absence d'embolie pulmonaire. Un autre avantage non négligeable de cet examen par rapport à la scintigraphie est une moins forte variabilité d'interprétation entre les examinateurs (59).

**Figure 3 : Scanner thoracique spiralé montrant un thrombus à cheval sur la bifurcation du tronc pulmonaire (défaut d'opacification par le produit de contraste)**

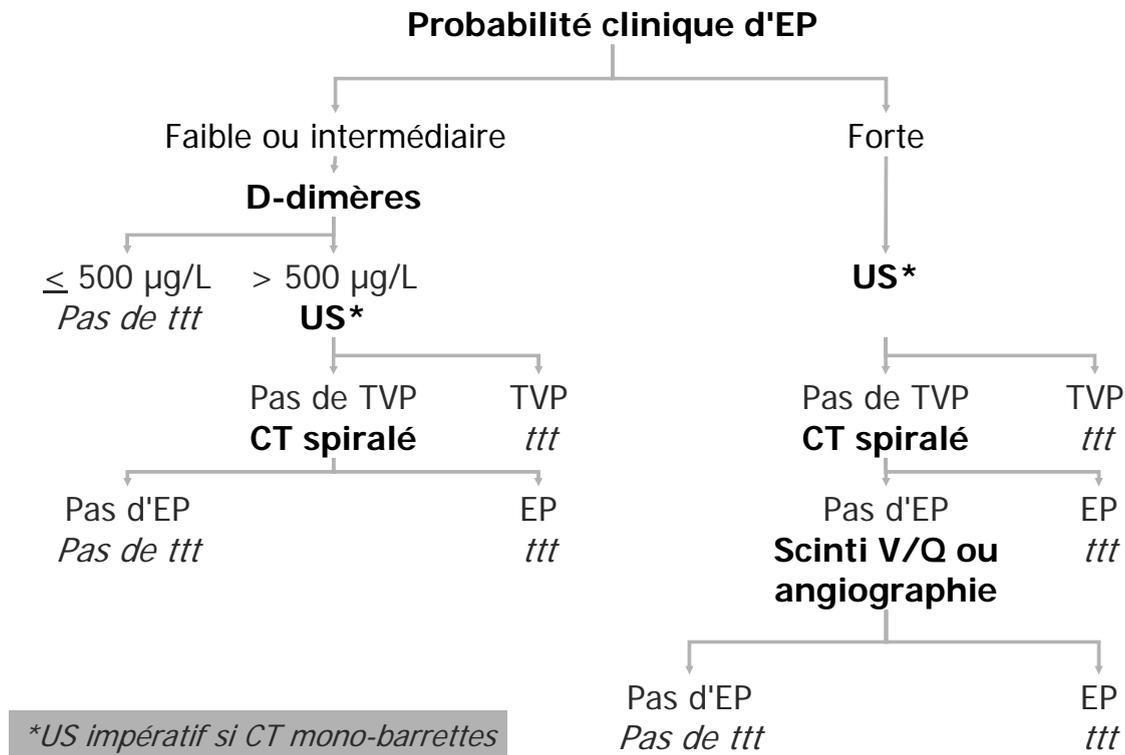


Les premières études systématiques évaluant sa sensibilité et sa spécificité montraient néanmoins une grande hétérogénéité de résultats : sensibilité de 53 à 100%, spécificité de 81-100% (60, 61). Ces revues mettaient également en évidence des imperfections méthodologiques (nombre insuffisant de patients, manque de données sur la méthode de sélection de patients, les caractéristiques des patients ou la taille de l'embolie pulmonaire à l'angiographie) qui ne permettent pas à ces travaux de remplir les critères de validité d'une étude évaluant la sensibilité et la spécificité d'un test (60, 61).

C'est alors que la première étude remplissant ces critères fut réalisée (62). Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective portant sur 299 patients consécutifs suspects d'embolie pulmonaire avec D-dimères supérieurs à 500 microgrammes/L se présentant aux urgences de l'Hôpital Universitaire de Genève. La performance du scanner thoracique spiralé mono-barrettes (c'est-à-dire muni d'un seul détecteur) était comparée à celle d'un algorithme de prise en charge validé qui est représenté dans la figure 2 (45). Dans cette étude la sensibilité du scanner thoracique spiralé était de 70% (IC 95% : 0.62-0.78) et la spécificité de 91% (IC 95% : 0.86-0.95), ce qui était inférieur aux résultats publiés jusqu'alors. Une des principales conclusions était par conséquent que cet examen ne pouvait pas être utilisé seul pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire, le taux de faux négatifs avoisinant 30%. Dans cette même étude, le taux de faux négatif était d'autant plus haut que les embolies détectées étaient distales (artères pulmonaires principales : toujours vrai positif, artères lobaires : faux positifs 15%, artères segmentaires : faux positifs 38%). La mauvaise capacité du scanner thoracique mono-barrettes à détecter les embolies distales (sous-segmentaires ou segmentaires) explique en effet le taux relativement élevé de faux négatifs (jusqu'à 30%) dans plusieurs

travaux (63, 64). Néanmoins, dans l'étude de Perrier et al., on a constaté que lorsque le scanner thoracique était effectué après un résultat négatif à l'échographie veineuse des membres inférieurs, le taux de faux positifs n'était plus que de 21%. Ceci souligne qu'en réservant le scanner thoracique spiralé à des patients chez qui la probabilité de trouver une embolie pulmonaire est plus faible après les résultats négatifs d'autres examens, on augmente la valeur prédictive négative du scanner. Quelques années plus tard, une autre étude pragmatique menée par le même groupe d'investigateurs a d'ailleurs démontré que l'on pouvait même raisonnablement exclure l'embolie pulmonaire chez les patients avec une échographie des membres inférieurs négative, un scanner thoracique mono-barrettes négatif et une probabilité clinique non forte (5). Ces résultats confirment donc la place de cet examen dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire, et sont prémonitoires du remplacement progressif de la scintigraphie de ventilation/perfusion et de l'angiographie pulmonaire par le scanner thoracique spiralé dans les démarches diagnostiques le combinant avec l'échographie veineuse des membres inférieurs et l'estimation de la probabilité clinique (cf. Figure 4) (5).

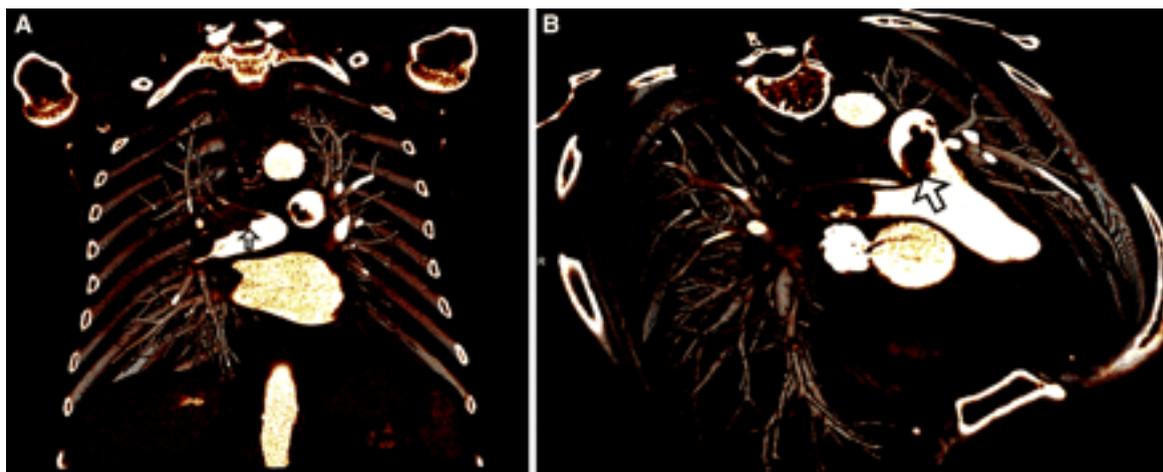
**Figure 4 : Algorithme diagnostique validé pour la suspicion d'une embolie pulmonaire incluant le scanner thoracique spiralé, adapté des références (5) et (10)**



EP : embolie pulmonaire, scinti V/Q : scintigraphie de ventilation/perfusion, US : échographie compressive des membres inférieurs, TVP : thrombose veineuse profonde, ttt : traitement, CT : scanner thoracique spiralé

Plus récemment, les progrès techniques réalisés en imagerie médicale ont permis la fabrication de scanners multi-barrettes (c'est-à-dire munis de 4, 6, 8, 10 puis 16 détecteurs), permettant une meilleure résolution (de l'ordre du millimètre) et la réalisation de sections plus fines malgré un raccourcissement du temps d'acquisition des images (<10 secondes pour un scanner équipé de 16 détecteurs, ce qui permet de diminuer les artéfacts de mouvements pouvant rendre l'examen non conclusif (65)). Le principal avantage de cette nouvelle génération de scanners est qu'ils permettent de visualiser des thrombi dans les branches segmentaires et même sous-segmentaires des vaisseaux pulmonaires, jusqu'à la sixième bifurcation vasculaire (66, 67). La corrélation entre différents interprètes des images de scanner multi-barrettes pour les embolies sous-segmentaires surpasserait même la reproductibilité de l'angiographie pulmonaire (68).

**Figure 5 : Images de scanner thoracique multi-barrettes (16 détecteurs) chez un homme de 72 ans avec une embolie pulmonaire centrale « à cheval » sur la bifurcation du tronc pulmonaire et s'étendant dans les deux artères pulmonaires (flèches). Vue antérieure (A) et antéro-crâniale (B), tiré de la référence (68)**



Une étude pragmatique récente (10) traduit ce gain de sensibilité et en valeur prédictive négative dans la pratique clinique d'un centre d'urgence. Dans cette étude, seules deux thromboses veineuses profondes furent diagnostiquées chez les 320 patients avec un scanner thoracique spiralé normal, réduisant considérablement le nombre de faux négatifs. Le risque thromboembolique global chez les patients sans embolie pulmonaire était estimé à 1.5% (IC 95% : 0.8-3.0) si les D-dimères et le scanner thoracique spiralé avaient été utilisés comme seuls tests diagnostiques dans ce collectif.

Une autre étude prospective multicentrique publiée en 2006 (l'étude PIOPED II) oblige toutefois à modérer l'enthousiasme grandissant pour ces nouveaux scanners (69). En effet, on y constate que la sensibilité du scanner multi-barrettes (en majorité munis de 4 détecteurs dans cette étude) n'est que de 83%. C'est certes meilleur que les chiffres cités plus hauts pour le scanner mono-barrettes, mais le taux de 17% de faux négatifs

laisse à penser que la détection d'embolies très périphériques n'est pas encore optimale, comme nous le montrent les chiffres des valeurs prédictives positives en fonction de la distalité de l'embolie : 97% (N : 116/120) pour les branches principales ou lobaires, 68% (N : 32/47) pour une branche segmentaire, et 25% (N : 2/8) pour une branche sous-segmentaire.

Néanmoins, la signification clinique de la mise en évidence et du traitement de ces embolies périphériques est incertaine. En effet, dans une revue d'études prospectives utilisant le scanner mono- ou multi-barrettes (70), on constate que malgré un taux de faux négatifs potentiellement élevé, le devenir des patients chez qui l'embolie pulmonaire avait été écartée par un scanner négatif, associé ou non à d'autres examens, n'était pas affecté négativement. Cette observation permet d'imaginer que des embolies périphériques ont certainement été occultés chez ces patients, mais qu'étant donné le suivi sans événement thromboembolique, un traitement anticoagulant n'aurait malgré tout pas été nécessaire. Enfin la même revue insiste également sur la grande importance de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire, qui lorsqu'elle est forte et que le scanner est négatif, impose la réalisation d'autres examens.

L'ensemble de ces résultats parfois divergents impose la réalisation de nouvelles études prospectives à large échelle, mais il est fort probable que dans un futur proche les D-dimères et le scanner thoracique spiralé soient les seuls outils nécessaires pour parvenir à un diagnostic conclusif en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, associés bien entendu à l'estimation de la probabilité clinique. N'oublions pas malgré tout qu'une minorité de patients présentent une contre-indication formelle ou relative au scanner thoracique (allergies, femmes enceintes, insuffisance rénale principalement), et que chez ces patients les démarches diagnostiques validées incluant la scintigraphie pulmonaire et l'échographie veineuse des membres inférieurs sont de première importance.

### 3.10. Les scores de probabilité clinique d'embolie pulmonaire

Après avoir passé en revue les outils biologiques et radiologiques dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire, revenons à l'étape initiale de la majorité des algorithmes de prise en charge, l'estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. Comme mentionné plus haut, elle permet une meilleure interprétation de la scintigraphie pulmonaire (11), et est nécessaire pour sélectionner les patients chez lesquels un dosage des D-dimères peut exclure l'embolie pulmonaire avec sécurité (10, 53, 54, 71). Son utilité dans les algorithmes de prise en charge n'est donc plus à démontrer (72, 73), et malgré l'avènement des scanners thoraciques à haute résolution, elle demeure indispensable pour en interpréter les résultats (69, 70).

Depuis son apparition dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire (11), l'estimation de la probabilité clinique, ou pré-test, connaît une évolution progressive avec la mise au point de plusieurs scores, dérivés d'études prospectives (9, 12, 71, 74, 75), dont certains ont été validés prospectivement par la suite (5, 10, 14, 57, 76). Ces scores répondent à un souci de standardisation de l'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. En effet, malgré la validité de l'estimation implicite de la probabilité clinique d'embolie

pulmonaire (11, 13, 45), son caractère non standardisé peut entraîner des variations entre médecins. Ainsi, la présence d'un outil servant à l'estimation objective de la probabilité de la maladie, sur la base d'items auxquels sont attribués des points dont la somme permet de mettre le patient examiné dans une des trois catégories de probabilité clinique d'embolie pulmonaire, semble utile pour le clinicien, en particulier s'il est peu expérimenté (77, 78). Nous disposons actuellement de trois principaux scores validés : le score de Wells simplifié, le score de Genève et le score de Genève révisé.

### *3.10.1. Le score de Wells*

Le groupe de recherche du Dr Wells à Ottawa publia en 1998 une première version du score du même nom, ou score de Wells extensif (9). Ce score était dérivé d'une grande étude multicentrique (5 centres) regroupant 1239 patients dont le but était de proposer un algorithme de prise en charge des patients suspects d'embolie pulmonaire se basant sur la détermination de la probabilité pré-test, la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion, l'échographie veineuse des membres inférieurs, l'angiographie pulmonaire et la phlébographie. Après récolte de l'anamnèse, de l'examen clinique, de la radiographie du thorax, de l'électrocardiogramme et de la gazométrie artérielle, une check-list des signes et symptômes était complétée pour déterminer si le patient correspondait aux critères de présentation typique, atypique ou sévère d'une embolie pulmonaire. L'étape suivante consistait à déterminer si un diagnostic alternatif au moins aussi probable que l'embolie pulmonaire aux symptômes du patient était présent. Cette détermination était basée sur les signes et symptômes et sur les résultats des examens cités plus haut (radiographie du thorax, électrocardiogramme et gazométrie artérielle). Le diagnostic alternatif était défini comme toute maladie pouvant correspondre à l'ensemble des symptômes présentés par le patient, si elle était cohérente avec l'anamnèse, l'examen physique ou les autres examens cités. Les patients étaient ensuite classés en trois catégories de probabilité pré-test d'embolie pulmonaire: faible, modérée ou forte. La prévalence de l'embolie pulmonaire dans ces trois catégories était respectivement de 3%, 28% et 78%. Le même collectif a permis deux ans plus tard le développement d'un score simplifié composé de 7 items (Cf. Tableau 5) (71). Ce score permet de déterminer une probabilité clinique d'embolie pulmonaire faible (<2 points), moyenne (2-6 points) et forte (>6 points), avec des prévalences respectives d'embolie pulmonaire de 4, 21 et 67%.

**Tableau 5 : Le score de Wells simplifié, adapté de la référence (71).**

<b>Items</b>	<b>Points</b>
Signes cliniques et symptômes de thrombose veineuse profonde (tuméfaction du membre inférieur et douleur à la palpation des veines profondes)	3
Diagnostic alternatif moins probable que l'embolie pulmonaire	3
Fréquence cardiaque supérieure à 100 /min	1.5
Immobilisation ou intervention chirurgicale dans les 4 semaines précédentes	1.5
Antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire	1.5
Hémoptysie	1
Néoplasie (sous traitement, traité dans les 6 derniers mois ou palliatif)	1

Six items, qui consistent en des éléments de l'anamnèse et du status, sont en principe objectifs, alors que l'existence d'un « diagnostic alternatif moins probable que l'embolie pulmonaire » fait intervenir un jugement subjectif. En effet il fait appel à l'impression globale de chaque médecin face au tableau clinique de son patient, et donc à son expérience de cas similaires et à son sens clinique. Plusieurs publications considèrent cette particularité comme un point faible du score malgré des validations ultérieures (14, 57, 76) et mettent l'accent sur le fait qu'un item subjectif ne permet pas d'obtenir un score standardisé (26, 74). Ainsi la variabilité entre médecin d'expérience différente ne serait pas suffisamment atténuée (78, 79). Un diagnostic moins probable que l'embolie pulmonaire a toutefois un poids non négligeable dans ce score. En effet, ce seul item permet de classer le patient dans la catégorie de probabilité moyenne d'embolie pulmonaire.

### *3.10.2. Le score de Genève*

Peu après la publication de Wells, Wicki et al. développèrent un score également composé de 7 items (74), à partir de données recueillies au cours de deux études prospectives (total de 1093 patients consécutifs) (41, 45). Ces items concernent des données de l'anamnèse, de l'examen clinique, de la gazométrie artérielle et de la radiographie du thorax (Cf. Tableau 6). Ce score rend donc l'estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire entièrement standardisée.

**Tableau 6 : Le score de Genève, adapté de la référence (74).**

Items	Points
Age	
60-79 ans	1
≥80	2
Antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire	2
Chirurgie récente	3
Fréquence cardiaque >100/min	1
PaCO <sub>2</sub> , kPa	
<4.8	2
4.8-5.19	1
PaO <sub>2</sub> , kPa	
<6.5	4
6.5-7.99	3
8-9.49	2
9.5-10.99	1
Radiographie du thorax	
Atélectasie en bande	1
Elevation d'une coupole diaphragmatique	1

kPa : kiloPascals

Les prévalences d'embolie pulmonaire parmi les catégories de faible (0-4 points), moyenne (5-8 points) et forte probabilité clinique (9 points et plus) obtenues par l'intermédiaire du score étaient de 10, 38 et 81% respectivement, et étaient comparable aux valeurs obtenues par évaluation empirique de la probabilité clinique. La principale limitation résidait dans l'obtention inconstante de la gazométrie artérielle à l'air ambiant, ce qui rendait le calcul du score impossible pour environ 10% des patients.

Une étude a permis la validation du score de manière prospective et a démontré une performance équivalente au score de Wells qui était alors calculé rétrospectivement (76). Cette étude compare également la performance du score de Genève lorsque celui-ci peut être revu à la hausse ou à la baisse par le clinicien en cas de désaccord entre son évaluation implicite et le résultat du score, situation qui survient dans environ 20% des cas. Le résultat est en faveur du score de Genève « ajusté » par le clinicien. Bien que ne remettant pas en cause la validité du score, ce résultat montre de façon intéressante que la partie subjective de l'évaluation de

la probabilité clinique d'embolie pulmonaire est un outil complémentaire aux scores standardisés.

### 3.10.3 Le score de Genève révisé

Le score de Genève dans sa version révisée (80) ne compte plus dans ses items la gazométrie artérielle à l'air ambiant, trop fréquemment manquante, et ne fait pas appel au jugement implicite du médecin (cf. Tableau 7). Il est dérivé d'une étude portant sur la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire (5), et a fait l'objet d'une validation dans un collectif indépendant (10). La probabilité clinique d'embolie pulmonaire dans les catégories de faible (0-3), moyenne (4-10) et forte probabilité (11 et plus) est respectivement de 8, 28 et 74%, ce qui concorde avec les résultats obtenus pour les différents scores publiés jusqu'ici.

**Tableau 7 : Le score de Genève révisé, adapté de la référence (80)**

Items	Points
Age >65 ans	1
Antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire	3
Chirurgie ou fracture < 1mois	2
Néoplasie active	2
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
Hémoptysie	2
Fréquence cardiaque	
75-94/min	3
95/min ou plus	5
Douleur à la palpation du réseau veineux profond et œdème unilatéral d'un membre inférieur	4

### **3.11. Résumé**

L'embolie pulmonaire est donc une maladie dont la présentation clinique est en général peu spécifique et dont le diagnostic requérait encore, il y a un peu plus de dix ans, l'angiographie pulmonaire pour la majorité des patients. Depuis le début des années nonante on assiste à de nombreux progrès techniques dans le domaine des outils diagnostiques avec la standardisation de l'imagerie nucléaire, la mise au point de tests de laboratoires performants et l'avènement du scanner thoracique spiralé doté d'une résolution spatiale de l'ordre du millimètre. Mais aussi performants que puissent devenir ces outils qui composent l'arsenal diagnostique du médecin urgentiste, et malgré leurs faiblesses, les études réalisées à ce jour sur leur utilisation nous rappelle à de nombreuses reprises que l'un des outils les plus précieux du médecin devant une possible embolie

pulmonaire reste son jugement clinique. Le rôle clé que confèrent de nombreux algorithmes décisionnels à l'évaluation de la probabilité clinique en sont la preuve scientifique. Tout comme l'interprétation des différents tests diagnostics, celle-ci fait l'objet d'études, et qu'elle soit implicite ou calculée à l'aide d'un score, lui-même revu à la hausse ou à la baisse selon l'impression subjective du médecin, elle permet devant un même scanner négatif, par exemple, d'en accepter le résultat (probabilité faible) ou au contraire d'imposer la réalisation de l'angiographie pulmonaire (probabilité forte). Cette force ne permet toutefois pas à la probabilité clinique d'exclure à elle seule une embolie pulmonaire sans la réalisation des examens complémentaires décrits dans cette introduction.

Dans la section suivante nous allons nous intéresser à un aspect particulier de l'estimation de la probabilité clinique : le diagnostic alternatif à l'embolie pulmonaire, qui apparaît dans le score de Wells. Celui-ci est en effet à l'origine de cette analyse qui s'intéresse tout particulièrement aux diagnostics alternatifs spécifiques (pneumonie, angor, affection psychiatrique, etc.) et à leur influence sur la probabilité clinique d'embolie pulmonaire.

#### **4. INFLUENCE DU DIAGNOSTIC ALTERNATIF SUR LA PROBABILITE CLINIQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE**

Le présent travail s'intéresse donc tout particulièrement à la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. Selon le score de Wells, celle-ci est influencée par la présence d'un diagnostic alternatif et de sa probabilité (Cf. 3.10.1). Dans ce score en effet, la présence d'un diagnostic alternatif moins probable que l'embolie pulmonaire augmente la probabilité clinique, et place à elle seule le patient dans la catégorie de probabilité moyenne. Inversement on peut imaginer que la présence d'un diagnostic alternatif au moins aussi probable que l'embolie pulmonaire diminue la probabilité clinique de la maladie. De plus, l'influence de diagnostics spécifiques (pneumonie, angor, etc.) sur la probabilité clinique d'embolie pulmonaire n'a jamais été décrite. C'est pourquoi nous avons réalisé cette analyse de l'influence sur la probabilité clinique de différents diagnostics alternatifs spécifiques pouvant être évoqués devant un patient suspect d'embolie pulmonaire. Les questions que nous nous sommes posées sont 1) quelle est l'influence sur la probabilité clinique d'embolie pulmonaire des différents diagnostics alternatifs évoqués, 2) certains diagnostics alternatifs permettent-ils d'exclure l'embolie pulmonaire sans autre examens supplémentaires.

Cette analyse a été publiée dans une revue scientifique en anglais en juin 2006 (81), raison de sa présentation dans cette langue.

## Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis

# Influence of specific alternative diagnoses on the probability of pulmonary embolism

Ariane Testuz<sup>1,2</sup>, Grégoire Le Gal<sup>1,2</sup>, Marc Righini<sup>1</sup>, Henri Bounameaux<sup>1</sup>, Arnaud Perrier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Angiology and Hemostasis and <sup>2</sup>Service of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Geneva University Hospital and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

### Summary

The presence and likelihood of an alternative diagnosis to pulmonary embolism is an important variable of the Wells' prediction rule for establishing clinical probability. We assessed whether evoking specific alternative diagnoses would reduce the probability of pulmonary embolism enough to forego further testing. We retrospectively studied a cohort of 965 consecutive patients admitted for suspicion of pulmonary embolism at three medical centers in Europe in whom the presence of an alternative diagnosis at least as likely as pulmonary embolism was recorded before diagnostic testing. We divided the patients into 15 categories of alternative diagnoses evoked. We then assessed the prevalence of pulmonary embolism in each diagnostic category and compared it to the prevalence of pulmonary embolism in a reference group (patients with no alternative diagnosis or a diagnosis less likely than pulmonary embolism). The

prevalence of pulmonary embolism in the reference group was 48%. The presence of an alternative diagnosis as or more likely strongly reduced the probability of pulmonary embolism (OR 0.15, 95% CI: 0.1–0.2,  $p < 0.01$ ). In almost every diagnostic category, the prevalence of pulmonary embolism was much lower than in the reference group with an odds ratio below or near 0.2. Bronchopneumonia (OR 0.4, 95% CI 0.2 to 0.7) and cancer (OR 0.6, 95% CI 0.3 to 1.5) reduced the likelihood of pulmonary embolism to a lower extent. Evoking an alternative diagnosis at least as likely as pulmonary embolism reduces the probability of the disease, but this effect is never large enough to allow ruling it out without further testing, especially when bronchopneumonia or cancer are the alternative diagnoses considered.

### Keywords

Pulmonary embolism, alternative diagnosis, probability assessment

**Thromb Haemost 2006; 95: 958–62**

### Introduction

Several studies have demonstrated the importance of pre-test or clinical probability assessment in suspected pulmonary embolism (1–3), and it is now incorporated in recent diagnostic algorithms (4–6). Implicit assessment has been well validated (2, 7, 8) but might be less accurate when applied by physicians of lesser experience (9, 10). Therefore, clinical prediction rules or scores have been developed to provide a more standardized pre-test probability assessment. The Wells' score (11) and the Geneva score (12) are the most extensively validated (13–15).

While the Geneva score uses objective clinical variables (12), the Wells' score (11) is composed of six objective clinical variables and one subjective variable, the presence of an alternative diagnosis less likely than pulmonary embolism. Although con-

sidered by some authors as a weakness of the Wells' score because of its subjectivity (3, 12) and inter-rater variability (10, 16), that item has a considerable weight: its presence is enough to put the patient into the intermediate probability group of pulmonary embolism. Conversely, evoking an alternative diagnosis at least as likely as pulmonary embolism should lower the probability of the disease. However, to our knowledge, this effect and its impact on the probability of pulmonary embolism have not been reported.

In a previous prospective outcome study (15) on a diagnostic algorithm for pulmonary embolism, we recorded the likelihood and nature of alternative diagnoses for each patient prior to diagnostic testing. We herein present a retrospective analysis of that cohort to determine: i) the influence of specific alternative diagnoses on the probability of pulmonary embolism; ii)

Correspondence to:  
Prof. Arnaud Perrier  
Service of General Internal Medicine  
Geneva University Hospital  
24 rue Micheli-du Crest, CH-1211 Geneva 14, Switzerland  
Tel.: +41 22 372 90 52, Fax: +41 22 372 91 16  
E-mail: arnaud.perrier@medecine.unige.ch

Financial support:  
The present study was supported by a grant from the Hirsch Fund  
of the University of Geneva.

Received February 24, 2006  
Accepted after revision April 18, 2006

Prepublished online May 11, 2006 doi:10.1160/TH06-02-0114

whether evoking specific alternative diagnoses would reduce the probability of pulmonary embolism enough to forego further testing.

## Methods

### Patients

We analyzed a database of 965 consecutive patients admitted for suspected pulmonary embolism at three university hospital emergency departments (Geneva, Switzerland; Lausanne, Switzerland; and Angers, France) from October 1, 2000 to June 30, 2002 (15). This was a prospective outcome study designed to evaluate a diagnostic strategy for pulmonary embolism combining clinical probability assessment, plasma D-Dimer measurement, lower limb venous ultrasonography (US) and helical computed tomography (hCT), pulmonary angiography being performed only in case of a non conclusive diagnostic work-up. All patients above 18 years presenting to the emergency department with suspicion of pulmonary embolism, defined as acute onset of new or worsening shortness of breath or chest pain without any other obvious etiology, were eligible. Exclusion criteria were: ongoing anticoagulant treatment for reasons other than thromboembolism, contraindication to CT scan [allergy to iodine contrast agents or creatinine clearance below 30 ml/min calculated by the Cockcroft formula (17)], informed consent impossible or patient refusal, suspected massive pulmonary embolism with shock, pregnancy, survival estimated below three months, and follow-up impossible.

### Clinical assessment

Physicians filled out a standardized data collection form for each patient recording demographic characteristics, risk factors for pulmonary embolism, co-morbidities, clinical signs and symptoms of venous thromboembolism, results of the arterial blood gas analysis, and description of electrocardiogram and chest X-ray. We also asked if an alternative diagnosis to pulmonary embolism was evoked, and if so, its nature and likelihood compared with pulmonary embolism. The alternative diagnosis could either be chosen from a list or written down in free text on the data form (Table 1). We requested that only the most likely should be mentioned. The clinical probability of pulmonary embolism was then assessed by the Geneva score (12), which could be overridden by the physicians' clinical judgment in case of disagreement (13, 15).

### Diagnostic criteria

For patients with a low or intermediate probability, pulmonary embolism was ruled out if the D-dimer level was below 500 ng/ml (highly sensitive ELISA assay, Vidas DD; BioMérieux, Marcy l'Etoile, France), or if both US and hCT were negative. In patients with a high clinical probability and a negative US and hCT, a ventilation-perfusion pulmonary scintigraphy or a pulmonary angiography was performed. Pulmonary embolism was considered established in patients with a proximal deep venous thrombosis shown by US, a positive helical CT or pulmonary angiogram, or a high-probability ventilation-perfusion scan (2). Each patient had a follow-up of three months.

**Table 1: Diagnostic categories used in the analysis.**

Diagnostic categories	At least as likely as PE (n)	Total (n)	Diagnoses mentioned on the data form	Diagnoses written down by the physician
Chest wall pain	149	172	chest wall pain, costovertebral joint dysfunction, osteoarticular affection, Tietzes syndrome	postherpetic neuralgia, radicular pain, intercostal neuralgia
Bronchopneumonia	67	104	bronchopneumonia	bronchopneumonia with pleural effusion
Left ventricular failure	52	78	left ventricular failure	
Coronary heart disease	44	63	angina pectoris, myocardial infarction	
Psychiatric affection	55	63	anxiety disorder, psychiatric affection	
Acute exacerbation of COPD	29	36	acute exacerbation of COPD	
Acute bronchitis	21	31	acute bronchitis	
Pericarditis	23	30	pericarditis	
Neoplastic disease	22	30	complication due to neoplasia, complication of a bronchogenic carcinoma, neoplastic affection, carcinomatous pleural effusion	
Non cardiac non pulmonary specific diagnosis	39	53	reflux esophagitis, cholecystitis, gastroduodenal ulceration, digestive affection, other digestive affection	orthostatic hypotension, renal colic, vasovagal attack, flu syndrome, multiple lymph nodes, renal affection, epistaxis, pharyngeal hematoma, pyelonephritis, thyrotoxicosis, gastritis
Other cardiovascular diagnosis	34	44	supraventricular tachycardia, cardiovascular affection, other cardiovascular affection	atrial fibrillation, rhythmic disorder, mitral papillary muscle rupture
Unexplained symptoms	48	99	chest pain of UO, dyspnea of UO, malaise/syncope of UO, other symptoms of UO, unexplained symptoms	hypoxemia of UO, hemoptysis of UO
Other specified pulmonary diagnosis	18	27	asthma, pulmonary contusion, pulmonary affection	pleuritis, pleurisy, bronchiectases, pneumothorax, pulmonary fibrosis, tuberculous pleurisy
Other unspecified pulmonary diagnosis	12	21	other unspecified pulmonary affection	
Other	1	1		other
Total	614	852		

PE: pulmonary embolism, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, UO: unknown origin.

**Table 2: Characteristics of the cohort (n=913).**

Characteristics	N (%) or mean ( $\pm$ SD)
General	
Pulmonary embolism	218 (24)
Age	60 (20)
Female gender	534 (59)
Risk factors	
Family history of DVT or PE	98 (11)
Personal history of DVT or PE	158 (17)
Known congestive heart failure	90 (10)
Previous stroke	27 (3)
COPD	90 (10)
Cancer	84 (9)
Surgery, immobilisation, trauma or fracture within one month	222 (24)
Oral contraceptives	66 (7)
Hormone replacement therapy	52 (6)
Symptoms of pulmonary embolism	
Chest pain	639 (70)
Hemoptysis	42 (5)
Syncope	63 (7)
Malaise	67 (7)
Dyspnea	603 (66)
Symptoms of DVT	191 (21)
Clinical examination	
Respiratory rate	20 (7)
Heart rate	86 (20)
Systolic blood pressure (mmHg)	140 (23)
Temperature ( $^{\circ}$ C)	36.9 (0.8)
Varicose veins	214 (23)
Signs of DVT	170 (19)
Signs of chronic venous insufficiency	185 (20)
Chest X-ray	
Pleural effusion	129 (14)
Band atelectasis	85 (9)
Elevated hemidiaphragm	111 (12)
ECG	
Right ventricular overload	209 (23)
Arrhythmia	94 (10)
Blood gases	
PaO <sub>2</sub> (kPa)	10.0 (2.6)
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	4.8 (0.8)
Clinical probability of PE (according to the Geneva score +/- override)	
Low	484 (53)
Intermediate	357 (39)
High	72 (8)

DVT: deep venous thrombosis, PE: pulmonary embolism, COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

## Measurements

First, we regrouped the alternative diagnoses evoked by the emergency physicians into 15 categories by consensus among three experts blinded to the prevalence of pulmonary embolism in any category. Care was taken to obtain nosological groups that

might be helpful and clinically meaningful for the physician in the emergency department (Table 1). For each diagnostic category, we determined the number of patients for whom the alternative diagnosis was judged at least as likely as pulmonary embolism. We calculated the prevalence of pulmonary embolism, which we compared to the prevalence of pulmonary embolism among patients for whom no diagnosis or a diagnosis less likely than pulmonary embolism was evoked.

## Statistics

Odds ratios for pulmonary embolism and determination of 95% confidence intervals were calculated by standard methods.

## Results

### Study sample

We excluded 51 (5%) of the 965 patients of the initial cohort, because the clinician in charge evoked more than one alternative diagnosis, and one patient because of a coding discordance. Hence, 913 patients (94%) were included in this analysis. The patients were predominantly women [534/913 (59%)], were around 60 years old ( $60 \pm 20$ ), and the overall prevalence of pulmonary embolism was 24% (218/913). The main clinical presentations were chest pain (70%) and/or dyspnea (66%). The characteristics of the cohort are listed in Table 2. Sixty-one patients (7%) had no alternative diagnosis to pulmonary embolism and 238 (26%) had an alternative diagnosis judged less likely than pulmonary embolism. The alternative diagnosis was judged at least as likely as pulmonary embolism in 614 of the 913 patients (67%).

Overall, among patients for whom any diagnosis was evoked and judged at least as likely as pulmonary embolism, the prevalence of the disease was 12% (75/614). On the other hand, the prevalence of pulmonary embolism among patients with no alternative diagnosis or a diagnosis judged less likely than pulmonary embolism was 48% (143/299). These patients constitute the reference group with which the prevalence of pulmonary embolism in each diagnostic category is compared for the calculation of the odds ratios.

The odds ratio for pulmonary embolism of any alternative diagnosis at least as likely as pulmonary embolism, was 0.15 (95% CI: 0.1–0.2,  $p < 0.01$ ).

### Diagnostic categories

Table 1 shows the number of patients for whom the alternative diagnosis was at least as likely as pulmonary embolism for each of the 15 final diagnostic categories. The prevalence of pulmonary embolism in the reference group (patients with no alternative diagnosis or alternative diagnosis less likely than pulmonary embolism) was 48%. We determined the prevalence of pulmonary embolism within each category and the corresponding odds ratios for pulmonary embolism (Table 3). In nearly every diagnostic category the prevalence of pulmonary embolism was much lower than in the reference group: psychiatric affection (2%), chest wall pain (7%), pericarditis (4%), acute exacerbation of COPD (7%), left ventricular failure (14%), coronary heart disease (14%), or acute bronchitis (14%). All those diagnostic

categories had odds ratios for pulmonary embolism below or near 0.2 (Table 3). Bronchopneumonia considered at least as likely as pulmonary embolism reduced the likelihood of the disease to a lower extent (odds ratio 0.4, 95% CI 0.2 to 0.7). In patients for whom cancer was thought to be more likely than pulmonary embolism, however, there was a non-significant trend towards a lower likelihood of pulmonary embolism (odds ratio 0.6, 95% CI 0.3 to 1.5) (Table 3).

## Discussion

This analysis shows that evoking an alternative diagnosis *at least as* likely as pulmonary embolism reduces the probability of pulmonary embolism approximately six-fold (odds ratio 0.15; 95% CI 0.1 to 0.2). Actually, the corresponding item in the Wells' score was whether an alternative diagnosis was *less* likely than pulmonary embolism, which raised the probability of pulmonary embolism. The odds ratio for pulmonary embolism of an alternative diagnosis less likely than pulmonary embolism was 6.2 in the univariate and 4.6 in the multiple regression analysis in the original derivation set of the Wells' score (11). As these odds ratios assess the same association and are each other's reciprocal, our results are very close (odds ratio for pulmonary embolism of an alternative diagnosis less likely than pulmonary embolism in our cohort:  $1/0.15 = 6.7$ ).

Moreover, our data show that the influence of evoking specific alternative diagnoses on the probability of pulmonary embolism is variable. Most alternative diagnostic categories (psychiatric affection, pericarditis, chest wall pain, acute exacerbation of COPD, left ventricular failure, coronary heart disease or acute bronchitis) significantly reduce the probability of pulmonary embolism. The group labeled psychiatric affection, consisting mainly of anxiety disorders accompanied by hyperventilation, is particularly striking. When such a hypothesis is considered the most likely diagnosis by the clinician, the prevalence of pulmonary embolism falls below 2% and would theoretically allow ruling out venous thromboembolism without performing further tests. In fact, the number of patients is too small to allow a precise measurement of the likelihood ratio and the "black box" effect – we do not know what particularities of the clinical presentation prompted the physician to evoke that hypothesis – would not justify that attitude.

Surprisingly, bronchopneumonia, the second largest category ( $n=67$ ), does not lower the prevalence of pulmonary embolism to the same extent as the other diagnoses mentioned above, and the prevalence of the disease was still 27% in patients in whom this diagnosis was contemplated. Although this is still significantly less than the prevalence of pulmonary embolism in patients without an alternative diagnosis, it suggests that there is considerable mimicry between the clinical presentation of pneumonia and pulmonary embolism. Noteworthy, plain chest X-ray findings were included in the clinical assessment and helped the physicians in the determination of an alternative diagnosis. On the other hand, clear cases of bronchopneumonia presenting with high fever, purulent sputum and radiological infiltrate were probably not included in our study. Indeed, our inclusion criterion was a suspicion of pulmonary embolism defined as acute onset or new worsening shortness of breath or chest pain *without*

**Table 3: Prevalence of pulmonary embolism in diagnostic categories considered at least as likely as pulmonary embolism and corresponding odds ratios for pulmonary embolism.**

Alternative diagnostic category	Prevalence of PE*	OR (95% CI)
Psychiatric affection	2 (1/55)	0.02 (0.0–0.1)
Pericarditis	4 (1/23)	0.05 (0.0–0.4)
Chest wall pain	7 (11/149)	0.08 (0.0–0.2)
Acute exacerbation of COPD	7 (2/29)	0.08 (0.0–0.3)
Non cardiac non pulmonary specific diagnosis	10 (4/39)	0.1 (0.0–0.4)
Other specified pulmonary diagnosis	11 (2/18)	0.1 (0.0–0.6)
Unexplained symptoms	8 (4/48)	0.1 (0.0–0.3)
Other cardiovascular diagnosis	9 (3/34)	0.1 (0.0–0.4)
Any alternative diagnosis evoked	12 (75/614)	0.15 (0.1–0.2)
Left ventricular failure	13 (7/52)	0.2 (0.1–0.4)
Coronary heart disease	14 (6/44)	0.2 (0.1–0.42)
Acute bronchitis	14 (3/21)	0.2 (0.1–0.6)
Bronchopneumonia	27 (18/67)	0.4 (0.2–0.7)
Other unspecified pulmonary diagnosis	33 (4/12)	0.5 (0.2–1.9)
Neoplastic disease	36 (8/22)	0.6 (0.3–1.5)

\*% of pulmonary embolism (n), PE: pulmonary embolism, OR : odds ratio, COPD : chronic obstructive pulmonary disease, CI: confidence interval.

*any other obvious etiology.* Although that last criterion is necessarily subjective, it merely reflects sensible clinical practice, since investigating all patients admitted with dyspnea and/or chest pain for pulmonary embolism would hugely increase the number of patients submitted to unnecessary and costly tests. Therefore, patients included in this study who had a final diagnosis of bronchopneumonia had a less clear-cut clinical presentation that explains why pulmonary embolism was evoked as a diagnostic possibility. Furthermore, it also explains why evoking bronchopneumonia *in a patient suspected of pulmonary embolism* did not reduce the likelihood of venous thromboembolism.

Finally, in patients with cancer presenting with suspected pulmonary embolism in whom clinicians estimated that cancer itself rather than pulmonary embolism was the explanation of a patient's symptoms, the likelihood of pulmonary embolism was lower than in the comparison group, but the difference was non-significant. Therefore, although active cancer may certainly produce respiratory symptoms due to local extension in case of bronchogenic carcinoma, or metastases, thereby decreasing the probability of pulmonary embolism, our results suggest that clinical judgment does not allow distinguishing between that explanation and pulmonary embolism. This may be due to the fact that cancer itself is an important risk factor for pulmonary embolism. Hence, all patients with cancer suspected of pulmonary embolism should have a complete diagnostic workup.

What is the clinical significance of our data? Evoking any alternative diagnosis at least as likely as pulmonary embolism reduces the likelihood of pulmonary embolism, which is consistent with the Wells' score. This effect varies according to which alternative diagnosis is evoked, but it is never large enough to allow ruling out pulmonary embolism without further testing, particularly when bronchopneumonia and cancer are the alternative diagnoses under consideration.

## References

1. Perrier A. Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment. *Semin Vasc Med* 2001; 1: 147–54.
2. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263: 2753–9.
3. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA* 2003; 290: 2849–58.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997; 52: S2-S21.
5. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941–51.
6. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; 364: 244.
7. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–5.
8. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914–20.
9. Rosen MP, Sands DZ, Kuntz KM. Physicians' attitudes toward misdiagnosis of pulmonary embolism: a utility analysis. *Acad Radiol* 2000; 7: 14–20.
10. Iles S, Hodges AM, Darley JR, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *QJM* 2003; 96: 211–5.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger 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. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416–20.
12. Wicki J, Perneger TV, Junod A, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92–7.
13. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment for suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002; 113: 269–75.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98–107.
15. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291–9.
16. de Monye W, Huisman MV, Pattynama PM. Observer dependency of the SimpliRed D-dimer assay in 81 consecutive patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 1999; 96: 293–8.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

## **5. PERSPECTIVES**

L'ensemble de ce travail montre les nombreux progrès effectués dans le domaine du diagnostic de l'embolie pulmonaire. La technologie s'est développée à une vitesse impressionnante tant dans le domaine de l'imagerie médicale que dans le perfectionnement des tests de laboratoires. Le plus grand progrès est sans doute la mise au point du scanner thoracique spiralé, qui permet dans la plupart des centres d'urgence d'obtenir dans un délai court un examen de bonne qualité, avec un risque raisonnable pour le patient.

Outre la technologie, la recherche clinique, et tout particulièrement le recours à des études pragmatiques, multicentriques et portant sur de nombreux patients, a permis de standardiser la prise en charge des patients suspects d'embolie pulmonaire en prouvant la sécurité de divers algorithmes diagnostiques. Ceux-ci ont pour but non seulement d'exclure avec certitude ce diagnostic redouté, mais également de parvenir à ce but avec un minimum de coûts, de risques et d'examens invasifs pour le patient.

Ces nombreux progrès sont toutefois indissociables d'un atout majeur, qu'un institut de radiologie performant ou un laboratoire expérimenté ne pourra pas remplacer, et que tout médecin possède de façon plus ou moins développée : son expérience et son sens clinique.

Cet atout amènera le médecin à suspecter l'embolie pulmonaire, l'aidera dans l'évaluation de la probabilité clinique de la maladie, et l'aidera également dans l'appréciation d'un éventuel diagnostic alternatif à l'embolie pulmonaire.

Notre analyse montre que selon le diagnostic alternatif avancé, l'effet sur la probabilité clinique est plus ou moins prononcé. La conclusion principale est néanmoins que tout diagnostic alternatif, s'il est au moins aussi probable que l'embolie pulmonaire, diminue significativement la probabilité clinique de la maladie. Ceci à deux exceptions près : la bronchopneumonie et la présence concomitante d'une affection néoplasique.

Ces résultats soulignent une fois encore qu'un paramètre décisif pour l'estimation de la probabilité clinique est *le degré de conviction* avec lequel le médecin propose le diagnostic alternatif, tout comme *le degré de conviction* avec lequel il suspecte l'embolie pulmonaire. Cette conviction peut naître d'éléments de l'anamnèse, de l'examen clinique, ou de résultats d'examens complémentaires, mais peut également trouver sa force à la lumière de l'ensemble du tableau clinique, sans explication objective.

En ce qui concerne la probabilité clinique d'embolie pulmonaire, les estimations implicite ou au moyen d'un score sont toutes deux validées, malgré des divergences entre auteurs sur la fiabilité de l'estimation implicite ou subjective.

Dans notre analyse, cette conviction a même le pouvoir hypothétique d'exclure l'embolie pulmonaire pour certains diagnostics alternatifs, lorsqu'une affection psychiatrique est évoquée par exemple. Le petit nombre de patients dans ce groupe et l'ignorance des critères ayant mené les médecins à évoquer ce diagnostic ne permet bien entendu pas d'arrêter les investigations chez ces patients.

Il est important de rappeler ici à quelle population notre réflexion s'adresse. Les patients inclus dans notre étude étaient des patients chez qui le premier diagnostic évoqué était soit l'embolie pulmonaire, soit un autre diagnostic dont la présentation n'était pas typique, et/ou pouvait se confondre avec une embolie pulmonaire (diagnostic alternatif au moins aussi probable). Il faut donc insister sur le fait que les patients présentant une bronchopneumonie hautement fébrile avec expectorations purulentes ou un infarctus aigu du myocarde ne font pas partie de notre cohorte, et n'ont donc jamais été suspect d'embolie pulmonaire. Par conséquent, il faut considérer que si un médecin juge qu'une embolie pulmonaire doit activement être recherchée chez un patient malgré une clinique possiblement compatible avec une autre affection (ce qui est le cas des patients inclus dans cette étude), ce patient doit bénéficier des outils diagnostiques à disposition, peu importe le diagnostic alternatif évoqué ou la probabilité clinique. Le rôle de la probabilité clinique est alors d'aider dans le choix et l'interprétation des résultats, selon les algorithmes diagnostiques validés.

Que penser en pratique des résultats concernant la bronchopneumonie et le cancer ? Pour la bronchopneumonie, la remarque sur le caractère typique ou non de la présentation clinique est ici également valable. Et comme mentionné plus haut, le cancer est un facteur de risque thromboembolique indépendant, augmentant la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. En pratique on peut donc imaginer ne pas attribuer les points du score de Wells à l'évocation de ces deux diagnostics, et ainsi leur donner moins de poids dans l'estimation de la probabilité clinique. Lors d'une estimation implicite, les médecins devraient en particulier redouter une embolie pulmonaire chez les patients souffrant d'une néoplasie active.

Notre analyse comporte bien sûr plusieurs limites. La première est son caractère rétrospectif au sein d'une étude dont le but premier n'était pas d'étudier le diagnostic alternatif. Toutefois les données utilisées avaient été récoltées de façon prospective, avant la connaissance du diagnostic. La deuxième réside dans le petit nombre de patients dans chaque groupe de diagnostic alternatif, ne permettant pas de tirer des conclusions applicables dans la pratique quotidienne de médecins urgentistes. On pourrait imaginer étudier dans une plus grande cohorte les éléments qui apparaissent régulièrement chez les patients pour qui, par exemple, on évoque une affection psychiatrique ou une douleur pariétale. Ainsi comprendrait-on peut-être sur quels critères, seuls ou combinés, ces diagnostics alternatifs viennent à l'esprit des médecins, et les utiliser pour écarter ces patients des algorithmes diagnostiques, de la même manière que l'on dose des D-Dimères.

Enfin, il est probable qu'à l'avenir l'amélioration des performances technologiques continue d'éloigner un peu plus les médecins de leurs patients et entame leur confiance en leur jugement clinique face à un scanner muni de 64 détecteurs. Nos résultats concernant le diagnostic alternatif et les études, même récentes, tenant compte de la probabilité clinique, nous encouragent à croire le contraire. En gardant une approche rigoureuse de l'histoire, de l'examen clinique et des examens para-cliniques de leurs patients, les cliniciens sont les garants d'une prise en charge rationnelle et sûre des patients suspects d'embolie pulmonaire, et permettent aux technologies d'aujourd'hui de donner le meilleur d'elles-mêmes.

En résumé notre analyse encourage toujours aussi vivement l'estimation de la probabilité clinique et la prise en compte des diagnostics alternatifs potentiels chez les patients suspects d'embolie pulmonaire. Bien que certains diagnostics alternatifs diminuent de façon marquée la probabilité clinique d'embolie pulmonaire, un patient chez qui on évoque ce diagnostic doit bénéficier d'une prise en charge standardisée.

Mais cette constatation ne réduit en rien l'importance de l'estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. Au contraire, malgré tous les progrès techniques réalisés, la majorité des études continuent à démontrer la valeur du sens et du raisonnement clinique, dont le seul pourvoyeur est le médecin lui-même. L'estimation de la probabilité clinique est donc plus que jamais ancrée dans nos algorithmes diagnostiques standardisés, et jusqu'au dernier examen effectué, elle aide le médecin à interpréter judicieusement leurs résultats.

## **6. BIBLIOGRAPHIE**

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158(6):585-93.
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. Thromb Haemost* 2000;83(5):657-60.
3. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17(4):259-70.
4. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326(19):1240-5.
5. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiere L, et al. Diagnosing pulmonary embolism with clinical assessment, D-dimer, venous ultrasound and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291-9.
6. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.
7. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117(1):19-25.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159(5):445-53.
9. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997-1005.
10. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiere AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760-8.
11. 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(20):2753-9.
12. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;114(3):173-9.
13. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360(9349):1914-20.
14. 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. *Ann Intern Med* 2001;135(2):98-107.
15. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100(3):598-603.
16. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-15.
17. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):23-9.
18. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245-8.
19. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90(3):446-55.
20. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):285-91.
21. Layton D, Clarke A, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of raloxifene as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Osteoporos Int* 2005;16(5):490-500.

22. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(1 Suppl):21S-24S.
23. Stein PD, Willis PW, 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981;47(2):218-23
24. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost* 2005(3):2457-2464.
25. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism: doubt and certainties. *Chest* 1995(107):25S-32S.
26. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *Jama* 2003;290(21):2849-58.
27. Williams JR, Wilcox WC. Pulmonary embolism. Roentgenographic and angiographic considerations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1963;89:333-42.
28. Sasahara AA, Stein M, Simon M, Littmann D. Pulmonary Angiography in the Diagnosis of Thromboembolic Disease. *N Engl J Med* 1964;270:1075-81.
29. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, Meister SG, Szucs MM, Jr., Dexter L. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971;81(2):175-85.
30. Nilsson T, Carlsson A, Mare K. Pulmonary angiography: a safe procedure with modern contrast media and technique. *Eur Radiol* 1998;8(1):86-9.
31. Wagner HN, Jr., Sabiston DC, Jr., McAfee JG, Tow D, Stern HS. Diagnosis of Massive Pulmonary Embolism in Man by Radioisotope Scanning. *N Engl J Med* 1964;271:377-84.
32. Lopez-Majano V, Tow DE, Wagner HN, Jr. Regional distribution of pulmonary arterial blood flow in emphysema. *Jama* 1966;197(2):81-4.
33. Wagner HN, Jr., Sabiston DC, Jr., Lio M, McAfee JG, Meyer JK, Langan JK. Regional Pulmonary Blood Flow in Man by Radioisotope Scanning. *Jama* 1964;187:601-3.
34. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97(1):23-6.
35. van Beek EJ, Kuyser PM, Schenk BE, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995;108(1):170-3.
36. Wagner HN, Jr., Lopez-Majano V, Langan JK, Joshi RC. Radioactive xenon in the differential diagnosis of pulmonary embolism. *Radiology* 1968;91(6):1168-74.
37. Li DK, Seltzer SE, McNeil BJ. V/Q mismatches unassociated with pulmonary embolism: case report and review of the literature. *J Nucl Med* 1978;19(12):1331-3.
38. Biello DR, Kumar B. Symmetrical perfusion defects without pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1982;7(5):197-9.
39. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98(6):891-9.
40. Perrier A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a single disease entity with different risk factors? *Chest* 2000;118(5):1234-6.
41. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):492-6.
42. Turkstra F, Kuijper PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;126(10):775-81.
43. Becker DM, Philbrick JT, Abbitt PL. Real-time ultrasonography for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. The wave of the future? *Arch Intern Med* 1989;149(8):1731-4.
44. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963-6.

45. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353(9148):190-5.
46. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160(4):512-6.
47. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337(8735):196-200.
48. 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):1-6.
49. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. 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(5):531-6.
50. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(22):2483-7.
51. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2004;140(8):589-602.
52. de Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996;75(1):11-3.
53. de Groot MR, van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, Engelage AH, Kuipers BF, Buller HR. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost* 1999;82(6):1588-92.
54. Vermeer HJ, Ypma P, van Strijen MJ, Muradin AA, Hudig F, Jansen RW, et al. Exclusion of venous thromboembolism: evaluation of D-Dimer PLUS for the quantitative determination of D-dimer. *Thromb Res* 2005;115(5):381-6.
55. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462-8.
56. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram--prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215(2):535-42.
57. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162(14):1631-5.
58. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185(2):381-7.
59. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, Valli N, Couffignal T, Raherisson C, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(4):1041-7.
60. 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(3):227-32.
61. 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(3):293-8.
62. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135(2):88-97.
63. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Crain MR, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(6):1369-74.
64. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200(3):699-706.

65. Remy-Jardin M, Tillie-Leblond I, Szapiro D, Ghaye B, Cotte L, Mastora I, et al. CT angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: impact of multislice CT on image quality and negative predictive value. *Eur Radiol* 2002;12(8):1971-8.
66. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219(3):629-36.
67. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002;222(2):483-90.
68. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109(18):2160-7.
69. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317-27.
70. Quiroz R, Kucher N, Zou K, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with pulmonary embolism: a systematic review. *Jama* 2005(293):2012-2017.
71. 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. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-20.
72. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138(12):941-51.
73. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363(9417):1295-305.
74. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161(1):92-7.
75. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med* 2002;39(2):144-52.
76. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002;113(4):269-75.
77. Rosen MP, Sands DZ, Morris J, Drake W, Davis RB. Does a physician's ability to accurately assess the likelihood of pulmonary embolism increase with training? *Acad Med* 2000;75(12):1199-205.
78. Iles S, Hodges AM, Darley JR, Frampton C, Epton M, Beckert LE, et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. *Qjm* 2003;96(3):211-5.
79. de Monye W, Huisman MV, Pattynama PM. Observer dependency of the SimpliRed D-dimer assay in 81 consecutive patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 1999;96(4):293-8.
80. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165-71.
81. Testuz A, Le Gal G, Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Influence of specific alternative diagnoses on the probability of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006(95):958-962.