



Embolie pulmonaire : prise en charge initiale

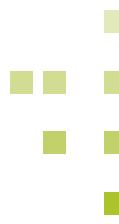


Rev Med Suisse 2007; 3: 2640-5

**B. Egger
J.-D. Aubert**

Drs Bernard Egger
et John-David Aubert
Service de pneumologie
Explorations Cœur – Poumons BH-07
CHUV, 1011 Lausanne
bernard.egger@chuv.ch

Pulmonary embolism : initial management
Pulmonary embolism is a frequent disease with well known acquired or hereditary risk factors. The first diagnostic step is to determine a pre-test probability of the disease based on the revised Geneva score. Further work up with D-Dimers, blood gases and ECG, will ascertain the diagnostic of the condition. The prognosis will be better evaluated with BNP and troponine. Negative D-Dimers can rule out pulmonary embolism when pre test probability of the disease is low or intermediate. Radiological work-up includes computed tomographic pulmonary angiography when D-Dimers are positive and when the pre test probability is high, or ventilation/perfusion scan in case of iodine allergy or renal failure. Finally, guidelines will help choosing which patients suffering of pulmonary embolism have to undergo a hematological assessment or oncologic screening.



L'embolie pulmonaire est une pathologie fréquente, dont les facteurs de risque acquis ou héréditaires sont bien connus. Initialement, le diagnostic se base sur une suspicion clinique (score de Genève révisé). Les examens sanguins à but diagnostique (gazométrie, D-dimères, ECG) ou pronostique (BNP, troponine) permettent d'étayer le bilan. Les D-dimères négatifs permettent d'éliminer une embolie pulmonaire dans les classes de suspicion basse ou intermédiaire. L'angio-CT thoracique est l'examen de choix en cas de D-dimères positifs ou de haute probabilité clinique. La scintigraphie sera préférée en cas d'allergie à l'iode ou d'insuffisance rénale. Finalement, les recommandations internationales définissent quel patient ayant une embolie pulmonaire doit bénéficier d'un bilan hématologique ou d'une recherche de néoplasie.

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) est une pathologie connue de tous et malheureusement largement répandue. Elle est la deuxième cause d'atteinte cardiovasculaire aiguë après l'infarctus du myocarde et la troisième cause de mortalité par maladie cardiovasculaire après l'infarctus et l'accident vasculaire cérébral.¹ L'incidence de l'EP est, aux Etats-Unis, de 5-600 000 nouveaux cas/an (environ 1 cas/1000 personnes/an) et est suspectée 5-10 fois plus souvent. En Suisse, environ 3500 hospitalisations pour une EP ont été recensées en 2003. La durée de séjour pour une EP varie de 10,9 jours en Suisse à 6,4 jours aux Etats-Unis.² Seuls la rapidité du diagnostic et le traitement permettent de réduire la mortalité de cette maladie de 15-30% à 2-8%.³ Les facteurs de risque sont nombreux, soit d'origine héréditaire, soit acquis lors de phénomènes de stase ou de lésions veineuses, ou par des états d'hypercoagulabilité secondaires (tableau 1).

BILAN INITIAL

Probabilité clinique

Différents scores cliniques validés ont été élaborés, comme le score canadien de Wells (patients hospitalisés ou ambulatoires âgés de plus de 18 ans)⁴ ou plus récemment celui de Genève utilisant uniquement des données objectives (patients ambulatoires âgés de plus de 18 ans). Ce score a été révisé en 2006 (tableau 2) et permet, comme les scores antérieurs, de classer les patients dans une classe de probabilité clinique d'EP faible (prévalence d'EP de 8-9%), moyenne (27-28%) et haute (72-74%).⁵

Depuis la fin des années 90, la probabilité clinique d'EP est devenue une donnée capitale dans l'évaluation diagnostique initiale d'une EP, passant en première place dans les différents algorithmes décisionnels et réduisant l'utilisation des D-dimères aux classes à faible ou moyen risque (cf. ci-après).^{6,7}

Examens sanguins

Les investigations biologiques susceptibles de fournir une aide dans l'évaluation d'un événement embolique pulmonaire sont réparties en deux catégo-

**Tableau 1. Facteurs de risque d'embolie pulmonaire**

| Acquis | Héréditaires |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Immobilisation • Traumatisme majeur ou chirurgie < 4 semaines • Cancer actif • Antécédents d'EP • Insuffisance cardiaque • Obésité • Grossesse et post-partum • Contraception ou substitution hormonale (œstrogènes) • Cathétér • Troubles thrombotiques acquis (thrombocytose, syndrome des antiphospholipides...) • HTA • Tabagisme | <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en antithrombine III, protéine C ou S • Résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden) • Altération du plasminogène • Hyperhomocystéinémie • Augmentation du taux plasmatique de facteur VIII • Mutation de la prothrombine |

Tableau 2. Score de Genève révisé

| | Point |
|--|--|
| Facteurs de risque | |
| - Age > 65 ans | 1 |
| - Antécédents de thrombose ou embolie | 3 |
| - Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture des membres inférieurs dans le mois précédent | 2 |
| - Cancer solide ou hématologique actif ou en rémission depuis moins d'un an | 2 |
| Symptômes | |
| - Douleur unilatérale d'un membre inférieur | 3 |
| - Hémoptysie | 2 |
| Signes cliniques | |
| - Douleur à la palpation d'un trajet veineux et œdème unilatéral d'un membre inférieur | 4 |
| - Fréquence cardiaque 75-94 batt/min > 94 batt/min | 3 5 |
| → Probabilité clinique d'EP: | Bas Intermédiaire Elevé |
| | 0-3 4-10 > 10 |

ries : ceux à but diagnostique comme la gazométrie ou les D-dimères et ceux ayant un rôle pronostique comme la troponine et le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP).

A but diagnostique

Gazométrie

Elle est de sensibilité et spécificité médiocres. Même si physiopathologiquement on peut s'attendre à une baisse de la PaO₂ comme de la PaCO₂, différentes études n'ont pas établi une variation significative de ces paramètres.⁸ La différence alvéolo-artérielle d'O₂ aura tendance à augmenter mais, comme pour la PaO₂ ou la PaCO₂, cela n'est pas toujours constaté, notamment pour les cas d'EP mineures.

D-dimères

Cette molécule résulte de la dégradation du caillot de fibrine rencontré dans tous processus thrombotiques ou emboliques. La demi-vie des D-dimères est de 8 heures et il faut environ 15-20 jours après un événement thromboembolique aigu pour négativer le test.⁹ Dans le diagnostic initial d'une EP aiguë, ce test est une aide précieuse par sa valeur prédictive négative élevée ; par contre, une maladie thromboembolique chronique pourra être manquée

en l'absence d'événement récent. Différents tests quantitatifs (tests qualitatifs de moins bonne sensibilité) sont actuellement sur le marché sous la forme, parmi les plus performants, d'ELISA, de tests d'agglutination sur latex ou par immunofluorescence. La sensibilité se situe aux environs de 95-97%.¹⁰ De par la taille du caillot, la sensibilité peut varier en fonction d'une atteinte proximale (93%) ou plus distale (50% niveau sous-segmentaire).¹¹ Contrairement à la sensibilité qui ne varie pas avec l'âge, la spécificité atteint son apogée vers 30-40 ans avec des valeurs entre 60 et 70%. La spécificité, faible dans toutes les classes d'âge, s'abaisse avec l'âge pour n'être plus que de 10% à plus de 80 ans.¹² Hormis l'âge, la chirurgie récente, une infection, l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque, une néoplasie ou une atteinte hépatique peuvent amener à un test de D-dimères positifs.¹³

L'utilité des D-dimères est par contre plus limitée chez des patients au décours d'un traitement de six mois d'anticoagulation pour un premier épisode thromboembolique. Chez de tels patients, lors d'une suspicion de récidive thromboembolique, les D-dimères sont moins souvent négatifs (< 500 ng/ml) réduisant l'utilité de ce test. Dans ce contexte, la proportion de tests négatifs se situe à 15,9% (32,7% chez des patients sans antécédents thromboemboliques).⁵

Des résultats similaires furent publiés en 2006 pour les patients oncologiques. Le test était alors rendu plus spécifique (de 16 à 30%), sans changement de la sensibilité, avec une valeur seuil de D-dimères passant de 500 à 900 ng/ml. Cependant, le faible nombre de patients oncologiques ayant des D-dimères négatifs et un intervalle de confiance large ne permettait pas de recommander deux valeurs seuil différentes.¹⁴

Au vu d'une valeur prédictive négative (VPN) proche de 100%, les algorithmes décisionnels proposent actuellement de n'utiliser ce test essentiellement que dans les catégories de patients avec une probabilité faible ou modérée d'EP avec une VPN de 97%. Les patients ayant une haute probabilité d'EP ne peuvent être raisonnablement rassurés si le test est négatif (VPN de 85%) et il est suggéré d'aller directement à l'imagerie.^{15,16}

A but pronostique

Troponine

La troponine en soi n'est pas un bon paramètre de diagnostic de l'EP car elle est le reflet d'une répercussion cardiaque de l'embolie qui ne survient que dans les situations moyennes à sévères. Cependant même dans ces cas, seulement 30-50% des patients ont une surcharge cardiaque droite, donc une troponine élevée. Si ce paramètre n'est pas un bon moyen diagnostique, il est cependant corrélé, si augmenté, à un moins bon pronostic.¹⁷ De ce fait, même si rarement utile, ce paramètre peut parfois influencer, avec d'autres critères, la prise en charge (hospitalière ou ambulatoire). Enfin les patients ayant un délai de plus de trois jours entre l'épisode d'EP et le prélèvement sanguin avaient systématiquement des troponines négatives.¹⁸

Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Cette molécule est relâchée dans le flux sanguin lors



d'une dilatation des cavités cardiaques droites. Peu d'études ont été réalisées dans un contexte d'EP et les valeurs de références sont variables. La sensibilité et la spécificité de ce test se situent à respectivement 60 et 62%.¹⁹ Cependant un taux <50 pg/ml identifiait 95% des évolutions bénignes d'EP avec une valeur prédictive négative de 97%.²⁰ Comme pour la troponine, le BNP est un mauvais outil diagnostique de l'EP mais pourrait également être utile pour le pronostic et la décision d'une prise en charge, probablement essentiellement chez des patients de moins de 65 ans. En effet, après cet âge et en raison notamment d'une clairance rénale plus fréquemment perturbée, le seuil normal est globalement plus élevé dans cette population.

Examens cardiaques

L'ECG est souvent altéré avec des modifications aspéciques et généralement transitoires. Les modifications les plus fréquentes restent celles du segment ST et de l'onde T mais dans moins de 50% des cas. Plus rarement, on retrouve un bloc de branche droit (9%) ou la fameuse constillation $S_I-Q_{III}-T_{III}$ chez seulement 19% des patients.^{8,21}

L'échocardiographie peut révéler une hypokinésie, voire une dysfonction ventriculaire droite, essentiellement dans les EP sévères. Devant une telle atteinte myocardique, la mortalité est doublée à deux semaines.²²

Examens radiologiques

Radiographie thoracique standard

C'est l'examen le plus fréquemment utilisé en première intention chez une personne souffrant de dyspnée aiguë. Les anomalies rencontrées à la radiographie standard lors d'EP sont peu sensibles et peu spécifiques. Le signe le plus fréquemment retrouvé est le signe de Westermark ou pauvreté vasculaire focale (45% des cas). Egalement retrouvées mais dépendant de la proximalité de l'embole, sont l'amputation d'une artère hilaire, une cardiomégalie, une consolidation pulmonaire (infarctus) et, rarement, une atélectasie ou surélévation d'une coupole diaphragmatique.²³

Scintigraphie ventilée/perfusée (V/P)

Cette technique a beaucoup évolué depuis une quinzaine d'années avec le passage de la scintigraphie planaire à la technique SPECT. Malgré des données relativement fragiles, la technique SPECT permet, par rapport à la planaire, un gain significatif dans la détection des EP sous-segmentaires (63% comparé à 33-36%), et une capacité diagnostique comparable au CT multibarrettes.²⁴ La sensibilité et la spécificité d'une telle technique sont respectivement de l'ordre de 88 et 96%.

Scanner thoracique

Le scanner thoracique (CT), multidétecteur, est devenu depuis la fin des années 90 une investigation incontournable dans le bilan initial de l'EP. Hormis l'EP, cet examen permet d'expliquer la symptomatologie respiratoire par un diagnostic alternatif. Précédemment, les sensibilité/spécificité pour l'EP des scanners thoraciques de l'ancienne génération étaient de respectivement 70 et 90%.^{25,26} Actuellement, la sensibilité d'une imagerie telle que fournie par une angiographie scannographique se situe aux

alentours de 83% pour une spécificité de 96%. L'analyse de la phase veineuse permet en plus d'augmenter cette sensibilité à 90% sans modification de la spécificité. Cette différence de sensibilité n'amène cependant que peu de modifications des valeurs prédictives pour les patients avec une probabilité faible ou moyenne d'EP.²⁷ Dans la même étude, la valeur prédictive positive était dépendante de la probabilité pré-test d'EP, soit 96% (haute probabilité) – 92% (intermédiaire) – 58% (basse). Cependant, la littérature a déjà largement évalué ces paramètres avec des valeurs de sensibilité (66-93%) et de spécificité (89-97%) très variables mis sur le compte de la qualité des images et de l'expérience des radiologues.²⁸

Chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la mortalité par EP se situe autour des 10%.²⁹ Une origine embolique à une décompensation respiratoire est plus rare avec une prévalence de 3,3% des cas arrivant aux urgences.³⁰

Il est classiquement prétendu que la scintigraphie est de mauvaise résolution pour diagnostiquer une EP chez les patients BPCO en raison des troubles ventilatoires. Pour cette raison, l'angio-CT est volontiers préféré comme investigation radiologique initiale. La littérature est cependant assez pauvre à ce sujet. Bien que la BPCO ne modifie aucunement les sensibilité/spécificité de l'angio-CT, la scintigraphie ventilée/perfusée reste un examen valable avec essentiellement une augmentation du nombre d'examens non diagnostiques (21% chez des patients non BPCO et 46% chez des patients BPCO) au détriment des examens normaux. Par contre, chez les patients souffrant d'une BPCO avec une haute probabilité d'EP, la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie V/P sont estimées respectivement à 79 et 92% alors que, dans les mêmes conditions cliniques, l'angio-CT arrive à des sensibilité/spécificité de 53 et 91%.³¹

Angiographie et angiographie IRM

L'angiographie n'est probablement plus le *gold standard* étant donné l'efficacité des autres techniques et ses inconvénients (invasif, mortalité et morbidité, rarement pratiquée).

L'angiographie par IRM présente de nombreux artefacts et une sensibilité médiocre de 77%,³² mais l'évolution de la technologie est prometteuse laissant entrevoir un rôle plus précis dans le futur.

Algorithmes décisionnels

Trois éléments sont importants dans la prise de décision initiale.

Age du patient

Nous avons déjà évoqué la faible spécificité des D-dimères. Il en découle que cette molécule ne permet d'exclure l'EP que dans 5% des cas de plus de 80 ans contre 60% dans une population de moins de 40 ans. De plus, le taux de scintigraphies non conclusives augmente aussi clairement avec l'âge. De ce fait, chez le sujet âgé, l'algorithme décisionnel devra donc éviter ces deux méthodes diagnostiques et se focaliser surtout sur la probabilité clinique d'EP, le CT thoracique et l'US des membres inférieurs.³³

Probabilité d'EP pré-bilan

Comme déjà largement souligné, la probabilité d'EP avant tout bilan va jouer un rôle sur la séquence du bilan. Une probabilité élevée va amener à éviter la mesure initiale des D-dimères et directement diriger le bilan sur une investigation radiologique.^{7,34}

Deux voies diagnostiques

Deux voies sont à disposition soit par angio-CT (figure 1), soit par scintigraphie pulmonaire en tenant compte de la fonction rénale et d'une allergie à l'iode. La première voie a été proposée notamment par une étude multicentrique de 756 patients ambulatoires. Le risque de thromboembolie à trois mois de suivi était alors de 1,5%.⁷ Dans la deuxième voie, l'échographie (US) des membres inférieurs puis la scintigraphie précèdent l'éventuel angio-CT thoracique ou angiographie dans la séquence de l'algorithme.

Il est cependant important de souligner que l'essentiel de ces algorithmes et études se basent sur des patients arrivant aux urgences et donc initialement non hospitalisés.

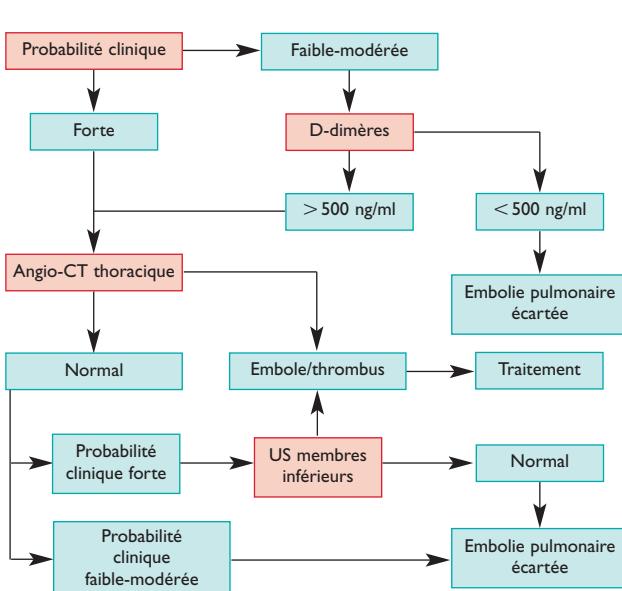


Figure 1. Algorithme par angio-CT

Questions

Quand faut-il faire un bilan hématologique ?

La question «quand faire un bilan à la recherche d'une thrombophilie?» est récurrente. Parmi les altérations conférant une thrombophilie, le risque de thrombose est différent en face d'un premier épisode ou d'une atteinte récidivante. Dans le cas d'un événement inaugural, le risque relatif est de 2-3 fois lors d'une hyperhomocystéinémie modérée, 3-7 fois pour la mutation du facteur V Leiden, 8-10 fois pour les déficits en protéine S ou C ainsi que pour celui en antithrombine III.^{35,36} La fréquence de ces anomalies augmente avec l'âge, faible à 20 ans et en constante augmentation pouvant amener jusqu'à un risque de plus

de 60% de thrombose veineuse à plus de 60 ans pour le déficit en antithrombine III.

De façon pragmatique, toute investigation susceptible de modifier l'attitude thérapeutique doit être réalisée. Dès lors, pour certains auteurs, il paraît raisonnable de rechercher les anomalies suivantes : la mutation du facteur V Leiden de par sa fréquence dans la population, l'hyperhomocystéinémie car facilement corrigé et le dosage des anticoagulants lupiques en raison de l'agressivité de l'anticoagulation.²² L'antithrombine III comme les protéines C et S peuvent être diminuées dans la phase aiguë mais aussi sous héparine pour le premier et sous antivitamine K pour les deux autres. Les guidelines 2003 de la British Thoracic Society (BTS) sont simples et proposent de rechercher une thrombophilie lors d'EP récidivante à moins de 50 ans ou lors de forte anamnèse familiale et une maladie thromboembolique prouvée.¹⁵

Doit-on rechercher une néoplasie ?

Le risque de syndrome de Trousseau est fréquemment évoqué devant un premier épisode d'EP idiopathique. Il faut savoir que le risque de néoplasie lors d'EP est surtout présent durant les six premiers mois, voire l'année qui suit l'événement thromboembolique.³⁷ Le plus fréquemment, la néoplasie est cliniquement évidente, notamment chez les patients de plus de 60 ans. Les tumeurs les plus souvent associées à une embolie sont digestives hautes, sanguines, rénales et pulmonaires.³⁸ La BTS propose de faire un bilan oncologique uniquement devant une maladie thromboembolique idiopathique et une néoplasie cliniquement suspectée.¹⁵ Cette attitude peut cependant être un peu plus généreuse en fonction de l'âge et de la situation avec un bilan de base simple (formule sanguine, PSA, recherche de sang occulte...). Finalement, il faut savoir aussi que lors de l'étude randomisée de Piccioli et coll., la survie globale n'était pas augmentée entre le groupe avec suivi clinique seul post-événement embolique et celui avec recherche exhaustive de néoplasie (98 comparé à 96%).³⁹

CONCLUSIONS

L'EP est une maladie extrêmement fréquente affectant de façon privilégiée les personnes âgées ou dans les suites opératoires ou d'immobilisation. La prise en charge s'est passablement simplifiée ou codifiée ces dernières années avec l'évolution de la radiologie et la mesure des D-dimères. Cependant, l'évaluation initiale débute toujours par l'appréciation clinique afin de déterminer la probabilité pré-test d'EP. C'est par cette «porte d'entrée» que l'on pourra définir la meilleure prise en charge investigationnelle et finalement l'attitude thérapeutique. L'angio-CT thoracique est, sur le plan radiologique, devenu le standard pictural dans le bilan passant même avant la mesure des D-dimères si la probabilité clinique est élevée.

Remerciements

Au Pr A. Perrier de l'Hôpital cantonal universitaire de Genève pour son aide et les réflexions et conseils sur cet article.



Stratégie de recherche et critères de sélection

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche Medline des articles publiés en anglais et français depuis 1981 dans le domaine de l'embolie pulmonaire. Les mots-clés utilisés pour la recherche furent «pulmonary embolism», «D-Dimers», «clinical probability», «computed tomographic pulmonary angiography», «ventilation/perfusion scan», «brain natriuretic peptide», «troponin», «thrombophilia», «hyperhomocysteinemie», «facteur V Leiden mutation», «protein S deficiency», «protein C deficiency», «antithrombin III deficiency», «neoplasia», «COPD», «epidemiology».

Implications pratiques

- La phase initiale doit explorer précisément la probabilité clinique d'embolie pulmonaire
- Une probabilité clinique haute doit conduire directement à la réalisation d'un angio-CT thoracique
- Une probabilité plus faible implique le dosage des D-dimères en première intention
- Une recherche de thrombophilie est proposée en cas d'embolie pulmonaire récidivante à moins de 50 ans ou lors de forte anamnèse familiale et une maladie thromboembolique prouvée
- Un bilan oncologique est recommandé devant une maladie thromboembolique idiopathique et une néoplasie cliniquement suspectée

Bibliographie

- 1** 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;83:657-60.
- 2** Aujesky D, Mazzolai L, Perrier A. The prognosis of pulmonary embolism: Are there practical implications for patient management? *Rev Med Suisse* 2006;2:281-4.
- 3** Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- 4** 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.
- 5** ** Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
- 6** Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
- 7** ** Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multi-detector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
- 8** Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
- 9** Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
- 10** * Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: A systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
- 11** De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345-8.
- 12** Lee AY, Julian JA, Levine MN, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;131:417-23.
- 13** Bounnameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: An overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1-6.
- 14** Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:515-9.
- 15** ** British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-83.
- 16** Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
- 17** Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162:79-81.
- 18** Punukollu G, Khan IA, Gowda RM, et al. Cardiac troponin I release in acute pulmonary embolism in relation to the duration of symptoms. *Int J Cardiol* 2005;99:207-11.
- 19** Sohne M, Ten Wolde M, Boomsma F, et al. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:552-6.
- 20** Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
- 21** Rodger M, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807-9, A10.
- 22** ** Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
- 23** Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;114:173-9.
- 24** * Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: A comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45:1501-8.
- 25** Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001;135:88-97.
- 26** Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, Howarth N, Bounnameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:39-44.
- 27** * Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
- 28** Eng J, Krishnan JA, Segal JB, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1819-27.
- 29** Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43-7.
- 30** Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007;62:121-5.
- 31** * Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: Effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2232-7.
- 32** Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: A prospective study. *Lancet* 2002;359:1643-7.
- 33** Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounnameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: Influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1039-45.
- 34** ** Meyer G, Roy PM. Diagnosis of pulmonary embolism: What are the indications of pulmonary scintigraphy? *Rev Prat* 2007;57:732.
- 35** Wuillemin WA, Solenthaler M. Hyperhomocysteinemia: A risk factor for arterial and venous thrombosis. *Vasa* 1999;28:151-5.
- 36** Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, Heit JA. Thrombophilia and new anticoagulant drugs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:424-38.
- 37** * Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
- 38** White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005;165:1782-7.
- 39** Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: A prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.

* à lire

** à lire absolument