

PRISE EN CHARGE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE EN URGENCE

**Pierre-Marie Roy, Anne-Sophie Bordot, Anis Bichri, Nadia Sivova,
Nicolas Delvau, Karine Pattier**

Service d'Accueil et traitement des Urgences, Centre Hospitalier Uni-
versitaire, 4 rue Larrey 49033 ANGERS Cedex 01.

Email : PMRoy@chu-angers.fr

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) reste aujourd'hui une des premières causes de décès dans la population générale et cette incidence n'aurait pas diminué au cours des 3 dernières décennies. La première cause semble être une insuffisance diagnostique puisque les études autopsiques longitudinales montrent que dans 70 % des décès par EP, le diagnostic n'a pas été posé du vivant du patient [1]. Pourtant, depuis 20 ans, les connaissances scientifiques sur l'embolie pulmonaire ont fait des progrès considérables et répondre en se basant sur des preuves aux principales questions que se pose le clinicien confronté à une suspicion d'embolie pulmonaire en urgence est possible. Cela nécessite cependant de remettre en cause certains aphorismes comme la valeur décisionnelle des examens paracliniques et de redonner une place importante à l'analyse clinique. Il faut aussi accepter le concept d'incertitude. Prendre une décision médicale, diagnostique ou thérapeutique lors d'une suspicion d'EP comme lors de toute démarche médicale, c'est prendre un risque mais un risque que l'on peut estimer et analyser en regard des bénéfices éventuels.

1. QUAND SUSPECTER UNE EP ?

1.1. SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES ET PARACLINIQUES COURANTS

Les symptômes les plus fréquents lors d'une EP sont une dyspnée classiquement brutale et une douleur thoracique de type pariéto-pleural. Cependant, ces symptômes ainsi que les autres signes cliniques (tachycardie, malaise, hémoptysie...) ne sont ni sensibles ni spécifiques. Leur fréquence varie en fonction des études et leur valeur diagnostique reste individuellement très faible y compris chez les patients sans antécédent cardio-pulmonaire. De même, les examens paracliniques courants sont rarement décisifs sauf s'ils apportent des arguments forts en faveur d'un diagnostic différentiel. Un effet shunt gazométrique peut être constaté dans la plupart des affections pulmonaires aiguës et

inversement, chez les patients ayant une EP, l'hypoxémie manque dans 26 % des cas et le gradient alvéolo-artériel en oxygène est normal dans 16 % des cas [2]. L'utilité de la gazométrie est ainsi pratiquement nulle. La radiographie thoracique est anormale dans près de 80 % des EP (épanchement pleural, ascension d'une coupole diaphragmatique, atélectasies en bande, condensation triangulaire à base pleurale témoin d'un infarctus pulmonaire...) mais tous ces signes peuvent aussi être constatés lors d'autres pathologies en particulier d'origine infectieuse. De même, l'électrocardiogramme peut mettre en évidence des signes en faveur d'un cœur pulmonaire aigu (tachycardie sinusale, aspect S1Q3, onde T négative en V1-V2 ou D3, bloc de branche droit). Cependant un cœur pulmonaire aigu n'est constaté que lors des EP importantes ou survenant sur une pathologie respiratoire chronique et les anomalies électriques ne sont nullement spécifiques de cette affection (syndrome coronarien, autre pathologie pulmonaire...). Pour finir, la valeur de ces signes est fluctuante en fonction de l'âge des patients [3].

1.2. DU SYMPTÔME À LA SUSPICION CLINIQUE

Le clinicien devra donc éviter deux pièges. Le premier est de méconnaître une EP devant une symptomatologie trompeuse. Le second est d'évoquer trop souvent cette hypothèse et de soumettre les patients à des investigations inutiles et parfois dangereuses. Pour les patients se présentant aux Urgences, l'équipe de Jeffrey Kline a mis au point la règle PERC dont l'objectif est de préciser parmi les patients présentant une gêne respiratoire, ceux chez qui l'hypothèse thromboembolique peut être exclue sans réaliser d'investigations complémentaires. Pour cela, l'absence de tous les critères suivants doit être vérifiée : âge \geq 50 ans, fréquence cardiaque \geq 100 bpm, $\text{SaO}_2 \leq 94$ %, œdème d'un membre inférieur, hémoptysie, chirurgie récente, antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, traitement hormonal en cours [4]. L'intérêt de cette règle est ainsi limité car elle est applicable à très peu de patients.

La conduite pratique est donc d'évoquer une EP dès lors qu'un patient présente ou a présenté récemment une dyspnée inhabituelle, une douleur thoracique ou un malaise sans explication probante. Cette démarche pragmatique justifie que la démarche diagnostique et thérapeutique ne soit initiée qu'après une analyse clinique détaillée et après la réalisation des examens paracliniques simples comme l'électrocardiogramme et la radiographie thoracique afin d'exclure une autre étiologie et de préciser le niveau de probabilité clinique.

2. COMMENT CONDUIRE LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ?

2.1. DE LA SUSPICION À LA PROBABILITÉ CLINIQUE

Grâce au dosage des D-dimères et à l'angioscanner spiralé, la démarche diagnostique lors d'une suspicion d'EP semble notablement simplifiée, le premier étant sensé permettre une sélection des patients et le second un diagnostic définitif. Cependant, une analyse plus approfondie montre que ces adages sont le plus souvent erronés [5]. Aucun examen, y compris les plus récents, n'a une sensibilité de 100 % ou une spécificité de 100 % et est exempt de faux négatif ou de faux positif. Le point le plus important à prendre en compte est que le risque d'erreur dans l'interprétation du résultat d'un test est clairement lié au contexte clinique. Ainsi, le risque d'erreur par défaut (celui de méconnaître une EP) est beaucoup plus important dans un groupe de patients avec une forte

prévalence et celui d'erreur par excès d'autant plus important que la prévalence est faible [5].

La première étape lors d'une suspicion d'embolie pulmonaire sera donc de savoir dans quel groupe de prévalence se situe le patient. Ceci nous permettra de choisir le test approprié et ensuite de l'interpréter. Cette prévalence correspond à la probabilité d'avoir a priori la maladie dans un groupe relativement homogène de malades autrement dénommée probabilité clinique ou probabilité pré-test. Elle peut être estimée soit de façon empirique, soit à l'aide d'un score. Les plus utilisés sont les scores de Wells et de Genève qui ont été, tous les deux, revus récemment [6, 7]. Le score révisé de Genève (Tableau 1) a l'avantage de s'appuyer uniquement sur des éléments cliniques objectifs faciles à recueillir y compris en préhospitalier mais contrairement au score de Wells, il n'a pas été évalué chez les patients hospitalisés [6, 7]. En pratique, la supériorité d'un score par rapport à un autre ou par rapport à l'évaluation empirique n'est pas démontrée, un faible niveau de suspicion clinique correspondant à une prévalence de 6 à 10 %, une probabilité intermédiaire à environ 30 % et une forte probabilité clinique à une prévalence de 70 % environ.

Tableau I

probabilité clinique selon le score révisé de Genève

Variables prédictives		Points
Données démographiques		
Age > 65 ans		+ 1
Antécédents		
Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire		+ 2
Chirurgie ou immobilisation pour fracture dans le mois		+ 3
Cancer évolutif ou en rémission depuis moins d'un an		+ 2
Symptômes		
Douleur unilatérale d'un membre inférieur		+ 3
Hémoptysie		+ 2
Signes cliniques		
Fréquence cardiaque entre 75 et 94 battements par minute		+ 3
Fréquence cardiaque > 94 battements par minute		+ 5
Douleur à la palpation profonde et œdème d'un mollet		+ 4
Pour un patient donné, le score permettant l'estimation de la probabilité clinique est obtenu en additionnant les points correspondants à chaque variable.		
	Dérivation (n = 956)	Validation (n = 749)
Classe de probabilité	Prévalence de l'embolie pulmonaire en % (IC à 95 %)	
Faible : 1 à 3	9,0 (6,6-12,5)	7,9 (5,0-12,1)
Intermédiaire : 4 à 10	27,5 (23,9-31,4)	28,5 (24,6-32,8)
Forte : 11 ou plus	71,7 (58,4-82,0)	73,7 (61,0-83,4)

3.2. DE LA PROBABILITÉ CLINIQUE À LA DÉCISION DIAGNOSTIQUE

Plusieurs stratégies associant la prise en compte du niveau de probabilité clinique et un ou plusieurs tests permettent d'exclure ou de confirmer le diagnostic d'EP de façon fiable. En effet, en considérant la probabilité pré-test et le ratio de vraisemblance (RV) d'un test diagnostique (Tableau II), il est possible de calculer la probabilité d'EP post-test à l'aide du diagramme de Fagan ou de

la formule suivante : $P_{\text{post}} = P_{\text{pré}} \times RV / (1 - P_{\text{pré}} \times (1 - RV))$ [8]. Calculer la probabilité post-test permet une estimation réelle du risque pris lors d'une décision diagnostique. Le risque d'erreur est jugé acceptable pour exclure l'hypothèse d'une EP s'il est inférieur à 5 % (probabilité post test < 5%) et acceptable pour retenir le diagnostic s'il est inférieur à 15 % (probabilité post test > 85 %) [9]. Une analyse systématique de la littérature selon les règles de méta-analyse définies par le groupe Cochrane, permet de définir les stratégies dont la pertinence est démontrée (Tableau II) [5]. D'une façon générale, lorsque la probabilité clinique est faible, la négativité d'un test (à l'exception des examens ultrasonores) permettra d'exclure l'hypothèse thromboembolique de façon fiable mais un test positif ne permettra pas de retenir le diagnostic sans réserve. Ainsi, dans un contexte clinique peu évocateur d'EP, une image scanographique d'embol segmentaire isolé ou un aspect scintigraphique de haute probabilité selon les critères PIOPED devra être étayé par un autre examen comme une échographie doppler des membres inférieurs ou à défaut par un suivi évolutif sous traitement. Lorsque la probabilité clinique est forte, tous les tests diagnostiques à l'exclusion des D-dimères ont une valeur de confirmation suffisante pour retenir le diagnostic en cas de positivité. Inversement, aucun examen ne permet à lui seul d'exclure formellement l'hypothèse d'une EP et un résultat négatif devra être conforté par la négativité d'un autre test.

Lorsque la probabilité clinique est intermédiaire, la valeur d'exclusion ou de confirmation varie en fonction du type d'examen et pour un examen donné, en fonction de la technique utilisée. Ainsi, un test D-dimère ELISA rapide permet une exclusion diagnostique en cas de négativité mais pas un autre test D-dimère. De même, un angioscanner multibarette thoracique négatif permet un diagnostic d'exclusion sans recourir à un examen échographique des membres inférieurs alors que l'association des deux examens négatifs est nécessaire avec les scanners monobarettes [10-12].

La prise en compte de tous ces éléments peut paraître complexe et conduire les cliniciens à des démarches et des conclusions inappropriées. Ainsi, moins de la moitié des stratégies décisionnelles réalisées pour exclure une EP aux Urgences sont conformes aux recommandations internationales, et les patients ayant une démarche inappropriée ont 6 fois plus de risque que les autres de présenter un accident thromboembolique ou une mort subite inexplicée dans les 3 mois suivant leur passage aux Urgences [13].

L'application d'un algorithme décisionnel précis comme celui mentionné dans la figure est un gage de qualité mais cela n'est pas toujours possible car dépendant de la disponibilité des tests, de contre-indications éventuelles comme l'insuffisance rénale ou de situations cliniques particulières comme la présence d'un état de choc justifiant alors le recours préférentiel à des tests non invasifs réalisables au lit du patient comme l'échocardiographie ou l'échographie veineuse des membres inférieurs. Nous avons récemment démontré que l'utilisation d'une aide informatisée à la décision sur ordinateur de poche réalisant un calcul individualisé et dynamique de la probabilité d'EP avait un impact plus important que la diffusion d'un algorithme sur la qualité des décisions diagnostiques prises (publication en cours). Cet outil devrait être bientôt disponible dans le commerce.

Tableau II

Critères diagnostiques permettant, en fonction de la probabilité clinique, d'exclure ou de confirmer l'hypothèse d'une embolie pulmonaire de façon fiable.

Critères diagnostiques	Rapport de vraisemblance (IC à 95%)	Probabilité clinique		
		PC Faible	PC Moyenne	PC Forte
Diagnostic d'exclusion	RV négatif			
Scintigraphie normale ou quasi-normale	0,05 (0,03 à 0,10)	V	V	
Scintigraphie de faible probabilité	0,36 (0,25 à 0,50)	V	-	-
D-dimères ELISA quantitatifs négatifs	0,08 (0,04 à 0,18)	V	V	-
D-dimères Latex quantitatifs 2 nd génération négatifs*	0,20 (0,10 à 0,39)	V	-	-
D-dimères semiquantitatifs 2 nd génération négatifs*	0,29 (0,03 à 2,46)	V	-	-
D-dimères hémagglutination qualitatifs négatifs*	0,31 (0,18 à 0,56)	V	-	-
Angioscanner spiralé négatif et échographie veineuse proximale négative	0,04 (0,03 à 0,06)	V	V	-
Angioscanner spiralé négatif	0,11 (0,06 à 0,19)	V	-	-
Angioscanner spiralé multibarrette négatif	ND		V	
Diagnostic de confirmation	RV positif			
Scintigraphie forte probabilité	18,3 (10,3 à 32,5)	-	V	V
Angioscanner positif	24,1 (12,4 à 46,7)	-	V	V
Echographie veineuse proximale positive	16,2 (5,6 à 46,7)	-	V	V
Echographie cardiaque positive	5,0 (2,3 à 10,6)	-	-	V

* En l'absence d'anticoagulation efficace.

Une stratégie diagnostique est considérée comme validée (V) si par rapport au test de référence, l'angiographie ou le suivi à 3 mois sans traitement, elle permet d'obtenir une probabilité résiduelle d'EP < 5 % (diagnostic d'exclusion), ou une probabilité d'EP > 85 % (diagnostic de confirmation). Les calculs sont réalisés pour des valeurs pré-test de 8 % (PC faible), 35 % (PC moyenne) et 70 % (PC forte) [5].

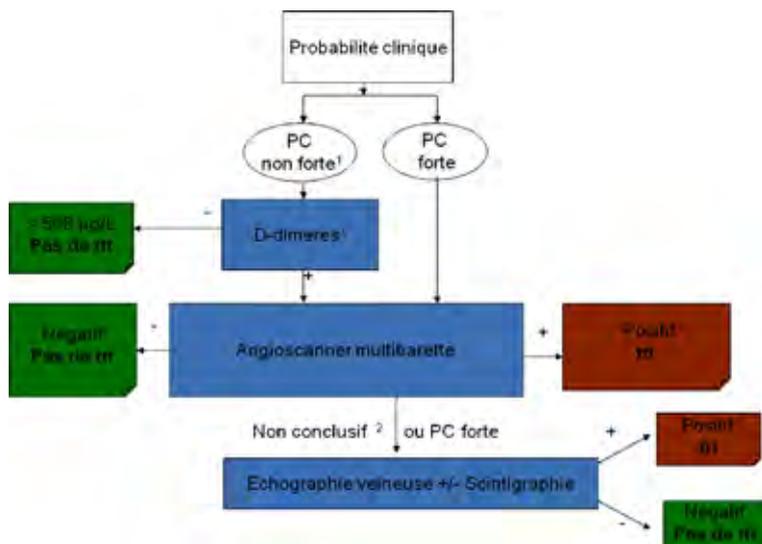


Figure : Estimation de la probabilité clinique et algorithme décisionnel lors d'une suspicion d'embolie pulmonaire aux urgences chez un patient sans signe de choc.

1 : Un test D-dimère ELISA rapide est réalisé lorsque la probabilité clinique est faible ou intermédiaire chez un patient ne prenant pas de traitement anticoagulant et il permet d'exclure l'hypothèse d'une EP en cas de négativité ($< 500 \mu\text{g/L}$). Si une autre technique de dosage des D-dimères est utilisée, un test négatif ne permettra d'exclure une EP de façon fiable que lorsque la probabilité clinique est faible.

2 : Le scanner est considéré comme non conclusif s'il ne montre pas d'embolie proximale (lobaire ou supra) :

- quelque soit la probabilité clinique si l'analyse du réseau vasculaire n'est pas possible intégralement pour des raisons techniques
- s'il est négatif et que la probabilité clinique est forte
- s'il montre une seule image distale (segmentaire ou infra) et que la probabilité clinique est faible.

ttt : traitement anticoagulant ; - : test négatif ; + : test positif

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

4.1. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES ET ANALYSE DE GRAVITÉ

Deux éléments principaux vont guider la prise en charge thérapeutique. Le premier est l'analyse diagnostique. En effet, considérant que de la précocité du traitement dépend le risque immédiat, une anticoagulation doit être débutée avant même que le diagnostic ne soit confirmé dès lors que la suspicion clinique est importante et qu'il n'y a pas de contre-indication [14]. Inversement, quand la probabilité clinique est faible, il n'est pas souhaitable de mettre un traitement d'attente avant confirmation diagnostique, ce traitement étant probablement inutile et comportant toujours un risque hémorragique.

Le second est l'analyse de gravité. La présence d'une hypotension artérielle (pression artérielle systolique $< 90 \text{ mmHg}$) est associée à une mortalité hospitalière de 15 à 60 % et justifie pleinement le recours à des mesures

thérapeutiques lourdes [15]. La baisse de la pression artérielle est cependant le stade ultime de la défaillance hémodynamique lors d'une EP conduisant les auteurs à rechercher des critères de défaillance cardiaque droite préclinique. Les marqueurs biologiques de souffrance ventriculaire comme les troponines T et I, le Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou son précurseur (pro-BNP), semblent très prometteurs en particulier par la bonne valeur prédictive négative d'un résultat normal. Ils permettraient de cibler la réalisation d'une analyse morphologique du VD aux patients ayant un résultat anormal, une dilatation du VD pouvant être prédictive d'une évolution défavorable [16, 17]. Cependant, en raison de variations dans la définition des différents critères et dans les populations où ils ont été étudiés, l'importance à leur accorder reste imprécise. Ainsi, les critères échographiques de défaillance cardiaque droite vont d'un rapport VD/VG > 0,5 à un rapport > 1, de la notion de septum paradoxal, de dysfonction du VD, d'insuffisance tricuspидienne à l'association de ces différents critères expliquant, au moins en partie, que la mortalité en présence de signes échographiques varie de 0 % à 20 % en fonction des études. Surtout, les signes cliniques sont le plus souvent très peu détaillés si bien qu'il s'avère impossible de savoir si les signes échographiques, scanographiques ou biologiques sont indépendants les uns des autres et indépendants des anomalies cliniques ou anamnestiques.

En pratique, l'analyse clinique et anamnestique reste la pierre d'angle de l'étude de gravité. En plus des signes hémodynamiques, des antécédents cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques et une pathologie néoplasique sont des facteurs de risque indépendants de décès [18]. Ces constatations ont été à l'origine de plusieurs scores cliniques de gravité comme celui d'Aujesky ou Pulmonary Embolism Severity Index (Tableau III) [19]. Ce score a deux intérêts majeurs : définir un groupe de patients sans signe de choc mais ayant un risque important de décès et pouvant bénéficier d'une prise en charge intensive (classes IV et V) et, inversement, définir un groupe de patients sans critère de gravité pour lesquels une prise en charge ambulatoire pourrait être envisagée (classes I et II).

4.2. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE EN PRÉSENCE DE SIGNES DE GRAVITÉ

L'anticoagulation est la base du traitement de l'embolie pulmonaire. Il a comme objectif d'éviter l'aggravation et la récurrence du processus thromboembolique conditionnant le risque vital et le risque fonctionnel (cœur pulmonaire chronique, syndrome post-phlébitique). Chez les patients en état de choc, la possibilité d'un recours à une fibrinolyse et/ou à des gestes invasifs contre-indiquent l'utilisation d'un traitement anticoagulant d'action prolongée et/ou non rapidement antagonisable. L'HNF par voie IV est ainsi préconisée avec une dose de charge de 80 UI/Kg puis une administration continue à raison de 18 UI.kg⁻¹.h⁻¹ [14]. Le débit doit être adapté pour obtenir un TCA entre 2 et 3 fois le témoin sur deux prélèvements successifs, TCA mesuré toutes les 4 heures jusqu'à équilibre.

Les traitements fibrinolytiques, vis-à-vis de l'héparine, ont pour intérêt de désobstruer plus rapidement le réseau artériel pulmonaire. Malgré un faible niveau de preuve, il existe un consensus pour initier un traitement fibrinolytique chez les patients en état de choc considérant leur risque de décès [14]. Débuter une fibrinolyse chez un patient en arrêt cardiaque non transportable sans risque

et ayant une forte suspicion d'embolie pulmonaire est aussi accepté. En raison de sa rapidité d'action, le rt-PA (Actilyse®) à la posologie de 100 mg sur 2 heures en perfusion continue fait référence. L'héparine doit alors être interrompue et reprise uniquement lorsque le TCA est inférieur à deux fois le témoin (contrôle toutes les 2 heures). La ténecteplase (Métalyse®) a l'avantage d'être administrable en bolus et sans interruption de l'HNF mais est encore en cours d'évaluation dans l'EP. L'intérêt de la fibrinolyse chez les patients non choqués mais ayant d'autres critères de gravité comme une dilatation des cavités droites reste très débattu [20, 21]. Dans l'attente du résultat d'une étude multicentrique internationale, il semble raisonnable de ne pas fibrinolyser ces patients en urgence mais de les admettre dans une structure permettant de le faire sans délai si leur état clinique se dégrade.

Le traitement symptomatique de l'EP grave repose sur l'oxygénothérapie à haut débit, un remplissage vasculaire modéré et l'administration de dobutamine à raison de 5 à 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Si une hypotension artérielle persiste malgré ce traitement, l'administration de noradrénaline (0,1 à 1 µg.kg⁻¹.min⁻¹) est habituellement préconisée [22].

Tableau III
Pulmonary Embolism Severity Index.

Variables prédictives	Points		
Données démographiques			
Age, par année	Age, en années		
Sexe masculin	+ 10		
Comorbidités			
Cancer	+ 30		
Insuffisance cardiaque	+ 10		
Pathologie respiratoire chronique	+ 10		
Données cliniques			
Fréquence cardiaque > 100 / minute	+ 20		
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30		
Fréquence respiratoire > 20 par minute	+ 20		
Température < 36°C	+ 20		
Confusion, désorientation	+ 60		
Saturation artérielle en oxygène < 90 %	+ 20		
Pour un patient donné, le score permettant l'estimation du risque est obtenu en additionnant l'âge en année et les points correspondants à chaque variable.			
	Dérivation (n=10 354)	Validation interne (n=5177)	Validation externe (n=221)
Classe de risque	Mortalité à 30 jours en pourcentage (IC à 95 %)		
Classe I : ≤ 65	1,1 (0,7-1,7)	1,6 (0,9-2,6)	0 (0-8,4)
Classe II : 66 à 85	3,1 (2,5-4,0)	3,5 (2,5-4,7)	0 (0-7,0)
Classe III : 86 à 105	6,5 (5,5-7,6)	7,1 (5,7-8,7)	0 (0-7,3)
Classe IV : 106 à 125	10,3 (8,9-11,9)	11,3 (9,2-13,7)	6,8 (1,4-18,7)
Classe V : > 125	24,5 (22,7-26,4)	23,8 (21,4-26,5)	8,6 (1,8-23,1)

4.3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE EN L' ABSENCE DE SIGNE DE GRAVITÉ

Plusieurs études ont démontré que l'utilisation première d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou du fondaparinux sans monitoring biologique était au minimum aussi efficace et aussi sûre que l'héparine non fractionnée (HNF) [23]. L'HNF par voie IV ou sous-cutanée est cependant la seule héparine possible chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Un traitement par antagoniste de la vitamine K peut être initié dès le premier jour, l'héparine étant poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit en zone thérapeutique (entre 2 et 3) sur deux prélèvements consécutifs et au minimum 5 jours. Le maintien d'un repos au lit n'aurait aucun intérêt dans la prévention d'une nouvelle migration embolique et l'utilité d'une contention élastique est démontrée essentiellement pour la prévention du syndrome post-phlébitique [14].

Le recours aux HBPM ou au fondaparinux permet d'envisager une prise en charge ambulatoire ou après une hospitalisation de très courte durée des patients ayant une EP non grave. Une étude internationale s'appuyant sur le score de gravité PESI est en cours afin de démontrer si une telle prise en charge est sûre et intéressante pour le patient comme pour la société en termes médico-économiques.

CONCLUSION

La suspicion d'EP est une situation fréquente et complexe et la qualité de sa prise en charge représente un enjeu médical et économique important. Que ce soit par défaut ou par excès, sur le plan diagnostique ou sur le plan thérapeutique, une erreur peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Afin d'avoir une pratique quotidienne conforme aux recommandations internationales, l'utilisation de scores d'évaluation de la probabilité clinique ou de la gravité et d'algorithmes décisionnels sont des aides dont l'importance a été démontrée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197-9
- [2] Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2105-8
- [3] Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost* 2005;3:2457-64
- [4] 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
- [5] Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj* 2005;331:259
- [6] 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
- [7] Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. *Jama* 2006;295:172-9
- [8] Fagan TJ. Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975;293:275
- [9] Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *Cmaj* 2003;168:183-94

- [10] 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
- [11] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8
- [12] Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-52
- [13] Roy P-M, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-64
- [14] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-28S
- [15] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71
- [16] Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1131-2
- [17] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22
- [18] Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Predictive factors for fatal pulmonary embolism in 9902 patients presenting with an episode of venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2005;3:OR 363
- [19] Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81
- [20] Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2537-41
- [21] Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50
- [22] Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540-4
- [23] Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83