



Diagnostic d'embolie pulmonaire : problématique résiduelle des D-dimères faussement positifs

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1588-92

O. Hugli
D. Aujesky

Dr Olivier Hugli
Service des urgences
CHUV, 1011 Lausanne
olivier.hugli@chuv.ch

Pr Drahomir Aujesky
Universitätsklinik für Allgemeine
Innere Medizin
Inselspital, Bern University Hospital
3010 Bern
drahomir.aujesky@insel.ch

The unresolved issue of false-positive D-dimer results in the diagnostic workup of pulmonary embolism

Pulmonary embolism (PE) remains a difficult diagnosis as it lacks specific symptoms and clinical signs. After the determination of the pretest PE probability by a validated clinical score, D-dimers (DD) is the initial blood test in the majority of patients whose probability is low or intermediate. The low specificity of DD results in a high number of false-positives that then require thoracic angio-CT. A new clinical decision rule, called the Pulmonary Embolism Rule-out criteria (PERC), identifies patients at such low risk that PE can be safely ruled-out without a DD test. Its safety has been confirmed in US emergency departments, but retrospective European studies showed that it would lead to 5-7% of undiagnosed PE. Alternative strategies are needed to reduce the proportion of false-positive DD results.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) reste difficile en raison de l'absence de spécificité de ses manifestations cliniques. Le dosage des D-dimères (DD) est le test initial chez 80-90% des patients dont la probabilité clinique prétest est faible ou intermédiaire selon un score validé. La faible spécificité des DD résulte en un pourcentage élevé de résultats faussement positifs, amenant à la réalisation superflue d'un angio-CT. Une nouvelle règle dite *Pulmonary Embolism Rule-out criteria* (PERC) vise à identifier les patients chez qui une EP peut être exclue sans dosage de DD. Alors que sa performance a été confirmée par des travaux aux Etats-Unis, les études européennes ont montré que l'application de cette règle ferait manquer 5-7% des EP. D'autres approches doivent donc être recherchées pour restreindre ou éliminer les faux positifs.

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) est fréquente et fatale dans 5 à 35% des cas lorsqu'elle n'est pas diagnostiquée et donc pas traitée.¹ Elle se manifeste par des symptômes et signes cliniques malheureusement aspécifiques : dyspnée, douleur thoracique respiro-dépendante, ainsi que tachycardie et tachypnée en sont les manifestations classiques;² mais ce sont également celles

d'une pléiade d'autres pathologies. Par exemple aux Etats-Unis, douleur thoracique et/ou dyspnée constituent les motifs d'environ dix millions d'admissions aux urgences chaque année,³ alors que le diagnostic d'EP n'est lui posé qu'environ 600 000 fois. Le diagnostic clinique d'EP est facile lorsque l'ensemble des symptômes et signes évocateurs sont présents dès l'admission, ce qui est bien plus l'exception que la règle ; l'EP est même asymptomatique chez 1% des patients ambulatoires et 5% des patients hospitalisés.^{4,5} L'EP pose donc très souvent au clinicien le plus chevronné un défi diagnostique qu'il se doit de relever, sous peine de voir son patient récidiver ou mourir d'une pathologie facilement traitable. De manière logique, l'EP fait donc fréquemment partie du diagnostic différentiel des patients aux urgences et les cliniciens ont un seuil bas pour doser la recherche.

La séquence diagnostique classique d'une EP enchaîne estimation de la probabilité prétest à l'aide d'un score validé tel le score de Genève simplifié ou celui de Wells,⁶ puis dosage des D-dimères (DD) si la probabilité d'EP est faible ou intermédiaire, suivi d'un angio-CT thoracique spiralé multibarrettes si les DD sont positifs ; pour les patients avec probabilité élevée d'EP, un angio-CT thoracique spiralé multibarrettes est le premier test (figure 1). Un résultat de DD négatif permet d'exclure une EP avec un risque thromboembolique résiduel à trois mois de moins de 1% si la probabilité prétest était faible ou intermédiaire, si et *seulement* si un dosage des DD hautement sensible est utilisé.⁷ Le recours aux DD et à l'angio-CT spiralé s'est répandu dans les centres d'urgence et s'est traduit par une augmentation du nombre d'EP diagnostiquées aux Etats-Unis, de 3,2 à 7,2/100 000 habitants entre 1993 et 2006.⁸ La disponibilité de ces tests a aussi été associée à une réduction de la mortalité,⁹ ce que contestent toutefois certains auteurs.⁸ Revers de la médaille, la faible spécificité du dosage des DD a comme corollaire un

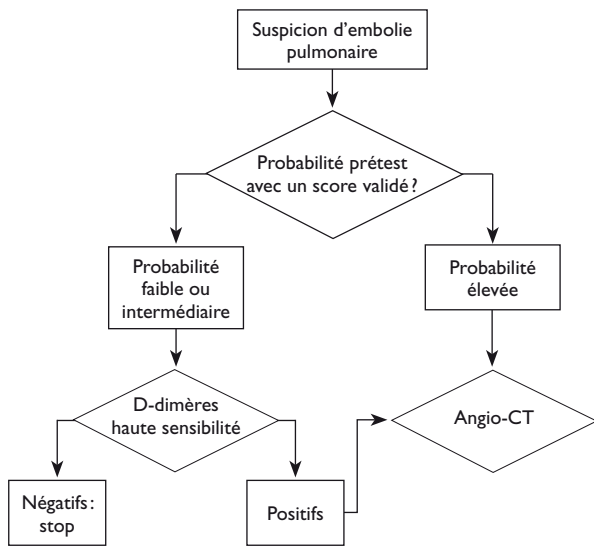


Figure 1. Démarche diagnostique validée

pourcentage pouvant atteindre 50% de résultats faussement positifs.¹⁰ La spécificité des DD est particulièrement faible chez les patients âgés, cancéreux, hospitalisés, avec des antécédents thromboemboliques et les femmes enceintes. Dans le respect du protocole, un résultat de DD positif amène néanmoins à la réalisation d'un angio-CT spiralé multibarrettes, examen dont l'indication, ces dernières années, a plus que doublé aux urgences.¹¹ La proportion d'EP confirmées par rapport à celles suspectées est quant à elle passée de 50% au milieu des années 80 à moins de 5% dans certaines études américaines actuelles.¹² Or l'angio-CT n'est pas un examen dénué de risque. L'injection de produit de contraste intraveineux expose le patient à un risque immédiat d'anaphylaxie (< 1%), d'insuffisance rénale aiguë (11%) le plus souvent transitoire,¹³ et à une irradiation significative associée à un risque de cancer secondaire;¹⁴ finalement cet examen engendre des coûts significatifs pour le système de santé. Ces risques potentiels ne sont pas triviaux, ce d'autant plus qu'un tiers des patients ainsi investigués aura un second angio-CT dans les cinq ans pour une nouvelle recherche d'EP.¹⁵ Le rapport coûts-bénéfices de cette démarche diagnostique est devenu donc moins favorable au cours de ces dernières années.

RÈGLE DE PULMONARY EMBOLISM RULE-OUT CRITERIA (PERC)

Les cliniciens ont logiquement tenté de développer des stratégies diagnostiques alternes dans le but de réduire le nombre de DD faussement positifs. Prototype de cette démarche, la règle PERC vise à identifier les patients avec une probabilité d'EP si faible que le dosage de DD est superflu pour écarter ce diagnostic de manière aussi sûre (figure 2). La règle comporte huit conditions (tableau 1) qui doivent être remplies sans exception pour que le patient puisse être considéré à très faible risque d'EP (ou PERC-). Ces huit items ont été dérivés d'une population de 3148

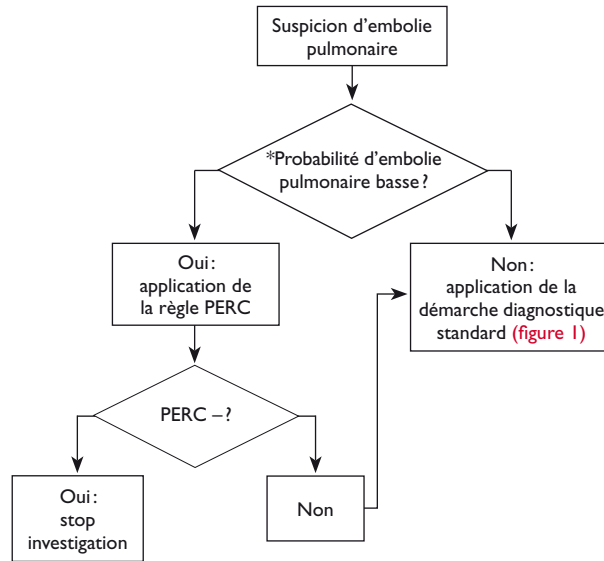


Figure 2. Nouvelle démarche diagnostique proposée avec l'intégration de la règle Pulmonary Embolism Rule-out criteria (PERC)

* Probabilité basse basée sur une échelle non validée, décrite dans l'article et dans la référence 16.

patients avec une suspicion d'EP et recrutés aux urgences de deux centres universitaires aux Etats-Unis, et dont la prévalence d'EP était de 11%.¹⁶ Elle a été ensuite validée sur un groupe indépendant de patients avec une probabilité d'EP basse, définie comme une suspicion clinique d'EP suffisante pour qu'un urgentiste (américain) certifié juge une évaluation formelle d'EP nécessaire; un sous-groupe de ces patients était considéré à très faible probabilité s'il remplissait deux conditions additionnelles: 1) que pour le patient, la dyspnée soit la raison principale de consultation et 2) que pour l'urgentiste, l'EP ne soit pas le diagnostic le plus probable. Au final, la prévalence d'événement thromboembolique était de 8% chez les patients à faible risque et de 2,4% chez ceux à très faible risque; pour les patients PERC-, la prévalence était de 1,4, et 0% pour ceux avec une faible et une très faible probabilité d'EP, respectivement (tableau 2); le rapport de vraisemblance négatif (RV-) était de 0,16 et 0, respectivement.

Tableau 1. Critères de la règle Pulmonary Embolism Rule-out criteria (PERC rule)

- Age < 50 ans
- Pouls < 100/min
- SaO₂ > 94%
- Absence d'œdème unilatéral d'un membre inférieur
- Absence d'hémoptysie
- Pas de traumatisme ou de chirurgie dans les quatre semaines précédentes
- Absence d'antécédents d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde
- Absence de traitement œstrogénique per os



Tableau 2. Performance de la règle Pulmonary Embolism Rule-out criteria (PERC) selon les études publiées

*: rapport de vraisemblance négatif; **: intervalle de confiance 95%; ***: non calculable; 1: Nouvelle-Zélande; 2: Grande-Bretagne; 3: Suisse; 4: France; 5: Belgique; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde.

Validation externe	Analyses	Pays	Score employé	Probabilité prétest	Prévalence d'EP	Suivi (jours)	% PERC-avec EP ou TVP	RV- * (IC 95%)**	Réf. n°
Multicentrique	Prospective	USA	Non validé	Faible très faible	8% 2,4%	90	1,4% 0%	0,16 (0,07-0,38) 0 (NC***)	16
Multicentrique	Prospective	USA, NZL ¹	Non validé	Très faible Faible Haute Tous	3% 10,4% 31% 6,9%	45	1% NC NC 1,3%	0,12 (0,07-0,19) 0,17 (0,11-0,25)	23
Monocentrique	Rétrospective	USA	Wells	Faible Intermédiaire Haute Tous	1,7% 12% 43% 12%	90	0% 0% NC 0%	0 (NC) 0 (NC) NC 0 (NC)	24
Monocentrique	Rétrospective	USA	/	Toute confondue	8,5%	Inconnu	0	0 (NC)	25
Monocentrique	Rétrospective	GB ²	/	Toute confondue	5,3%	90	1,4%	0,25 (0,09-0,62)	26
Multicentrique	Rétrospective	CH ³ , F ⁴ , B ⁵	/	Toute confondue	26%	90	6,7%	0,2 (0,1-0,4)	27
Multicentrique	Rétrospective	CH ³ , F ⁴ , B ⁵	Score de Genève révisé	Faible Intermédiaire Haute Tous	9,7% 25% 84% 21%	90	6,4% 0% NC 5,4%	0,63 (0,38-1,06) 0 (NC) NC 0,21 (0,12-0,38)	28

Après publication de ces résultats prometteurs, plusieurs études, pour l'essentiel rétrospectives, ont tenté de valider la sécurité de cette nouvelle démarche diagnostique intégrant la règle PERC en amont des DD. Leurs conclusions sont discordantes: une confirmation par les études issues du monde anglo-saxon, mais une infirmation par celles issues du monde francophone (tableau 2). L'examen attentif du tableau montre d'une part que le problème ne réside pas dans les RV- qui sont similaires entre toutes les études. Mais la prévalence d'EP dans les populations aux urgences passe du simple au double, voire même au triple entre les études anglo-saxonnes et francophones. En raison de cette probabilité prétest beaucoup plus élevée, le risque résiduel (ou probabilité post-test) de manquer une EP aux urgences est de 5-7%, un risque inacceptable. Plus ennuyeux, même si le patient a, sur la base du score de Genève révisé, une probabilité prétest faible d'EP d'environ 9% correspondant à celle des populations des études anglo-saxonnes,⁶ le risque résiduel de manquer aux urgences reste encore au-delà de 5%.

Comment expliquer une telle différence de prévalence alors qu'il n'y a pas d'évidence que la prévalence d'EP soit différente entre les populations des divers pays? Premièrement, les critères employés pour définir et inclure des patients à faible risque dans les études de dérivation et validation de la règle PERC reposaient sur la subjectivité des médecins et non sur un score validé; ils sont donc sources de variabilité entre médecins et limitent la validité externe de la règle, en particulier lorsqu'il y a une grande différence de culture médicale. Deuxièmement, la pratique de la médecine est plus défensive dans les pays anglo-saxons en raison du risque élevé de poursuites médico-légales,^{17,18} avec pour conséquence un abaissement du seuil pour exclure toute suspicion de maladie. Troisièmement, le nombre de visites par habitant aux urgences est 1,5-2 fois plus élevé aux Etats-Unis, où les urgences servent plus

souvent de cabinet de médecine de premier recours et de filet social pour des patients sans assurance et/ou en rupture; ce qui «dilue» les patients souffrant de pathologies graves dans une population moins gravement atteinte et différente de celle rencontrée dans nos urgences. Finalement, le système de remboursement à l'acte aux Etats-Unis pousse les médecins à la surconsommation de tests paracliniques.¹⁹

La règle PERC pourrait cependant gagner en popularité hors de ses frontières américaines ces prochaines années. Elle apporte une réponse simple (simpliste?) à une problématique ubiquitaire pour les urgentistes, les radiologues et les gestionnaires des ressources financières décroissantes de nos systèmes de santé; d'autre part, elle est supportée par des publications dans des journaux scientifiquement respectables et par son inclusion dans des calculateurs médicaux consultables sur des smartphones populaires tels l'iPhone ou sur internet (www.mdcalc.com). Mais son application de manière automatique à nos patients aux urgences est une erreur dans l'état actuel des connaissances; cette règle fait courir le risque de perdre le gain obtenu en termes de sécurité diagnostique grâce à l'approche présentée dans la figure 1. Mais existe-t-il d'autres moyens de gagner encore en sécurité en réduisant le nombre de résultats de DD faussement positifs?

STRATÉGIES ALTERNES POUR RÉDUIRE LES DD FAUSSEMENT POSITIFS ET LES ANGIO-CT THORACIQUES INUTILES?

Une première mesure simple pour limiter les investigations inutiles est de ne pas effectuer un angio-CT chez les patients dont la probabilité d'EP est faible ou intermédiaire sur la base d'un score validé et qui ont un résultat négatif des DD dosés avec un test hautement sensible. Cette simple mesure pourrait en réduire le nombre d'envi-



ron 7%.²⁰ Pour ce faire, il faut s'assurer qu'une intégration de la probabilité prétest et du résultat des DD est faite avant toute demande d'angio-CT. Une deuxième mesure potentielle serait de modifier le seuil de positivité des DD en fonction de l'âge, un des facteurs connus pour abaisser leur spécificité. Ainsi la spécificité des DD oscille entre 60-70% avant 50 ans pour s'abaisser à environ 10% à partir de 80 ans.²¹ Selon une étude rétrospective récente, une modification dès l'âge de 50 ans du seuil de positivité des DD, égal à 10 x âge, augmenterait significativement la proportion de résultats de DD «normaux», jusqu'à atteindre une augmentation de 14% pour les patients au-delà de 70 ans. Cette méthode serait réalisable sans réduire la sécurité des patients et le nombre d'exams radiologiques superflus en serait réduit d'autant.²² Mais avant toute application en clinique, une étude prospective multicentrique doit absolument confirmer la sécurité d'une stratégie diagnostique différente en fonction de l'âge. En effet, les intervalles de confiance de cette étude sont aussi compatibles avec une proportion de près de 9% d'EP manquées! Une troisième approche serait d'adapter la règle PERC au contexte local ou de développer une règle locale similaire. C'est un chantier gigantesque qui risque de ne jamais être entamé. Finalement, la recherche se poursuit afin de trouver d'autres biomarqueurs susceptibles de combiner la haute sensibilité des DD à une spécificité plus élevée. En postulant qu'un tel biomarqueur existe dans un futur proche, il faudra encore de nombreuses années pour répliquer la démarche diagnostique ayant confirmé le rôle central des DD.

CONCLUSION

La faible spécificité des DD se traduit par un nombre important de résultats faussement positifs, générateurs d'exams radiologiques inutiles et comportant des risques immédiats et à long terme pour nos patients. La règle

PERC a été proposée comme une méthode sûre pour exclure une EP en se passant du dosage des DD. Son évaluation dans des centres d'urgence européens francophones montre que cette règle conduit à un risque inacceptable d'EP manquée. Le manque de sûreté de cette règle s'explique par une prévalence double d'EP chez nos patients des urgences dont les caractéristiques médicales de plus diffèrent. La réflexion autour de la problématique des DD faussement positifs doit être poursuivie pour le bénéfice des patients et des budgets de la santé. ■

Implications pratiques

- > La faible spécificité des D-dimères implique un nombre significatif de résultats faussement positifs qui poussent à la réalisation d'angio-CT thoraciques superflus
- > La règle *Pulmonary Embolism Rule-out criteria* (PERC) est issue d'une recherche menée aux Etats-Unis sur des patients aux urgences avec une faible prévalence d'embolie pulmonaire et chez qui elle permet d'exclure une embolie pulmonaire sans recourir au dosage des D-dimères
- > La règle PERC, appliquée à des patients des urgences de pays francophones, manque 5-7% des embolies pulmonaires, un pourcentage nettement supérieur à celui résultant des algorithmes diagnostiques actuellement recommandés
- > Une règle ou un score clinique ne peuvent être appliqués sans autre à une population où la prévalence de la maladie est différente de la population dont la règle est issue et où elle a été validée
- > Un dosage des D-dimères avec un test de haute sensibilité reste l'examen incontournable après la détermination d'une probabilité d'embolie pulmonaire faible ou intermédiaire

Bibliographie

- 1 Hermann RE, Davis JH, Holden VWD. Pulmonary embolism. A clinical and pathologic study with emphasis on the effect of prophylactic therapy with anticoagulants. *Am J Surg* 1961;102:19-28.
- 2 Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *J Thromb Haemost* 2010;8:693-8.
- 3 Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National hospital ambulatory medical care survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report* 2008;1-38.
- 4 Ritchie G, McGurk S, McCreath C, Graham C, Murchison JT. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. *Thorax* 2007;62:536-40.
- 5 Storto ML, Di Credico A, Guido F, Larici AR, Bonomo L. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:264-7.
- 6 ** Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70.
- 7 ** Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92.
- 8 Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-7.
- 9 Jelinek GA, Ingarfield SL, Mountain D, Gibson NP, Jacobs IG. Emergency department diagnosis of pulmonary embolism is associated with significantly reduced mortality: A linked data population study. *Emerg Med Australas* 2009;21:269-76.
- 10 van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
- 11 Donohoo JH, Mayo-Smith WW, Pezzullo JA, Eglin TK. Utilization patterns and diagnostic yield of 3421 consecutive multidetector row computed tomography pulmonary angiograms in a busy emergency department. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:421-5.
- 12 * Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: Running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost* 2004;2:1244-6.
- 13 Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:4-9.
- 14 Verdun FR, Bochud F, Gundinchet F, et al. Quality initiatives radiation risk: What you should know to tell your patient. *Radiographics* 2008;28:1807-16.
- 15 Kline JA, Courtney DM, Beam DM, King MC, Steuerwald M. Incidence and predictors of repeated computed tomographic pulmonary angiography in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009;54:41-8.
- 16 Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:1247-55.
- 17 Katz DA, Williams GC, Brown RL, et al. Emergency physicians' fear of malpractice in evaluating patients with possible acute cardiac ischemia. *Ann Emerg Med* 2005;46:525-33.
- 18 Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. More on: Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:190-1.
- 19 Brook RH. Physician compensation, cost, and quality. *JAMA* 2010;304:795-6.



20 Corwin MT, Donohoo JH, Partridge R, Eggin TK, Mayo-Smith WW. Do emergency physicians use serum D-dimer effectively to determine the need for CT when evaluating patients for pulmonary embolism? Review of 5,344 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1319-23.

21 Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61.

22 * Douma RA, le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: A retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340:c1475.

23 * Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772-80.

24 Wolf SJ, McCubbin TR, Nordenholz KE, Naviaux NW, Haukoos JS. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2008;26:181-5.

25 Dachs RJ, Kulkarni D, Higgins GL. The pulmonary embolism rule-out criteria rule in a community hospital ED: A retrospective study of its potential utility. *Am J Emerg Med* 2010; in press.

26 Hogg K, Dawson D, Kline J. Application of pulmonary embolism rule-out criteria to the UK Manchester

Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (MIO-PED) study cohort. *J Thromb Haemost* 2005;3:592-3.

27 Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. More on: Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:188-9; author reply 190-1.

28 * Hugli O, Righini M, Le Gal G, et al. The pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule does not safely exclude pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:300-4.

* **à lire**

** **à lire absolument**