

# Pour les patients suspectés d'embolie pulmonaire qui ne sont pas exclus par la règle PERC, une stratégie qui combine la règle YEARS et la règle des D-dimères ajustés pour l'âge peut-elle exclure le diagnostic en toute sécurité ?

## Référence

Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:2141-9. DOI: 10.1001/jama.2021.20750

## Analyse de

Avinash Jayaswal, médecin généraliste à Anderlecht ; Michel De Jonghe, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain  
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

## Question clinique

Dans un service d'urgence, pour les patients suspectés d'embolie pulmonaire qui ne sont pas exclus par la règle PERC, une stratégie qui combine la règle YEARS et la règle des D-dimères ajustés pour l'âge peut-elle exclure le diagnostic en toute sécurité ? Est-ce que cette stratégie permet également de diminuer l'utilisation de l'imagerie thoracique ?

## Contexte

La stratégie diagnostique optimale pour les patients suspects d'embolie pulmonaire (EP) reste débattue (1). Un algorithme conventionnel utilise une approche bayésienne associant une estimation subjective initiale de la probabilité pré-test, un test de D-dimères (chez les patients avec une probabilité clinique non élevée) et si le taux de D-dimères est supérieur à un certain seuil, une imagerie thoracique (angioscanner du thorax ou un examen scintigraphique pulmonaire associant le plus souvent des images de la perfusion et de la ventilation, au besoin en mode tomoscintigraphique). Étant donné que les signes cliniques des tests d'EP et de D-dimères ont une faible spécificité, l'angioscanner est fréquemment utilisé, entraînant une exposition des patients aux radiations et une augmentation des coûts.

L'absence de critères de la règle de PERC (2) (8 critères qui visent à identifier les patients avec une probabilité d'EP si faible que le dosage des D-dimères est superflu : âge  $\leq 50$ , pulsation  $\leq 100$ /min, saturation d'oxygène  $> 94\%$ , absence de gonflement unilatéral d'un membre inférieur, absence d'hémoptysie, pas de chirurgie ou traumatisme récent, absence d'antécédent d'EP ou de thrombose veineuse profonde (TVP) et absence de prise d'estrogène) ou de D-dimères ajustés pour l'âge (âge  $\times 10$  ng/ml pour l'âge  $\geq 50$  ans) permet d'exclure le diagnostic d'EP (1). L'algorithme YEARS qui comprend 3 variables du score de Wells (présomption que l'EP est le diagnostic le plus probable, signes cliniques de TVP, hémoptysie) permet également d'exclure une EP de façon sûre en cas d'absence de ces critères. Si aucun critère YEARS n'est présent, un seuil sous 1000 ng/ml des D-dimères permet d'exclure une EP. Si un critère YEARS est présent, un seuil inférieur à 500 ng/ml est exigé (3,4). Cependant, la règle YEARS n'a pas été étudiée dans un essai randomisé, et sa sécurité lorsqu'elle est combinée avec la règle PERC et le seuil de D-dimères ajusté en fonction de l'âge n'a pas été évaluée.

## Résumé

### Population étudiée

- critères d'inclusion : suspicion clinique d'EP aux urgences (p. ex., apparition aiguë de douleurs thoraciques, aggravation d'une dyspnée aiguë et/ou d'une syncope) et soit une faible

probabilité subjective (< 15%) avec 1 ou plusieurs éléments de la règle PERC, soit une probabilité subjective intermédiaire (16%-50%) d'EP

- critères d'exclusion :
  - patients avec une probabilité subjective élevée d'EP (de > 50%) nécessitant d'office un bilan par imagerie
  - patients avec une probabilité subjective basse et un PERC = 0
  - patients sévèrement malades (détresse respiratoire, hypotension, saturation trop basse), sous anticoagulation, diagnostic de thromboembolie, grossesse, un patient incarcéré/institutionnalisé ou suspicion élevée d'une autre étiologie clinique trop évidente
- ont été inclus 1414 patients, âge moyen de 55 ans, 58% de femmes, avec un risque minime d'EP non exclue par les critères cliniques ou PERC
- recrutement interrompu durant 4-6 semaines durant la première vague de la pandémie au COVID-19 car les patients susceptibles d'être incorporés dans l'étude étaient aussi suspectés d'avoir le COVID-19 et envoyés pour une CT pulmonaire.

### Protocole de l'étude

- étude multicentrique: l'étude s'est déroulée dans 18 services d'accueil des urgences en France et en Espagne
- randomisée en grappe 1:1 au niveau des services d'urgence, croisée : l'étude s'est déroulée dans 18 services d'accueil des urgences ; 9 services ont été attribués au groupe intervention, 9 au groupe contrôle pour une période de 4 mois, puis croisés après une période de wash-out de 2 mois pour une nouvelle période de 4 mois
  - groupe intervention (n = 726) : chaque participant a été évalué à la consultation par le score YEARS et ensuite par les D-dimères (avec une valeur seuil de 1 000 ng/ml si le score YEARS = 0 et 500 ng/ml pour l'âge < 50 ans ou [age x 10] ng/ml pour l'âge ≥ 50 ans si le score YEARS ≥ 1) ; si les D-dimères étaient majorés, un angioCT était réalisé
  - groupe témoin (n = 688) : chaque patient était évalué pour les D-dimères ajusté pour l'âge et s'ils étaient majorés, un angioCT était réalisé
- la randomisation était réalisée par le logiciel PROC PLAN (SAS version 9.4 ; SAS Institute)
- la randomisation était stratifiée par pays et par la taille du service (petit décrit comme < 50000 entrée-patients par an)
- les patients étaient inclus par l'urgentiste de garde
- durant la période contrôle, la stratégie était basée sur les recommandations actuelles basées sur le taux de D-dimères ajusté pour l'âge et réalisation d'une imagerie par angioCT si le taux était supérieur au seuil.

### Mesure des résultats

- le résultat était analysé au niveau individuel
- critère de jugement primaire : échec de la stratégie diagnostique, démontré comme diagnostic de thromboembolie veineuse (TEV) à 3 mois (par entretien téléphonique) après exclusion du diagnostic initial aux urgences ; la TEV était définie comme une thrombose veineuse profonde confirmée par échographie Doppler veineuse, un défaut intraluminal à l'angioCT ou une image à la ventilation/perfusion ayant une forte probabilité d'être causée par une EP
- critères de jugement secondaires : imagerie ordonnée par l'urgentiste, durée de passage aux urgences, admission à l'hôpital après passage aux urgences, administration d'anticoagulation, mortalité de toutes causes et retour aux urgences de toutes causes à 3 mois
- la marge de non-infériorité a été mise à 1,35%, plus conservateur que dans les études précédentes.

## Résultats

- des 1414 patients inclus, 1271 (86%) ont fait l'objet de l'analyse des résultats par protocole. 100 EP ont été diagnostiquées par les urgentistes (7,1%)
- critère de jugement primaire :
  - 6 TEVs étaient détectées à 3 mois : 1 dans le groupe intervention et 5 dans le groupe contrôle ; le taux d'échec était de 0,15% (avec IC à 95% de 0,00% à 0,86%) dans le groupe interventionnel et de 0,80% (avec IC à 95% de 0,26% à 1,86%) dans le groupe dans le groupe contrôle
  - la différence ajustée du taux d'échec entre les 2 groupes était de -0,64% (avec IC unilatéral à 97,5% de -∞ à 0,21%) ; l'intervalle de confiance de cette différence n'a pas franchi la marge de non-infériorité de 1,35%
- critères de jugement secondaires :
  - angioCT réalisés chez 496 patients dont 221 (30,4%) dans le groupe interventionnel et 275 (40,0%) dans le groupe contrôle (différence ajustée de -8,7% avec IC à 95% de -13,8% à -3,5%)
  - la différence ajustée de temps de séjour aux urgences était de -1,6h (avec IC à 95% de -2,4h à -0,9h)
  - les autres critères de jugement secondaires ne montraient pas de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes
  - dans la population étudiée per-protocole, 956 patients avaient un score YEARS à 0 ; dans une analyse post-hoc limitée à ces patients, il n'y a pas eu de cas d'EP non diagnostiquée dans le groupe interventionnel et il y a eu 3 cas d'EP non diagnostiquée dans le groupe contrôle (taux d'échec de 0,68% avec IC à 95% de 0,00% à 1,45%) ; dans cette analyse post-hoc, l'imagerie pulmonaire était réalisée chez 22,9% de patients dans le groupe interventionnel et 37,2% dans le groupe contrôle, soit une réduction absolue de 14,3% (avec IC à 95% de 8,3% à 20,2%).

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que dans cette étude randomisée en grappe, croisée, de non-infériorité, pour des patients se présentant aux urgences avec suspicion d'embolie pulmonaire, l'utilisation de la règle YEARS combinée au seuil de D-dimères ajusté selon l'âge chez les patients PERC-positifs, par rapport à une stratégie diagnostique conventionnelle, s'est révélée non inférieure en termes d'événements thromboemboliques à 3 mois.

## Financement de l'étude

Subvention spécifique du Ministère Français de la Santé (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2017) et de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

## Conflits d'intérêt des auteurs

Trois auteurs ont détaillé divers financements et sponsors publics et privés.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Le recrutement dans cette étude multicentrique randomisée en grappe, croisée, de non-infériorité, avec 2 bras était suffisant car le nombre minimum de patients requis était de 1234, nombre dépassé dans l'étude (1271 patients inclus dans l'analyse par protocole). Avec la marge de non-infériorité mise à 1,35%, assez conservateur par rapport à la littérature, et basée sur les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis pour le diagnostic de l'EP, l'innocuité de l'intervention a été basée sur l'intervalle de confiance à 97,5% unilatérale comme valeur plafond pour le taux d'échec dans le groupe interventionnel et jugée acceptable si en dessous de 1,35%. La randomisation des services a été réalisée par un statisticien indépendant. Cette randomisation était à l'échelle des services d'urgence et non pas du patient, ce qui peut induire des biais quant aux caractéristiques des patients inclus dans les 2 groupes (même si cela n'a pas été mis en évidence par les auteurs) mais il s'agit d'une approche

pragmatique. Le protocole prévoyant un croisement des approches pour tous les services d'urgence minimise les biais liés potentiellement à un centre particulier. Le **secret de l'attribution** (concealment of allocation) a été garanti jusqu'à ce que le service des urgences ait reçu le feu vert pour démarrer l'étude. L'urgentiste de garde sélectionnait le patient en toute discrétion : l'étude n'a donc pas été effectuée en double aveugle et les auteurs ne peuvent assurer un biais possible dans la sélection des patients.

Le critère de jugement primaire a été défini comme une thromboembolie veineuse à 3 mois après exclusion d'une EP aux urgences : il a été évalué par 3 cliniciens avec expertise dans la maladie thromboembolique veineuse et indépendants à l'étude. Vu que l'étude était une étude de non-infériorité, l'analyse a été réalisée par protocole, qui demande d'analyser strictement les résultats des sujets remplissant les critères d'inclusion. Les 37 patients avec des valeurs manquantes pour le critère de jugement principal ont été classés comme ne répondant pas au critère d'évaluation parce que la prévalence du critère d'évaluation principal était anticipée sur base de la littérature comme étant inférieure à 2%. Une analyse de sensibilité du critère de jugement principal a été réalisée en utilisant l'imputation multiple pour tenir compte des données manquantes pour l'ensemble de la population randomisée sans modifier les résultats observés. Les critères secondaires ont été comparés entre groupes sous l'hypothèse de la randomisation et de la supériorité avec la possibilité potentielle d'une erreur de type I à cause des comparaisons multiples, et les résultats ont été interprétés comme exploratoires. Les analyses de sensibilité des critères secondaires ont été réalisées sur la population par protocole.

### **Interprétation des résultats**

Les auteurs signalent que des écarts de protocole sont survenus dans les deux groupes : 29 patients ont eu une imagerie thoracique malgré un test aux D-dimères négatif (20 dans le groupe d'intervention et 9 dans le groupe témoin) et 11 patients n'ont pas eu d'imagerie thoracique malgré un test aux D-dimères positif (1 dans le groupe d'intervention et 10 dans le groupe témoin). Ils estiment qu'il y a eu un taux de contamination très limité dans cette étude, partiellement expliqué par la conception en grappes avec une période de lavage. La sécurité de l'intervention a été validée dans la population de patients avec un score YEARS de zéro. Il reste cependant des inconnues pour le sous-groupe de patients du groupe d'intervention qui avait un score YEARS de zéro et un taux de D-dimères supérieur au seuil ajusté en fonction de l'âge mais inférieur à 1000 ng/ml. En effet, la limite supérieure de l'IC à 95% du taux d'échec était de 5,36% pour ce groupe, ce qui est supérieur au seuil de sécurité prédéfini. Cela peut être dû à un manque de puissance pour cette population particulière. Aucune EP manquée n'a été trouvée dans ce sous-groupe. Il semblerait cohérent qu'à l'avenir une étude se penche plus particulièrement sur cette population pour rassurer les cliniciens.

L'étude montre que l'algorithme YEARS avec les règles PERC et les D-dimères ajustés pour l'âge entraînent une diminution du recours à l'imagerie à l'angioCT avec une différence absolue de 10% entre les 2 groupes. Une étude prospective de cohorte menée par Van der Hulle en 2017 présentait 14% de réduction (6). Notons que dans l'étude ici analysée les patients présentaient au moins un critère PERC ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Van der Hulle. L'étude de Freund montre l'intérêt d'associer le score PERC et les critères YEARS. Notons cependant qu'il existe un chevauchement entre les critères PERC et YEARS : cela renforce le poids de certains critères PERC en appliquant YEARS après PERC (absence de gonflement d'un membre inférieur et absence d'hémoptysie) et permet à la présomption clinique générale d'embolie pulmonaire de primer sur le nombre de critères PERC positifs. Il nous semble qu'un nouvel instrument basé sur une combinaison de PERC et YEARS pourrait être créé, testé et validé car suite à cette étude, désormais, les urgentistes devraient réaliser successivement deux tests. Est-ce faisable en pratique ?

Le critère « la présomption que l'EP est le diagnostic le plus probable » du score YEARS est un critère subjectif et peut sembler moins fiable qu'un critère objectivable, mais il a été démontré qu'une évaluation subjective de la probabilité clinique d'une EP est fiable (5). Comme nous l'avons déjà signalé pour d'autres études sur le sujet, *le niveau de formation des médecins ayant participé à cette étude n'est pas décrit. Les patients ont-ils été vus par des stagiaires débutants comme c'est souvent les cas en pratique ou des médecins expérimentés ? On peut aussi s'interroger sur l'extrapolabilité de ces résultats à la première ligne de soins : de quelle manière les médecins généralistes gèrent-ils cette présomption que l'EP est le diagnostic le plus probable ?* Cette étude probablement pas extrapolable à un autre contexte que les urgences ; en médecine générale, la présentation est différente et la probabilité a priori est

beaucoup plus faible. L'objectif principal d'une stratégie relative à l'EP est de ne pas passer à côté d'EP. Réduire le besoin d'investigations supplémentaires, généralement un angioCT, et réduire la consommation globale de ressources, y compris le temps passé au service des urgences est cohérent à LA condition que cette obligation clinique soit assurée. L'utilisation conjointe du score de PERC et des critères de YEARS associés à la définition d'un seuil de D-dimères adapté à l'âge permet d'exclure une embolie pulmonaire avec une très bonne sécurité les patients se présentant avec un élément clinique évocateur. C'est réalisable rapidement dans les services d'urgence et facilement interprétable. Il nous semble que c'est faisable également pour le médecin généraliste face à un patient avec un signe évocateur d'EP mais qui refuserait absolument toute hospitalisation. Au sein d'un service d'urgence, le processus ne ralentit pas non plus la démarche diagnostique positive, l'imagerie restant le point central positif. La démarche ne rallonge pas non plus inconsiderément, a priori, le temps de prise en charge du patient pris en charge par les urgences. Sa faisabilité en médecine générale mériterait, voire devrait (!), d'être étudiée avec précision. *Quelle serait la coordination idéale entre la première ligne de soins et la deuxième en cas de suspicion, voire de mise au point de l'embolie pulmonaire. Cette étude n'était pas protocolée pour répondre à ces questions mais elles mériteraient d'être étudiées.*

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Ebpracticenet (7) confirme l'intérêt de l'algorithme YEARS pour éviter, sans risque majoré, l'imagerie dans le diagnostic initial de l'embolie pulmonaire. L'ESC (8) *recommande que la stratégie diagnostique soit basée sur la probabilité clinique, évaluée soit par jugement clinique, soit par une règle de prédiction validée (I A). La mesure des D-dimères plasmatiques, de préférence à l'aide d'un test très sensible, est recommandée chez les patients ambulatoires / patients des services d'urgence présentant une probabilité clinique faible ou intermédiaire, ou ceux qui sont peu susceptibles d'EP, afin de réduire le besoin d'imagerie inutile et les irradiations (I A). Comme alternative au seuil fixe de D-dimères, un test de D-dimères négatif utilisant un seuil ajusté selon l'âge (âge x 10 mg/l, chez les patients âgés de > 50 ans) doit être envisagé pour exclure l'EP chez les patients avec une probabilité clinique faible ou intermédiaire, ou ceux qui sont peu probables d'avoir une EP (IIa B).*

## **Conclusion de Minerva**

Cette publication européenne consiste en une étude randomisée en grappe, croisée, de bonne qualité méthodologique. Elle montre la non-infériorité pour le risque d'échec diagnostique en termes d'événements thromboemboliques à 3 mois de la règle YEARS et l'utilisation du seuil des D-dimères ajusté pour l'âge chez les patients présentant au moins un critère de la règle PERC, par rapport à la stratégie conventionnelle d'exclusion d'embolie pulmonaire aux urgences. La réduction de l'utilisation de l'imagerie par angioCT est confirmée également.

**Références : voir site web**