



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Comparaison des performances des algorithmes de décision
clinique WELLS et YEARS dans le diagnostic de l'embolie
pulmonaire chez le patient à faible probabilité clinique:**

Une étude rétrospective au CHU de Lille

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2022 à 18:00h

au Pôle Formation

par **LAMIA ADERGHAL**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Monsieur le Docteur Vincent PEGORARO

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Adrien WAUQUIER

Table de matières

Liste des abréviations.....	3
1. Introduction.....	4-16
1.1 Définition.....	4
1.2 Physiopathologie.....	4-7
1.3 Épidémiologie.....	7-9
1.4 Risques liés aux RI.....	10
1.5 Stratégies diagnostiques.....	11-16
2. Matériel et méthode.....	17-23
2.1 Objectifs de l'étude.....	17
2.2 Cadre de l'étude et population.....	17-18
2.3 Recueil de données.....	19-21
2.4 Critère de jugement principale.....	21-22
2.5 Analyse statistique.....	23
3. Résultats.....	24-34
3.1 Population de l'étude.....	24-27
3.2 Performances diagnostiques de YEARS et WELLS.....	28-29
3.3 Adaptation du seuil des D-dimères.....	29-32
3.4 Score de PERC.....	32
4. Discussion.....	33-38
5. Limitations.....	49-40
6. Conclusions.....	41
7. Bibliographie.....	41-47

Liste des abréviations

ANGIO-CT: angio-computed tomography

AUC: Area under the curve

AVC: Accident vasculaire cérébrale

BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive

BPM: battements par minute

DD: D-dimères

EP: Embolie pulmonaire

FN: Faux négatif

FP: Faux positif

FT: Facteur Tissulaire

HTA: Hypertension artérielle

IQ: Intervalle interquartile

LNT: Linear no-threshold

MTEV: Maladie thrombo-embolique veineuse

NCRP: National Council on Radiation Protection and Measurements

PA_s: Pression artérielle systolique

PAM: Pression artérielle moyenne

PERC: Pulmonary embolism rule out criteria

PL: Phospholipides

RI: Rayonnements ionisants

ROC: Receiver operating characteristic curve

SARS-COV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SENS: Sensibilité

SPE: Spécificité

VN: Vrai négatif

VP: Vrai positif

VPN: Valeur prédictive négative

VPP: Valeur prédictive positive

1. Introduction

➤ 1.1 Définition

L'embolie pulmonaire (EP) est définie comme l'oblitération brutale (totale ou partielle) du tronc de l'artère pulmonaire ou d'une de ses branches par un corps étranger circulant, souvent fibrino-cruorique provenant d'une thrombose veineuse profonde (TVP) dans 90% des cas. (1)

➤ 1.2 Physiopathologie

1.2.1 Les conséquences physiopathologiques

La TVP se caractérise par la formation d'un caillot sanguin qui obstrue une veine au niveau des membres inférieures, et s'oppose à la circulation du sang. (2) Ce caillot peut se détacher puis migrer dans le système veineux (veines fémorales, iliaques et la veine cave inférieure) pour aller dans le ventricule droit qui le propulse dans les artères pulmonaires où il obstrue plus ou moins complètement plusieurs vaisseaux. (2,3) Les conséquences physiopathologiques dépendent de la taille et du nombre d'embolies vasculaires, de l'état cardiorespiratoire sous-jacent, et de la capacité de thromolyse intrinsèque de l'organisme à dissoudre les thrombi. (4) Ainsi, elle peut entraîner deux situations cliniques :

- soit l'obstruction est importante ou l'embolie pulmonaire survient sur terrain d'insuffisance cardio-respiratoire, responsable en premier lieu d'un retentissement hémodynamique important (augmentation de la post charge, dilatation et dysfonction ventriculaire droite, a l'origine d'une diminution de la pré charge ventriculaire gauche et une baisse du débit cardiaque) (5,6) et en second lieu un état d'hypoxémie due à l'effet shunt du coté non atteint et à une hypocapnie due à l'hyperventilation réflexe.(2)

- soit l'embolie pulmonaire est minime survenant sur une fonction cardio-respiratoire normale, responsable d'un retentissement hémodynamique minime voire même absent. (3)

1.2.2 Les D-dimères

L'hémostase est un processus physiologique qui vise à un équilibre physiologique entre la coagulation et la fibrinolyse plasmatique. (7) Elle comprend deux étapes; l'hémostase primaire aboutissant à la formation d'un clou plaquettaire pour colmater une brèche vasculaire, et l'hémostase secondaire aboutissant à la transformation du fibrinogène (protéine soluble) en fibrine, enserrant le clou plaquettaire. (8) Cette deuxième étape comprend une cascade de réactions biochimiques qui se déroule en plusieurs étapes, telles que représenté sur la **Figure 1** (9) :

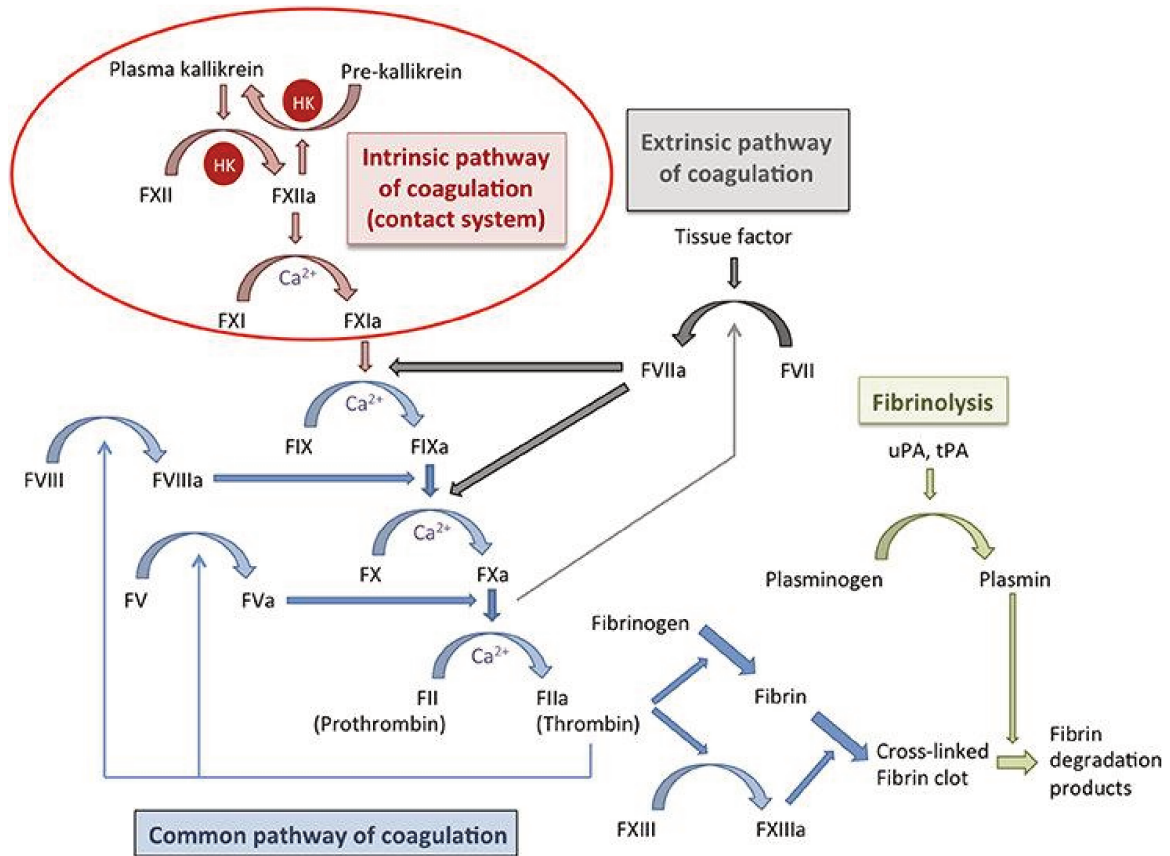
-initiation de la coagulation via le facteur tissulaire (FT) présent dans l'adventice du vaisseau qui active le facteur VII aboutissant à l'activation du facteur X. (9, 10)

- formation du complexe enzymatique prothrombinase (F.Xa, F.Va, calcium, phospholipides plaquettaires) qui régule la transformation de prothrombine en thrombine(11)

- transformation de fibrinogène (protéine soluble) en fibrine par la thrombine. (12)

- la fibrinolyse est un processus de dissolution du caillot de fibrine qui est mise en route dès la présence de fibrine pour limiter le processus de coagulation, régulée par la plasmine qui scinde la fibrine en produits de dégradation de la fibrine: les D dimères.(13)

Figure 1: Schéma récapitulatif du processus de coagulation et fibrinolyse.



La cascade de la coagulation (flèches bleues) peut être activée par la voie intrinsèque (phase de contact ; flèches rouges) ou la voie extrinsèque (flèches grises), la plus importante. Les deux voies conduisent à l'activation du facteur X, la formation de la thrombine, et la conversion du fibrinogène en fibrine. Le caillot de fibrine est réticulé et stabilisé par le facteur XIII. Au cours de la fibrinolyse (flèches vertes), le plasminogène, activé par les activateurs de la fibrinolyse, se transforme en plasmine qui dégrade le réseau de fibrine en produits de dégradation de la fibrine: les D dimères.

Les facteurs de coagulation sont indiqués par un "F" suivi d'un chiffre romain; un "a" supplémentaire dénote la forme activée ; HK, kininogène de haut poids moléculaire ; uPA, activateur du plasminogène de type urokinase ; tPA, activateur du plasminogène tissulaire. (9)

Les D-dimères reflètent ainsi l'ensemble des processus de formation du caillot et de sa dissolution. (14) Ces molécules peuvent être détectées par des anticorps monoclonaux qui se dirigent exclusivement contre les épitopes situés dans les fragments de D-dimère, ce qui permet de les doser dans le

sang avec une bonne spécificité biologique (absence de réaction croisée). (15) Néanmoins le dosage des D-dimères ne présente pas une bonne spécificité diagnostique car plusieurs situations cliniques, sont associées à la formation de fibrine suivie de la fibrinolyse, et la majoration des D-dimères. (15) Le processus de coagulation et de fibrinolyse fait parti intégrant de la réponse inflammatoire qui est présente dans plusieurs situations physiologiques (grossesse, âge avancée, sexe féminin), physiopathologiques (syndrome infectieux, traumatisme, chirurgie récente, arythmies, syndrome coronarien aigu, cancer) , et des affections dont la clairance de fibrine est diminuée (cirrhose hépatique, insuffisance rénale). (16) Cela indique que le dosage des D-dimères est plus utile pour éliminer la maladie thrombo-embolique quand il s'avère négatif ce qui explique sa faible spécificité diagnostique.(17)

➤ 1.3 Épidémiologie

Les données épidémiologiques actuelles estiment l'incidence de l'embolie pulmonaire à plus de 100 000 cas par an et 10 000 décès par an en France.(18) Ce chiffre est très sous-estimé car il s'agit d'un diagnostic souvent méconnu dans la pratique clinique.(19) En effet, la triade classique de dyspnée, douleur thoracique et hémoptysie est observée chez moins de 10% des patients et les symptômes les plus fréquents (dyspnée, douleur thoracique) ne sont pas spécifiques.(20) Aucune différence de présentation clinique n'a été mise en évidence entre les patients avec embolie pulmonaire confirmée et ceux sans embolie pulmonaire.(21) De plus, la présence d'une douleur thoracique pariétale ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire.(22) De même une embolie pulmonaire peut se manifester par des symptômes extra-thoraciques notamment une douleur abdominale. (23)

Cette variabilité de la sémiologie clinique est due au fait que l'embolie pulmonaire est souvent constituée de plusieurs accidents thrombo emboliques

répétés sur quelques heures ou jours pouvant entraîner trois tableaux cliniques (24) :

- l'infarctus pulmonaire, survenant en cas d'embolie distale, responsable d'une douleur latéro-thoracique de type pleurétique, expectorations hémoptoïques et hyperthermie.

- l'embolie pulmonaire proximale, responsable d'une dyspnée isolée ou d'une douleur thoracique.

- l'embolie pulmonaire massive responsable d'une insuffisance cardiaque droite et un retentissement hémodynamique.

La connaissance des facteurs de risque de la MTEV permet d'orienter le diagnostic dont les signes cliniques ne sont ni sensibles ni spécifiques. Ces facteurs, identifiés dans la littérature sont des facteurs de risque acquis (immobilisation prolongée (25), chirurgie récente notamment orthopédique (26), polytraumatisme (27), contraception orale par oestrogènes (28), insuffisance respiratoire ou cardiaque décompensée (29), chimiothérapie (30), grossesse et post-partum (31), obésité (32), antécédents personnels de MTEV (33), cancer et/ou hémopathie (34), âge ≥ 65 ans (35), cirrhose hépatique (36), maladie inflammatoire digestive (37), syndrome néphrotique (38) et plus récemment le traitement par glucocorticoïdes (39)) et héréditaires (thrombophilies constitutionnelles). (40)

Il est pertinent de souligner que le coronavirus SARS-COV-2 à l'origine de la pandémie de la maladie coronavirus ayant sévi depuis la fin de l'année 2019, représente un risque indépendant d'embolie pulmonaire. Ceci est dû à une tendance persistante de l'hypercoagulabilité jusqu'à six mois après le diagnostic pour d'embolie pulmonaire.(41)

La mortalité de l'embolie pulmonaire non traitée est de 30 à 40% alors qu'elle est inférieure à 8% lorsque celle-ci est justement diagnostiquée et qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est débutée. (42) Cependant, l'optimisation de l'angio-CT à visée diagnostique est tout aussi importante car son utilisation a connu une croissance exponentielle au cours des dernières décennies, notamment au sein du service des Urgences. (43)

La méthode diagnostique de référence reste l'angio-CT thoracique. (44) Néanmoins, il s'agit d'une modalité d'imagerie invasive. Lorsqu'elle est utilisée à grande échelle, elle soulève des inquiétudes concernant ses effets délétères sur le patient individuel (sur-diagnostic d'EP sous-segmentaire dont la signification clinique n'est pas claire) (45), et d'un point de vue de santé publique (risques d'exposition aux radiations (46), coûts des soins de santé (47,48). De plus, l'augmentation de la disponibilité de cet examen a amené aux cliniciens à recourir plus largement à sa prescription. (48) Nous constatons la diminution de l'incidence d'EP chez les patients testés, et l'augmentation du diagnostic de l'EP sous-segmentaire et de l'EP fortuite de signification clinique indéterminée. (48)

➤ 1.4 Les risques liés à l'exposition aux rayonnements ionisants (RI)

Les RI utilisés dans les examens d'imagerie à visée diagnostique impliquent un détachement d'électron formant ainsi des radicaux libres, qui provoquent des dommages structurels au niveau cellulaire. (49) Ainsi, les tissus présentant un degré élevé de renouvellement cellulaire, tels que les organes lymphoïdes, les organes reproducteurs, la moelle osseuse ou l'intestin grêle, sont intrinsèquement plus radiosensibles et reçoivent une dose efficace plus élevée. (50)

Il a été suggéré que les cancers tels que le myélome, la leucémie, le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer de la thyroïde et le cancer de la peau peuvent être radio-induits et peuvent se développer grâce au modèle linéaire sans seuil (LNT), qui fournit une estimation du risque basée sur le principe que toute exposition aux rayonnements ionisants, aussi faible soit-elle, peut induire un cancer à long terme. (51) Ce modèle a été validé par le *National Council on Radiation Protection and measurements (NCRP)* aux États-Unis comme étant le modèle de référence pour estimer le risque de cancer radio-induit. (51) De plus, bien que ce risque à niveau individuel est faible, il est aujourd'hui fortement accru en raison de l'utilisation croissante de l'imagerie comme outil diagnostique dans les services des Urgences. (52)

Donc, une évaluation de la probabilité clinique afin d'éliminer l'EP en optimisant le recours à l'imagerie, prend alors toute son importance grâce à des scores validés et utilisés en pratique courante tels que le score de Wells. Ces scores qui combinent des critères de sévérité clinique et des éléments de comorbidités visent à identifier avec une excellente sensibilité, et une excellente valeur prédictive négative, les patients à probabilité clinique faible.

➤ 1.5 Stratégies diagnostiques

L'embolie pulmonaire représente ainsi un défi à plusieurs titres, en raison de sa gravité potentielle, et en raison des difficultés diagnostiques qu'elle entraîne, devant la grande variabilité de la sémiologie clinique, la faible spécificité des biomarqueurs et les répercussions d'un recours accru à l'examen d'imagerie invasif.

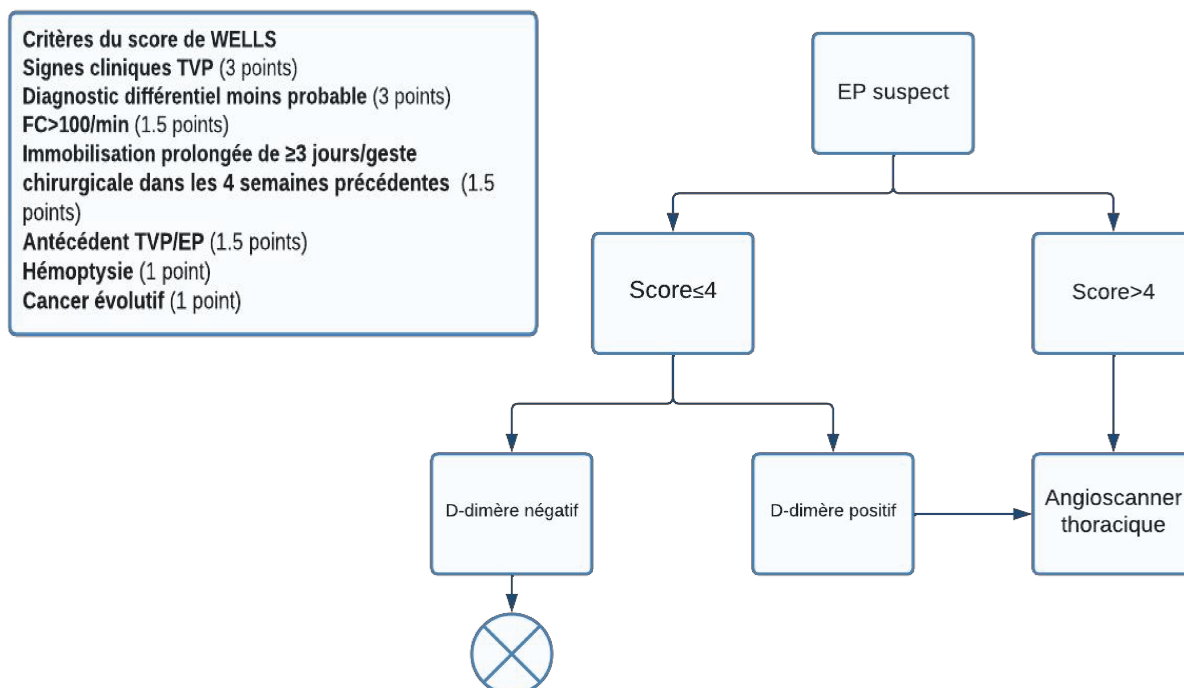
De ce fait, des algorithmes de décision clinique ont été développés au sein des Urgences pour stratifier le risque d'EP, intégrant un score de probabilité clinique et le dosage des D-dimères. (53) Selon ce modèle, la stratification de risque d'EP est classifiée en trois sous-populations (bas/intermédiaire/haut) dérivées des prévalences rapportées dans chaque sous-groupe. (53) Ainsi, la démarche de ces algorithmes diagnostiques est séquentielle, associant un score et un biomarqueur pour établir une probabilité pré-test. (53) Ceci va orienter le clinicien sur l'indication du recours éventuel à l'angio-CT thoracique.

Le premier score bien validé est le score WELLS et al (54), tel que représenté sur la **Figure 2**. Il s'agit d'un score que lorsqu'il est associé à une faible probabilité clinique (score ≤ 4) et à un dosage des D-dimères négatif ($< 500 \text{ ng/l}$), présente une valeur prédictive négative de 99.5%. (54) Le score a été validé pour les patients âgés de plus de 18 ans, qui rapportaient un essoufflement soit une douleur thoracique faisant suspecter une EP. (54)

Ainsi, si la probabilité pré-test est faible et le dosage des D-dimères est négatif, le diagnostic peut être exclu. (54) Les recommandations privilégient la stratification dichotomique de probabilité clinique (Une embolie est « improbable » si le score est inférieur ou égal à 4. Une embolie est « probable » si le score est supérieur à 4). Ce modèle présente une formulation plus pratique et il a été démontré que la population à faible risque ne présente

aucune différence statistiquement significative en termes de prévalence d'EP par rapport au sous-groupe à faible risque selon le modèle traditionnel. (55)

Figure 2: Critères du score de WELLS et algorithme de décision clinique



EP: Embolie pulmonaire TVP: Thrombose veineuse profonde; FC: Fréquence cardiaque;

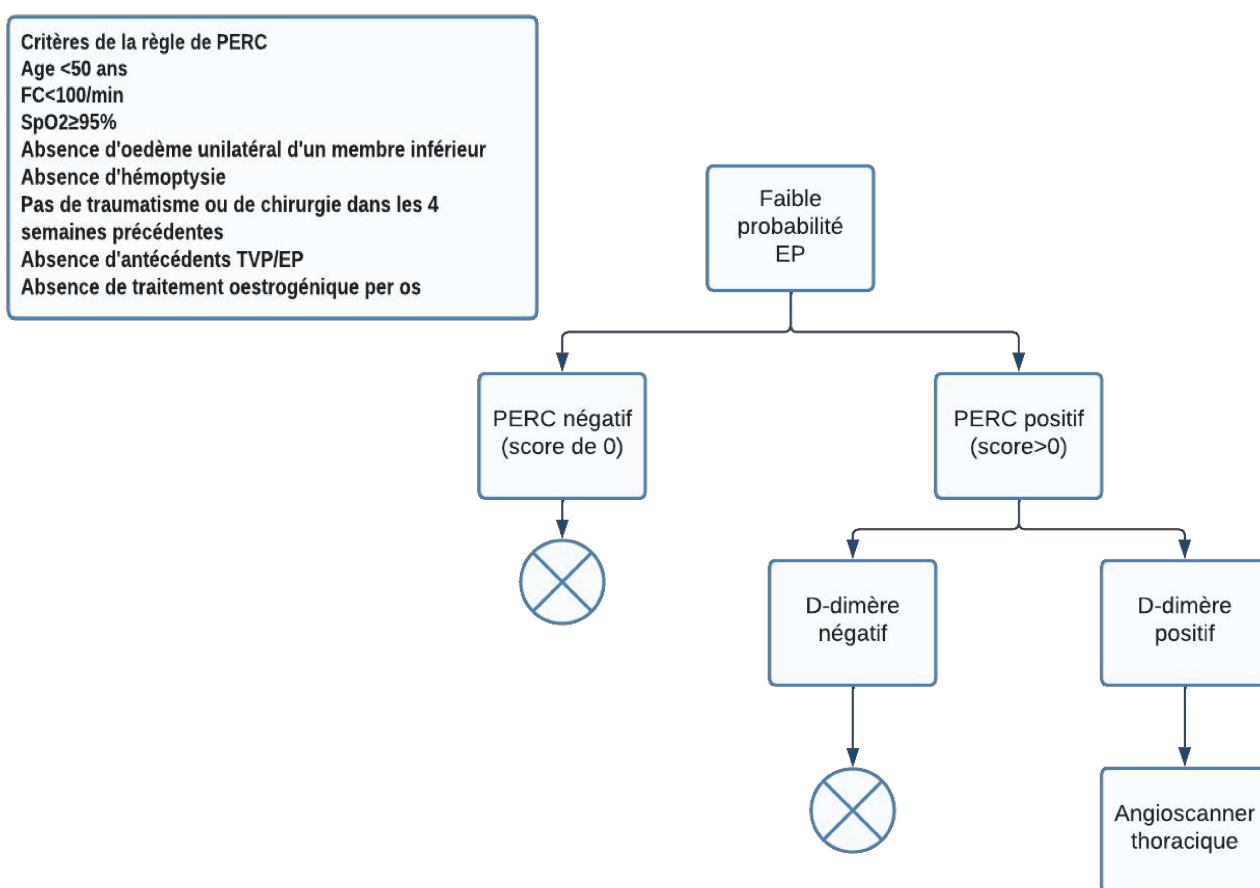
⊗; Embolie pulmonaire exclue

Bien que validés dans la pratique clinique, chez les patients à faible risque un dosage de D-dimère positif est plus susceptible d'être un faux positif qu'un vrai positif. Des observations de ce type ont conduit à l'élaboration et à la validation du *Pulmonary Embolism Rule out Criteria* ou règle de PERC tel que présenté sur la **Figure 3** (56).

Il s'agit d'un ensemble de huit items permettant d'identifier les patients chez qui l'embolie pulmonaire peut être exclu sans examen complémentaire. Si la

probabilité pré-test est faible selon le score de Wells ou le jugement clinique du praticien, le score PERC peut être appliquée. Si la réponse aux huit critères est "oui", le patient est considéré à très faible risque et l'EP est exclue. Si la réponse à un des critères est "non", il est recommandé de procéder à un dosage de D-Dimères, et si celui-ci est négatif, le diagnostic peut être exclu. Si celui-ci est positif, l'indication de l'angio-CT thoracique est formel. (56) Ce score présente une excellente sensibilité (97.4%) mais une faible spécificité (21.9%). Sa performance a été validée par des études menées aux États-Unis et exclut les patients ayant un cancer actif. (56)

Figure 3: Critères de la règle de PERC et algorithme de décision clinique



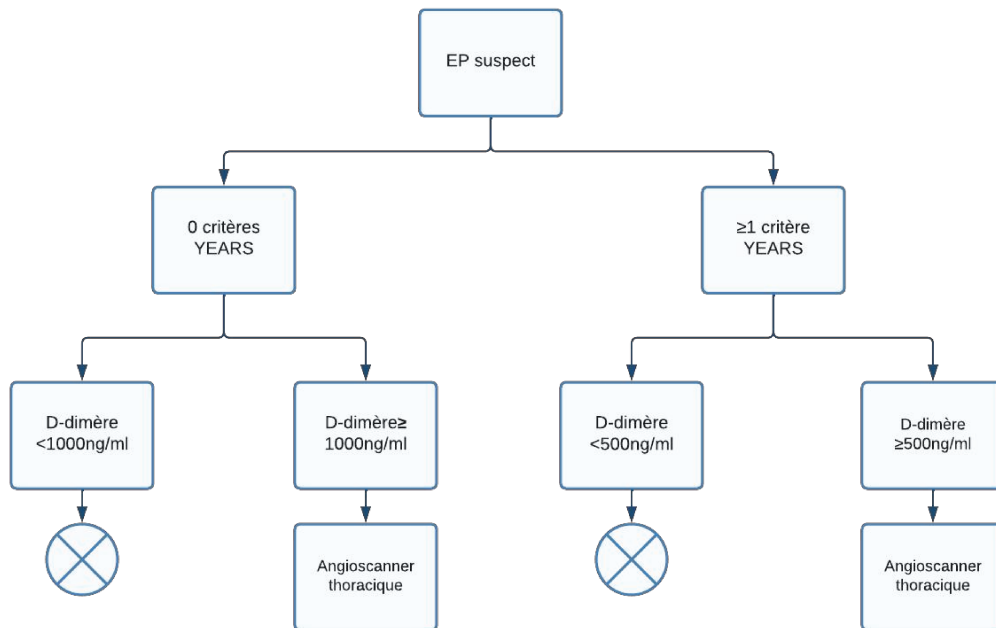
EP: Embolie pulmonaire TVP: Thrombose veineuse profonde; FC: Fréquence cardiaque; SpO2: taux de saturation en oxygène ; Embolie pulmonaire exclue

L'ensemble des démarches diagnostiques classiques et dérivées présentent une principale limite qui est leur faible spécificité qui ne permet l'exclusion de

l'EP sans recours à l'imagerie que chez une minorité des cas.(57) Cette spécificité est encore plus faible pour certains sous-groupes de patients comme les patients hospitalisés ou les patients âgés. En effet, il a été démontré que la concentration plasmatique moyenne des D-dimères augmente avec l'âge et qu'elle n'est inférieure à 500 µg/l que chez environ 10% des patients âgés de 80 ans et plus. Cela entraîne une diminution de la spécificité du dosage de D-dimères en fonction de l'âge.(58)

De ce fait, des adaptations du seuil des D-dimères permettant d'exclure l'EP en fonction de l'âge ont été effectuées à travers de la formule (seuil de D-dimères=âgex10) (59) qui a démontrée avoir une spécificité supérieure en maintenant une excellente sensibilité. Plus récemment, une stratégie diagnostique simplifiée a été proposée par l'essai prospectif Van de Hulle et al. Cet algorithme connu sous le nom de critères YEARS détermine le risque d'EP à partir des trois éléments du score de WELLS (signes cliniques de thrombose veineuse profonde, hémoptysie, diagnostic d'EP le plus probable). Il utilise un seuil de D-dimères variable basé sur cette probabilité clinique. (60) Un seuil à 500 ng/ml est utilisé en présence d'un critère ou plus, et à 1000ng/l en l'absence. (60) (**Figure 4**).

Figure 4: Algorithme de décision clinique de YEARS



⊗ ; *Embolie pulmonaire exclue*

Cette étude prospective multicentrique rapportait des performances diagnostiques prometteuses avec une sensibilité à 96,2% et une réduction du recours à l'imagerie a hauteur de 14% par rapport a WELLS. (60)

A noter, que malgré l'élaboration de plusieurs alternatives diagnostiques pour minimiser le nombre d'examens complémentaires invasives, la réflexion diagnostique du clinicien reste au moins aussi fiable qu'un score de stratification. (61)

Ainsi, nous faisons face à une problématique récurrente au sein des Urgences devant la disponibilité et l'utilisation à grande échelle de l'imagerie thoracique sans une réflexion diagnostique préalable. De plus, la recherche

se poursuit afin de trouver des algorithmes de décision clinique plus performants et plus spécifiques pour optimiser le recours à l'imagerie, particulièrement pour les patients à faible probabilité clinique d'embolie pulmonaire.

2. Matériels et méthodes

➤ 2.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de comparer les performances diagnostiques de l'algorithme de décision clinique de WELLS (algorithme de référence) et de YEARS dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire chez les patients à faible risque (défini par un score de WELLS \leq 4).

Les principaux critères de jugement sont la sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictives pour le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de :

- décrire les caractéristiques démographiques de la population étudiée
- comparer les performances diagnostiques de WELLS avec les seuils de D-dimères suivants: 500 ug/l, ajustés à l'âge, 1000 ug/l
- identifier la présence d'une association entre les D-dimères et l'embolie pulmonaire via le calcul de l'aire sous la courbe ROC et le seuil optimal pour prédire l'embolie pulmonaire
- décrire les performances diagnostics intrinsèques et extrinsèques pour le score de PERC

➤ 2.2 Cadre de l'étude et population

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, menée au service des Urgences Adultes au Centre Hospitalier universitaire de Lille entre janvier 2021 au décembre 2021.

Les critères d'inclusion étaient:

- patients majeurs, admis aux Urgences pour motif de dyspnée¹ ou douleur thoracique² évoluant depuis moins de 3 jours.
- présentant une faible probabilité pré-test d'EP définie objectivement par un score WELLS de 0 à 4.
- ayant bénéficié d'un dosage de D-Dimères dans le service des Urgences pour exclure l'hypothèse thromboembolique.

Les critères de non inclusion étaient:

- patients mineurs
- patient ayant une grossesse active où étant à moins de 6 semaines de l'accouchement
- patient atteint de SARS-COV-2
- patient atteint d'une thrombophilie héréditaire ou acquise
- patient atteint d'une hémodynamique instable définie par une hypotension artérielle (PAs<90mmHg ou PAM<65mmHg)
- patient atteint d'une détresse respiratoire aiguë définie par une saturation périphérique en oxygène<90%, ou hypoxémie définie par une paO₂<80mmHg
- patient atteint d'une thrombose veineuse profonde connue
- patient présentant une probabilité clinique d'EP élevé, définie objectivement par un score de WELLS>4
- patient ne présentant pas un dossier médical à 3 mois de leur admission dans le service des Urgences
- patient présentant une allergie aux contrastes iodés
- patient ayant un traitement anticoagulant débuté au moins 24 heures avant l'admission
- patient ayant bénéficié d'un dosage des D-Dimères en ville

¹ sensation subjective de manque d'air ou essoufflement rapporté par le patient

² sensation subjective de gêne rétro-sternal, latéro-thoracique ou basithoracique rapporté par le patient

➤ 2.3 Recueil de données:

2.2.1 Modalités de recueil

Les données ont été recueillies depuis le logiciel SILLAGE SIB, (version 19.2.0.5.3-017) donnant accès au dossier patient informatisé, ainsi que le logiciel du service des Urgences, RESURGENCE. Les données médicales pour les patients atteints d'une embolie pulmonaire, ont été collectés avec un codage diagnostic établi par la classification CIM-10 qui a permis d'identifier tous les patients aux Urgences en 2021 ayant eu le diagnostic d'embolie pulmonaire confirmé par un angio-CT thoracique.

Par ailleurs, pour le reste des patients inclus, les données médicales ont été collectées grâce à un codage diagnostic de douleur thoracique ou dyspnée.

Cela a permis une sélection postérieure des patients qui présentaient un score de WELLS ≤ 4 et qui ont bénéficié d'un dosage des D-dimères aux Urgences pour éliminer l'embolie pulmonaire. Les données étaient ensuite collectées et additionnées sur une seule feuille de données informatisée.

Il est à noter que si le dossier clinique ne précisait pas la présence d'un facteur de risque ou caractéristique clinique particulière, celui-ci était considéré comme absent. Si un patient ne bénéficiait pas d'un diagnostic par imagerie pour éliminer l'embolie pulmonaire et présentait un dossier de re-consultation sans diagnostic d'EP établi à 3 mois de son admission, ce patient était considéré comme négatif.

Le test utilisé pour le dosage de D-dimères au laboratoire s'agit d'un test quantitatif mesuré par immunoturbidimétrie avec un seuil de 500ug/l. Le test utilisé pour la confirmation de l'embolie pulmonaire s'agit d'un angio-CT thoracique spiralé multibarrettes.

➤ 2.2.2 Données collectées

Les données suivantes étaient recueillies:

- caractéristiques démographiques: âge, sexe

- antécédents médicaux:

- ❖ Antécédent de SARS-COV-2³
- ❖ Insuffisance hépatocellulaire chronique
- ❖ Insuffisance rénale chronique
- ❖ Antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
- ❖ Traitement par glucocorticoïdes
- ❖ Facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, obésité, tabagisme, dyslipidémie)
- ❖ Accident cardiovasculaire sur derniers trois mois
- ❖ Bronchopneumopathie chronique obstructive
- ❖ Premier épisode de fibrillation atriale à l'admission

- variables et points correspondants au score WELLS:

- ❖ Signes cliniques de TVP (3 points)⁴
- ❖ Diagnostic différentiel moins probable que l'EP (3 points)
- ❖ Fréquence cardiaque > 100 bpm (1.5 points)
- ❖ Immobilisation prolongée de ≥3 jours ou opération chirurgicale sur derniers 4 semaines (1.5 points)
- ❖ Antécédent de TVP ou EP (1.5 points)
- ❖ Hémoptysie (1 point)

³ Les patients ayant eu une infection par le SARS-COV-2 confirmée par un test RT-PCR ou antigénique au cours des six derniers mois avant l'admission aux Urgences, qu'ils aient ou non développé une forme symptomatique

⁴ (présence d'une sensibilité de long du trajet veineux profond, œdème généralisé du membre inférieur, d'œdème du mollet par rapport au mollet controlatéral ou développement d'une circulation collatérale superficielle).

- ❖ Cancer évolutif⁵ (1 point)

- variables et points correspondants au score PERC

- ❖ Age < 50 ans
- ❖ Fréquence cardiaque < 100 bpm
- ❖ SpO2 ≥ 95%
- ❖ Absence d'hémoptysie
- ❖ Absence de traitement contraceptif estroprogestatif en cours
- ❖ Absence d'antécédent de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
- ❖ Absence d'oedème unilatéral d'un membre inférieur
- ❖ Absence de traumatisme ou de chirurgie dans les quatre semaines précédents`

- variables et points correspondants au score YEARS

- ❖ Signes cliniques de TVP (1 point)
- ❖ Diagnostic différentiel moins probable que l'EP (1 point)
- ❖ Hémoptysie (1 point)

➤ 2.4 Critère de jugement principale

Les critères de jugement principaux de cette étude sont la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de l'algorithme de décision clinique de WELLS (algorithme de référence) et de YEARS.

Les paramètres de performance intrinsèque présentent les définitions suivantes:

⁵ Affection maligne, solide ou hématologique active ou guérie il y a <6-12 mois

- Vrai positif (VP): Nombre de cas d'embolie pulmonaire que l'algorithme déclare comme positif.
- Faux positif (FP): Nombre de cas négatifs que l'algorithme déclare comme positif.
- Vrai négatif (VN): Nombre de cas négatifs que l'algorithme déclare comme négatif.
- Faux négatif (FN): Nombre de cas d'embolie pulmonaire que l'algorithme déclare comme négatif.

- Sensibilité (équivalent de taux de vrais positifs): proportion des cas positifs sur l'algorithme qui ont une embolie pulmonaire confirmé.

- Spécificité (équivalent de taux de vrais négatifs): proportion des cas négatifs sur l'algorithme qui sont correctement détectés par un angio-CT thoracique ou par absence d'EP diagnostiqué après un suivi à 3 mois de l'épisode.

Les paramètres de performance extrinsèque présentent les définitions suivants:

- Valeur prédictive positive (VPP): proportion d'embolies pulmonaires parmi les cas positifs détectés par l'algorithme.

- Valeur prédictive négative (VPN): proportion des cas réellement négatifs parmi les cas négatifs détectés par l'algorithme.

➤ 2.5 Analyse statistique

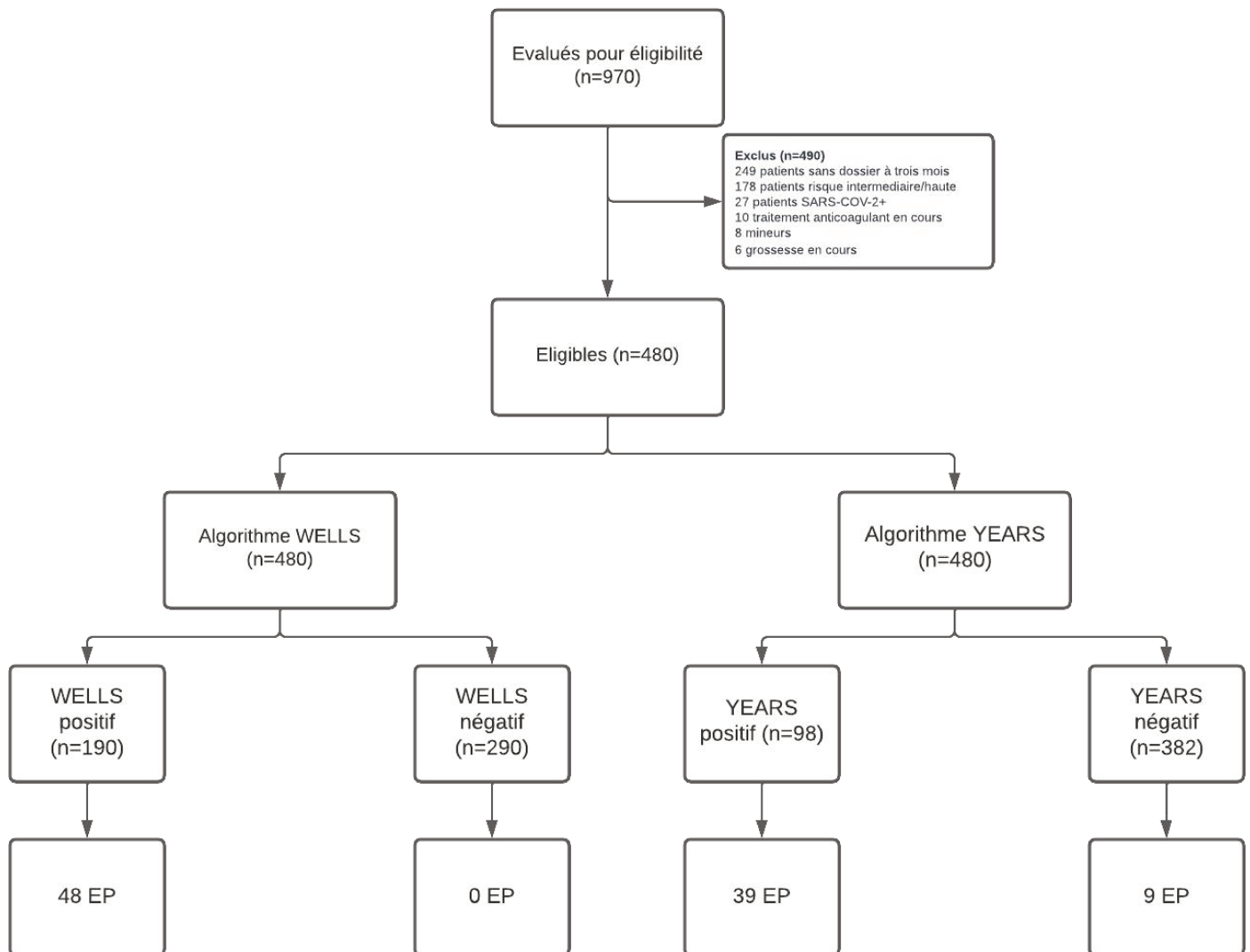
Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les performances des différents algorithmes de diagnostic pour prédire l'embolie pulmonaire ont été évaluées par la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives et leurs intervalles de confiance à 95%. L'association entre la D-dimères et l'embolie pulmonaire a été testée par le test U de Mann-Whitney. Le pouvoir prédictif de la D-dimères a été évalué par le calcul de l'aire sous la courbe ROC et le seuil optimal pour prédire l'embolie pulmonaire a été déterminé à l'aide de l'indice de Youden. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

3. Résultats

➤ 3.1 Population de l'étude

Du 1 janvier 2021 au 31 décembre 2021, 970 patients ont été traités. 490 patients n'étaient pas éligibles à l'étude. Au total, 480 patients ont été inclus dans cette étude dont 48 avaient une embolie pulmonaire confirmée. Chaque algorithme a été analysé sur les 480 patients. Le flow-chart de l'étude est représenté par la **Figure 5**.

Figure 5: Flow-chart de l'étude



Les caractéristiques globales de la population d'étude sont présentées dans les **Tableaux 1, 2**. L'âge médian était de 45 ans (IQ 27-62) et on note une prédominance féminine (58%). Le symptôme de présentation le plus fréquent, par une faible marge, était la douleur thoracique (51.3%). Les signes cliniques prédominants dans la population étaient la tachycardie (22%) et les signes cliniques de TVP (2%). 65 patients (13%) présentaient un antécédent d'infection à SARS-COV-2 au cours de 6 derniers mois. Notant l'absence des patients présentant l'embolie pulmonaire comme première hypothèse diagnostique. Le taux médian de dosage des D-dimères était de 350ug/l (IQ 270-865). Le tabagisme et l'HTA étaient les antécédents prédominants (21% et 20% respectivement). Les maladies hépatiques, rénales et cardiaques chroniques et les antécédents familiaux d'embolie pulmonaire étaient peu fréquents (0.6%). La prévalence d'embolie pulmonaire était de 10% (48 EP) dont les EP segmentaires étaient prédominantes (62%). C'est à noter qu'une proportion de 18% des EP étaient proximales.

Tableau 1: Caractéristiques globales de la population étudiée

Caractéristiques démographiques	Population totale (n=480)
Âge (année)	44.6 ± 17.8
Sexe masculin	200 (41.7)
Motif d'admission	
Douleur thoracique	246 (51.3)
Dyspnée	234 (48.8)
Comorbidités	
Antécédents SARS-COV-2	65 (13.6)
Cirrhose hépatique	3 (0.6)
Insuffisance rénale chronique	3 (0.6)
Antécédents familiaux d'EP/TVP	3 (0.6)
Traitement glucocorticoïdes	10 (2.1)
HTA	97 (20.2)
Obésité	12 (2.5)
Diabète	25 (5.2)
Tabagisme	102 (21.3)
BPCO	24 (5.0)
Dislipidémie	33 (6.9)
AVC	1 (0.2)
Insuffisance cardiaque	3 (0.6)
Premier épisode fibrillation atriale	1 (0.2)
Signes cliniques	
SpO2 (%)	97.6± 6.6

Données exprimées en valeur absolue pour les données qualitatives (%), et en moyenne ± écart type pour les données quantitatives.

EP: Embolie pulmonaire TVP: Thrombose veineuse profonde; HTA: Hypertension artérielle
BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive; AVC: Accident vasculaire cérébrale;
SpO2: taux de saturation en oxygène (%)

Tableau 2: Critères des scores de décision clinique de la population étudiée

Critères des scores de décision clinique	Population totale(n=480)
EP est le diagnostic le plus probable	0 (0.0)
Hémoptysie	5 (1.0)
Signes cliniques TVP	8 (2.0)
Fréquence cardiaque > 100 bpm	104 (21.7)
Immobilisation ≥3 jours ou opération chirurgicale sur derniers 4 semaines	5 (1.0)
Antécédent de TVP ou EP	15 (3.1)
Cancer évolutif	24 (5.0)
Contraception oestroprogestative	30 (6.3)
SpO2 entre 90 et 94%	22 (4.6)
D-dimères	350.0 (270.0 ; 865.0)

Données exprimées en valeur absolue pour les données qualitatives (%), et en médiane (interquartile) pour les données quantitatives.

EP: Embolie pulmonaire TVP: Thrombose veineuse profonde; SpO2: taux de saturation en oxygène

➤ 3.2 Performances diagnostiques

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 3**. L'algorithme WELLS est plus sensible que YEARS (100.0% vs. 81.2%), mais moins spécifique (67.1% vs 81.2%). L'application de l'algorithme de YEARS fait diminuer de 54% le nombre d'angio-CT thoraciques prescrits mais fait manquer 9 (18.8%) des 48 embolies pulmonaires dont 6 (66%) sont segmentaires.

La prévalence d'EP dans cette cohorte était de 10%. Parmi les 290 patients ayant une EP exclue par le score diagnostique de WELLS, aucun n'avait une embolie pulmonaire. La valeur prédictive négative était donc de 100%, supérieure à la valeur prédictive négative de YEARS (97.6). Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé une différence statistiquement significative entre les valeurs prédictives positives.

Tableau 3: Critères de jugement principaux de WELLS et de YEARS

Algorithme	Résultat	Patients N (%)	Diagnostic		SENS (%)	SPE (%)	VPP(%)	VPN (%)
			EP	PAS EP				
WELLS	-	290	0	290	100.0 (92.6-100.0)	67.1 (62.7-71.6)	25.2 (19.1-31.4)	100.0 (100.0-100.0)
	+	190	48	142				
YEARS	-	382	9	373	81.2 (70.2-92.3)	86.3 (83.1-89.6)	39.8 (30.1-49.5)	97.6 (96.1-99.2)
	+	98	39	59				

Données exprimées en valeur absolue pour les données qualitatives (%). Données exprimées en pourcentages pour les valeurs de performance opérationnelle.

"-": algorithme ayant exclu une EP ; "+": algorithme n'ayant pas exclu une EP ; sens: sensibilité de l'algorithme ; spe: spécificité de l'algorithme; VPP: valeur prédictive positive de l'algorithme; VPN: valeur prédictive négative de l'algorithme

Parmi les 9 EP manqués par l'algorithme de YEARS, l'âge médian était de 39 ans. Aucun de ces patients n'a présenté un des items de YEARS. La médiane de dosage de D-dimères était de 800ug/l dans ce sous-groupe. Le signe fonctionnel prédominant était la douleur thoracique (88.8%). Le seul signe clinique rencontré était la tachycardie (22.2%). Les comorbidités retrouvées étaient le cancer actif (11.1%) et l'antécédent de TVP (11.1%).

➤ 3.3 Adaptation du seuil des D-dimères

Les résultats des performances diagnostiques du score WELLS avec une modification du seuil de D-dimères ajustés à l'âge et un seuil à 1000ug/l sont présentées dans le **Tableau 4**.

Le score de WELLS avec un seuil des D-dimères ajustés à l'âge présente la meilleure performance globale. On rapporte une sensibilité de 100.0%, identique au seuil de référence (500ug/l), et une spécificité de 70.1% (IC 65.6-74.4). Cela aurait conduit à une réduction de 9% du nombre d'angio-CT prescrits. Toutefois, ce résultat n'était pas statistiquement significatif.

En extrapolant ces résultats à la population étudiée, le seuil de D-dimères ajusté à l'âge peut correctement exclure l'embolie pulmonaire avec une excellente valeur prédictive négative (100%). Cependant, sa capacité à prédire la présence d'une EP dans la population étudiée reste faible (27 %).

Le score de WELLS avec un seuil de D-dimères à 1000ug/l est moins sensible (77.1%). Il fait manquer 22% des EP dont 54% sont segmentaires. Néanmoins, il est plus spécifique (86.1%). Cela aurait conduit à une réduction de 59% du nombre d'angio-CT prescrits

Tableau 4: Performances diagnostiques du score WELLS avec D-dimères ajustés à l'âge et D-dimères à 1000ug/l

Seuil (ug/l)	Résultat	Patients N(%)	Diagnostic		SENS (%)	SPE (%)	VPP(%)	VPN (%)
			EP	PAS EP				
500	-	290	0	290	100.0 (92.6-100.0)	67.1 (62.7-71.6)	25.2 (19.1-31.4)	100.0 (100.0-100.0)
	+	190	48	142				
Ajustés âge	-	303	0	303	100.0 (92.6-100.0)	70.1 (65.6-74.4)	27.1 (24.4-30.1)	100.0 (100.0-100.0)
	+	177	48	129				
1000	-	385	11	374	77.1 (62.7-88.0)	86.6 (83.0-89.6)	39.0 (32.4-45.9)	97.1 (95.3-98.3)
	+	95	37	58				

Données exprimées en valeur absolue pour les données qualitatives (%). Données exprimées en pourcentages pour les valeurs de performance opérationnel.
 "-": algorithme ayant exclus une EP ; "+": algorithme n'ayant pas exclus une EP ; sens: sensibilité de l'algorithme ; spe: spécificité de l'algorithme; VPP: valeur prédictive positive de l'algorithme; VPN: valeur prédictive négative de l'algorithme

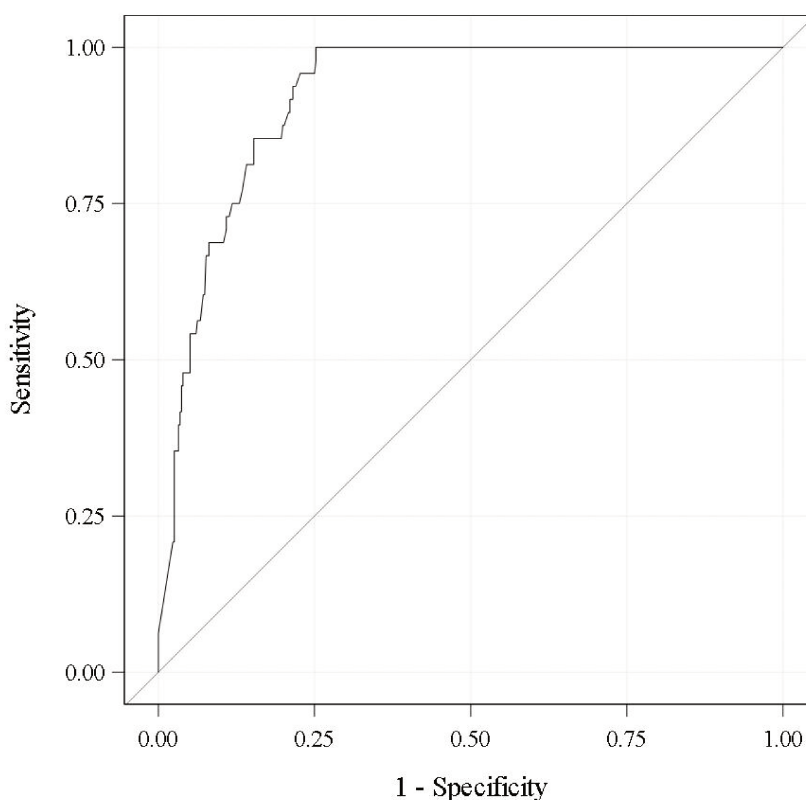
Nous avons vérifié qu'il existait une association statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre les taux de D-dimères et le diagnostic d'EP. Les taux médians de D-dimères pour les EP confirmées et exclues étaient respectivement de 1880 ug/l et 310 ug/l.

Nous avons représenté la performance diagnostique de différents seuils de D-dimères pour exclure l'EP sur une courbe ROC, et avons rapporté une AUC de 0,92. (Figure 6)

Nous avons obtenu un seuil optimal de D-dimères de 610ug/l, avec une sensibilité de 100% (IC 92.6-100), , et une spécificité de 74,8% (IC 70.4-78.7) vs 67,1% (IC 62.4-71.5) du seuil de référence (500ug/l), conduisant à une réduction du recours à l'angio-CT de 23%.

En extrapolant ces résultats à la population d'étude, nous observons que ce seuil conserve une excellente valeur prédictive négative (100%) parmi les 323 patients qui ont testé négatif, avec une valeur prédictive positive accrue de 30% vs 25,2% du seuil de référence (500ug/l), parmi les 157 patients qui ont testé positif.

Figure 6: Courbe ROC : Précision diagnostique de différents seuils de D-dimères pour exclure l'embolie pulmonaire chez les patients à faible risque



Sensitivity: taux de vrais positifs ; 1-Specificity: taux de faux positifs

Ainsi, dans notre étude, l'algorithme de YEARS présente une spécificité nettement supérieure au WELLS ce qui permet de restreindre les faux positifs. Cependant ceci est en détriment d'un risque accru d'exclure des EP cliniquement significatives.

Par ailleurs, les patients avec un score de WELLS 0 à 4 plus un seuil de D-dimères ajusté à l'âge ou majoré à 610ug/l présentent les meilleurs paramètres de performance diagnostic. Cependant, malgré leur résultats prometteurs, nous n'avons pas retrouvé une variation statistiquement significative par rapport au seuil de référence.

➤ 3.4 Score de PERC

Dans cette cohorte lilloise, 218 patients avaient un score négatif, ne relevant pas ainsi d'examen complémentaire pour éliminer l'EP. 24% de patients ayant eu un score de PERC négatif avait un résultat de D-dimères ≥ 500 ng/l, dont 6 patients atteints d'une embolie pulmonaire (trois segmentaires, trois sous-segmentaires). La sensibilité de ce score était de 87.5% (IC 78.1-96.9) et la spécificité de 78.7 (IC 74.8-82.6), ce qui aurait conduit à une réduction du recours à l'angio-CT de 30%.

Parmi les 6 EP ayant un score de PERC négatif, l'âge médian était de 37 ans. Il n'y avait pas de symptôme de présentation prédominant. 1 patient (16.6%) présentait un antécédent de cancer actif. La médiane de dosage de D-Dimères était de 1740ug/l.

4. Discussion

L'embolie pulmonaire représente un défi diagnostique aux urgences. Des études récentes ont cherché à restreindre les faux positifs, à travers de la modification du seuil de positivité des D-dimères et de l'exploration d'un score ne nécessitant pas d'examen complémentaire pour exclure l'EP. Plus récemment, une stratégie diagnostique simplifiée connue sous le nom de YEARS a été proposée par l'essai prospectif multicentrique Van de Hulle et al, qui détermine le risque d'EP à partir des trois items du score de WELLS, et utilise un seuil de D-dimères variable basé sur cette probabilité clinique. (60)

Notre étude de cohorte rétrospective monocentrique a rapporté une sensibilité de 81,2% vs 100% et une spécificité de 86,3% vs 67,1% pour l'algorithme de YEARS par rapport au WELLS. Ces résultats étaient statistiquement significatifs.

En premier lieu, notons que WELLS a une sensibilité rapportée de 100% dans notre étude, dont 37% présentaient 0 items. Cette excellente sensibilité peut être due à l'association inhérente de l'algorithme WELLS à un jugement clinique implicite et non standardisée imposée par le clinicien. Ceci a été démontré dans plusieurs grandes séries comme étant au moins aussi fiable que le score de WELLS pour exclure l'EP. (61) De plus, un seuil de D-dimères de 500ng/l, a déjà une sensibilité rapportée de 99,5% dans la littérature. (62)

En deuxième lieu, l'étude rétrospective McLenachan et al montrait des résultats similaires, rapportant une meilleure spécificité, et une sensibilité inférieure à 90% pour l'algorithme de YEARS par rapport au WELLS. (63) Elle constatait également une incidence d'EP plus élevée chez les patients ayant 1 item de YEARS. (63) Dans notre étude, la totalité des EP ne présentait aucun item de YEARS et les D-dimères étaient inférieurs à 1000ug/l. Ces résultats

suggèrent que le seuil de D-dimères utilisé pourrait être inadapté pour exclure l'EP dans la population d'étude.

Cependant, l'essai prospectif de Van de Hulle et al, rapportait une sensibilité plus élevée (96,2%) et une réduction du recours à l'imagerie de 14% (60). Une explication qui peut être avancée pour comprendre une sensibilité supérieure, c'est l'absence de l'item *pulmonary embolism most likely* dans notre population. Étant un critère subjectif, le recueil de ce critère exige l'absence d'un diagnostic différentiel plus probable selon le jugement du clinicien. La totalité des patients recrutés présentait au moins un diagnostic différentiel cité. Cependant, le raisonnement du clinicien n'était pas toujours présent. Ceci pourrait sous-estimer nos résultats quant à la sensibilité de YEARS.

Il faut également élucider le problème inhérent aux critères subjectifs dans les scores de stratification du risque. Ils dépendent fortement du clinicien qui les évalue et peuvent entraîner un biais important lié à l'observateur (à noter que l'essai de Van De Hulle et al n'était pas un essai en aveugle. Les résultats des D-dimères ont été analysés par le même clinicien qui déterminait le score de YEARS). De plus, nous pourrions argumenter que si l'EP est en effet le diagnostic le plus probable, il ne serait pas déraisonnable de considérer une probabilité pré-test élevée. Cela remet en question la pertinence de l'item *pulmonary embolism most likely* dans un score de stratification du risque. A noter que ce n'est pas le cas pour le score de Genève modifié, qui présente uniquement des items objectifs, bien qu'il soit beaucoup moins validé dans la recherche que le score de WELLS. (64)

Nos résultats retrouvent que l'algorithme de YEARS risque d'exclure des EP cliniquement significatives. L'essai prospectif de Van de Hulle et al constatait seulement 18 EP manqués sur les 2946 patients ayant un YEARS négatif

(taux d'échec bien en dessous du maximal acceptable de 2% (60). Cependant, parmi ces faux négatifs, ils y ont eu 2 décès, sans aucune précision supplémentaire concernant le pronostic et devenir des autres patients. Cela remet également en question la sécurité de l'algorithme.

Par ailleurs, dans notre étude il y a deux fois moins d'imageries prescrites avec l'algorithme YEARS, ce qui est particulièrement intéressant dans une population avec une prédominance féminine et un âge moyen de 45 ans. Comme élucidé par H. Karimizarchi et al dans une étude qui estimait le risque de décès par cancer radio-induit attribuable à l'angio-CT thoracique (65). Le risque était plus élevé chez les jeunes patients, particulièrement chez la femme en âge de procréer dont les tissus du système reproducteur et les glandes mammaires sont particulièrement radiosensibles. (66) Bien que la force de l'association est faible, le risque attribuable présente une forte corrélation à la prévalence du recours à l'imagerie. (67)

De plus, la réduction du recours à l'imagerie est pertinente car l'algorithme YEARS est associé à une réduction significative de la durée du passage aux urgences (68). L'engorgement du service des Urgences compromet la mission de qualité des soins. Cela a un impact direct sur le pronostic des patients admis aux urgences, comme l'ont démontré Berg LM et al. Ils ont publié un registre portant sur plus de 700 000 patients, faisant état d'une mortalité accrue à 10 jours dans les services des Urgences où la durée moyenne de séjour était de plus de 8 heures. (69) Cette constatation est particulièrement intéressante dans notre cohorte. En effet, étant dans un centre hospitalier régional, le service des Urgences du CHRU de Lille présente une affluence des patients particulièrement importante. Il a également été suggéré que la réduction du nombre d'imageries pourrait réduire le nombre d'EP périphériques telles que les EP sous-segmentaires isolées. Des inquiétudes ont été soulevées quant au bénéfice réel du traitement de ces EP. Une étude

transversale de J. Goy et al. Montrait qu'il n'y avait pas de différence dans l'incidence de MTEV récurrente entre les patients atteints d'une embolie pulmonaire sous-segmentaire qui recevaient un traitement anticoagulant et ceux qui n'en recevaient pas. En outre, deux cas de complications hémorragiques iatrogènes ont été enregistrés. (70)

Cependant, dans notre étude, la sensibilité de l'algorithme de YEARS était inférieure à 90 %, avec un taux d'échec plus important que celui observé dans la littérature, et des EP cliniquement significatifs ont été exclus, ce qui pourrait compromettre le pronostic des patients.

Nos objectifs secondaires étaient d'identifier le seuil de D-dimères qui optimise le recours à l'imagerie, en maintenant une sensibilité acceptable. Nous avons obtenu la meilleure performance globale avec le score de WELLS associé à un seuil de D-dimères de 610ug/l. Avec ce seuil l'algorithme présentait une sensibilité de 100% avec 0 EP exclues, et une spécificité de 74,8% vs 67,1% du seuil de référence, conduisant à une réduction du recours à l'angio-CT de 23%. C'est à noter que toutes les EP manquées par l'algorithme YEARS avaient un seuil de D-dimères supérieur à 610ug/l. Une étude rétrospective récente de Chrysikos et al, a documenté un seuil de D-dimères plus élevé de 740ug/l qui pourrait être attribué au recrutement des patients hospitalisés avec une moyenne d'âge plus élevée. (71)

Ces résultats sont légèrement meilleurs que celles obtenues le seuil des D-dimères ajustés à l'âge (sensibilité 100%, spécificité 70.1%). Bien que l'augmentation de la spécificité du seuil ajusté à l'âge ne soit pas statistiquement significative, nos résultats sont en accord avec les études précédentes, notamment la méta-analyse de Schouten HJ et al. (72) L'étude rétrospective de McLenachan et al a également rapporté une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 71,7%. (63)

Le double seuil de D-dimères avait une sensibilité nettement plus faible de 77%, avec une proportion de 22.9% d'EP manquées. Bien qu'il ait entraîné la plus forte réduction du nombre d'imageries (59%), sa faible sensibilité compromet sa sécurité. Nos résultats contrastent avec l'étude prospective de Kline et al. portant sur 678 patients et rapportant une sensibilité de 90,5 % et une spécificité de 37,9 %. (73) La cohorte plus âgée, et le recrutement de patients dans les unités de soins intensifs et les services hospitaliers, crée une cohorte avec un niveau moyen de D-dimères plus élevé. Cela pourrait expliquer pourquoi moins d'EP ont été manquées au prix d'un nombre significativement plus élevé de faux positifs.

Nous avons jugé pertinent de décrire la performance diagnostique de la règle PERC dans notre cohorte. Cette règle pourrait permettre de réduire la durée de séjour dans le service des urgences, le surpeuplement du service, ainsi que les effets indésirables susmentionnés des interventions diagnostiques et thérapeutiques superflus. Nous avons retrouvé une sensibilité de 87,5 % avec un taux de faux négatifs de 12,5 %, et une spécificité de 78,7 %, ce qui diffère de l'étude prospective multicentrique de Kline et al, qui a rapporté une sensibilité de 97,4% avec un taux de faux négatifs de <1 % chez les patients externes après un suivi de 3 mois (74). Cette différence peut être attribuée au fait que l'étude exigeait une interprétation clinique et une sélection soigneuse des patients à très faible risque avant d'être inclus dans l'étude. Néanmoins, la règle PERC ne peut pas exclure l'EP d'une manière sécurisée dans notre population.

Dans notre population, la prévalence d'EP était de 10%, dont la majorité étaient des EP segmentaires. Cela contraste avec la prévalence de 2,2% dans les cohortes européennes rapportée par le DIET study (75) ce qui pourrait s'expliquer par une prévalence plus élevée de l'EP dans les Hauts-de-France. Une autre raison qui pourrait être avancé est l'abaissement du seuil pour

exclure la suspicion d'EP dans la population étude. Nos cliniciens seraient ainsi, moins disposés à accepter le risque d'un mauvais diagnostic que celui d'une intervention diagnostique et thérapeutique.

Enfin, implémentation d'un seuil de D-dimères entre 500 et 1000ug/l pourrait être plus spécifique pour diagnostiquer l'EP sans réduire la sécurité des patients de moins de 50 ans et à faible probabilité clinique. Cela est particulièrement vrai pour les jeunes patients qui ne bénéficient pas d'un seuil adapté à l'âge. Une étude prospective multicentrique pourrait être proposée pour confirmer la sécurité de cette stratégie diagnostique.

5. Limitations

Cette étude présente plusieurs limitations du fait de sa nature rétrospective et monocentrique. Les patients ont été sélectionnés en fonction du motif de leur admission (douleur thoracique ou dyspnée), et de la présence d'un dosage de D-dimères effectués avec l'indication d'exclure l'EP. Ainsi, les patients admis pour une plainte différente (hémoptysie, malaise, douleur thoracique avec un codage différent) ont été exclus ce qui limite la validité externe de nos résultats et aurait pu notamment sur-estimer la prévalence et sous-estimer la valeur prédictive négative des algorithmes.

Nous avons recruté 480 patients dans notre étude et avons comparé nos résultats en matière de performance diagnostique à ceux rapportés dans des études prospectives multicentriques avec une taille d'échantillon nettement plus importante et un niveau de preuve plus élevé.

Nous avons également supposé que tous les patients qui n'ont pas bénéficié d'une imagerie et qui n'ont pas présenté d'EP dans les 3 mois suivant le diagnostic n'étaient pas atteints d'EP. Cela pourrait entraîner des erreurs systématiques dans les résultats (par exemple, par omission d'inclure les antécédents récents du patient dans le dossier patient, ou par des patients qui ont présenté une EP fortuite et spontanément résolutive au moment du diagnostic). Si un symptôme ou un signe n'était pas mentionné, il était présumé non présent, ce qui aurait pu entraîner un biais de classement du patient. De plus, le recrutement a eu lieu pendant la pandémie de SARS-COV-2. L'inclusion dans la cohorte de patients positifs pour le SARS-COV-2 dû à une faute de signalement dans le dossier du patient, rajoute un facteur de confusion dans nos résultats.

Certains patients avaient un score de WELLS de 0, mais ont toutefois

bénéficié d'un dosage de D-dimères. Cela est probablement dû à une appréciation subjective du clinicien. Cela peut avoir ajouté un facteur de confusion, surestimant nos résultats pour la performance diagnostique de l'algorithme standardisé de WELLS.

Enfin, nous avons évalué la performance diagnostique de la règle PERC en utilisant une population qui comprenait des patients atteints d'un cancer. Ceci peut avoir sous-estimé la performance diagnostique d'un score initialement validé pour des patients sans processus néoplasique actif.

6. Conclusions

En conclusion, l'algorithme de YEARS compromet un dépistage fiable de l'embolie pulmonaire chez le patient à faible risque dans la cohorte lilloise. WELLS présente une excellente sensibilité en détriment d'une faible spécificité et un recours excessif à l'imagerie. La modification du seuil de D-dimères au score WELLS rapporte des résultats prometteurs en termes de performance. Le seuil ajusté à l'âge constitue une alternative fiable au seuil traditionnel. L'implémentation d'un nouveau seuil de D-dimères à 610ug/l permettrait ainsi d'améliorer la précision du diagnostic de WELLS sans réduire la sécurité des patients ce qui est particulièrement intéressant pour les patients dont le seuil ajusté à l'âge n'est pas applicable. L'utilité de ce seuil doit être ultérieurement validée par des études prospectives.

7. Bibliographie

- (1) Cohen Ariel. Cardiologie et pathologies cardiovasculaires. Paris: Estem; 1997. Embolie pulmonaire; pp. 775–816.
- (2) J.L.DIEHL, A.Mercat. Gestion de l'embolie pulmonaire grave. Rev Mal Respir.1999 ; 16: 996-1006.
- (3) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008; 29: 2276– 2315.
- (4) Armand-Perroux A, Barrelier M-T. La thrombose veineuse : quoi de neuf ? Réanimation. 2008 ; 17 : 736-744.
- (5) Jardin F. Le ventricule droit dans l'Embolie Pulmonaire. Réanimation 2001; 10:225-31.
- (6) Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. Chest. 1997; 111: 209-17. ---
- (7) Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. Blood 2005; 106:2605.
- (8) Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008 Aug

28;359(9):938-49. doi: 10.1056/NEJMra0801082.

(9) Loof, Torsten & Deicke, Christin & Medina, Eva. (2014). The role of coagulation/fibrinolysis during *Streptococcus pyogenes* infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 4. 128.

(10) Mandal SK, Pendurthi UR, Rao LV. Cellular localization and trafficking of tissue factor. *Blood* 2006; 107:4746.

(11) Kane WH, Lindhout MJ, Jackson CM, Majerus PW. Factor Va-dependent binding of factor Xa to human platelets. *J Biol Chem* 1980; 255:1170.

(12) Mosesson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 1992; 29:177.

(13) Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem* 1982; 257:2912.

(14) Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964; 202: 498–499.

(15) Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem Sep* ; 57(9) : 1256-62

(16) Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr, Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL, Richman PB, Smithline HA, Beam DM, Kline JA. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2010 Jun;17(6):589-97. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00765.x.

(17) Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, Slosman D, Junod A, Bounameaux H. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156

(18) Olie V, Bonaldi C *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 2014, vol. 62, p. S184

(19) Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med*. 1982; 73:822-826.

(20) Meyer G, Roy PM, Gilberg S, et al. Pulmonary embolism. *BMJ* 2010;340:c1421

(21) Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011

- (22) Le Gal G, Testuz A, Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005 ----
- (23) Rehman, Hasan, Elizabeth John, et Payal Parikh. « Pulmonary Embolism Presenting as Abdominal Pain: An Atypical Presentation of a Common Diagnosis ». *Case Reports in Emergency Medicine* 2016 (2016)---
- (24) Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235.
- (25) Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, et al. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1987; 222:409.
- (26) Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002
- (27) Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601.
- (28) Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160:49.
- (29) Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, et al. Venous thromboembolism in heart failure: preventable deaths during and after hospitalization. *Am J Med* 2011; 124:252.
- (30) Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125:2092.
- (31) Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999 Apr 10;353(9160):1258-65.
- (32) Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93-102.
- (33) Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3415.
- (34) Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011; 117:1334.
- (35) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27

- (36) Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137:1145.
- (37) Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375:657.
- (38) Chen TY, Huang CC, Tsao CJ. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol* 1993; 44:276.
- (39) Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM, Büller HR, Gerdes VEA. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest*. 2013 May;143(5):1337-1342.
- (40) Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77:444.
- (41) Katsoularis, Ioannis & Fonseca Rodríguez, Osvaldo & Farrington, Paddy & Jerndal, Hanna & Lundevaller, Erling & Sund, Malin & Lindmark, Krister & Fors Connolly, Anne-Marie. (2022). Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ: British Medical Journal*. 377. 10.1136/bmj-2021-069590.
- (42) Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1240-5.
- (43) Lee J, Kirschner J, Pawa S, et al. Computed tomography use in the adult emergency department of an academic urban hospital from 2001 to 2007. *Ann Emerg Med* 2010; 56:591.
- (44) Cardiac CT Imaging: Diagnosis of Cardiovascular Disease editado por Matthew J. Budoff, Jerold S. Shinbane p.18
- (45) Baumgartner C, Tritschler T. Clinical significance of subsegmental pulmonary embolism: An ongoing controversy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Dec 9;5(1):14-16. doi: 10.1002/rth2.12464.
- (46) 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.
- (47) 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.
- (48) 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;

- (49) Bolus NE. Basic review of radiation biology and terminology. *J Nucl Med Technol* 2001; 29:67.
- (50) Rubin P, Casarett GW. *Clinical Radiation Pathology*. Philadelphia; W.B. Saunders; 1968.
- (51) NCRP. Evaluation of the linear nonthreshold dose-response model for ionizing radiation. Report No 136, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD 2001.
- (52) Parikh, N.; Morris, E.; Babb, J.; Wickstrom, M.; McMenemy, J.; Sharma, R.; Schwartz, D.; Lifshitz, M.; Kim, D. MDCT diagnosis of acute pulmonary embolism in the emergent setting. *Emerg. Radiol.* 2015, 22, 379–384. ----
- (53) 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.
- (54) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001
- (55) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. 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 Mar;83(3):416-20. PMID: 10744147.
- (56) Kline, J. A., D. M. Courtney, C. Kabrhel, C. L. Moore, H. A Smithline, M. C. Plewa, P. B. Richman, B. J. O'neil, et K. Nordenholz. « Prospective Multicenter Evaluation of the Pulmonary Embolism Rule-out Criteria ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 6, no 5 (1 mai 2008): 772-80.
- (57) Kruip MJ, Sohne M, Nijkeuter M, et al. . A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459–66
- (58) Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. . Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism : Systematic review and meta-analysis.
- (59) Abdelaal Ahmed Mahmoud M Alkhatip A, Donnelly M, Snyman L, Conroy P, Hamza MK, Murphy I, Purcell A, McGuire D. YEARS Algorithm Versus Wells' Score: Predictive Accuracies in Pulmonary Embolism Based on the Gold Standard CT Pulmonary Angiography. *Crit Care Med.* 2020
- (60) Van der Hulle, Tom; Cheung, Whitney Y; Kooij, Stephanie; Beenen, Ludo F M; van Bommel, Thomas; van Es, Josien; Faber, Laura M; Hazelaar, Germa M; Heringhaus, Christian; Hofstee, Herman; Hovens, Marcel M C; Kaasjager, Karin A H; van Klink, Rick C J; Kruip, Marieke J H A; Loeffen, Rinske F; Mairuhu, Albert T A; Middeldorp, Saskia; Nijkeuter, Mathilde; van der Pol, Liselotte M; Schol-Gelok, Suzanne; ten Wolde, Marije; Klok, Frederikus A; Huisman, Menno V (2017). Simplified

diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*

(61) Penalzoa, Andrea et al. "Comparison of the Unstructured Clinician Gestalt, the Wells Score, and the Revised Geneva Score to Estimate Pretest Probability for Suspected Pulmonary Embolism." *Annals of emergency medicine* 62.2 (2013): 117–124.e2. Web.

(62) Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, Slosman D, Junod A, Bounameaux H. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug

(63) McLenachan CJ, Chua O, Chan BSH, Vecellio E, Chiew AL. Comparison of Wells and YEARS clinical decision rules with D-dimer for low-risk pulmonary embolus patients. *Intern Med J*. 2019

(64) Shen JH, Chen HL, Chen JR, et al. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016

(65) Karimizarchi H, Chaparian A. 2017. Estimating risk of exposure induced cancer death in patients undergoing computed tomography pulmonary angiography. *Radioprotection* 52(2): 81–86

(66) Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 254 : 1131-1138

(67) Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, et al. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 1040- 1043

(68) 17 van der Pol LM, Dronkers CEA, van der Hulle T, den Exter PL, Tromeur C, Heringhaus C, Mairuhu ATA, Huisman MV, van den Hout WB, Klok FA. The YEARS algorithm for suspected pulmonary embolism: shorter visit time and reduced costs at the emergency department. *J Thromb Haemost*. 2018

(69) Berg LM, Ehrenberg A, Florin J, Östergren J, Discacciati A, Göransson KE. Associations Between Crowding and Ten-Day Mortality Among Patients Allocated Lower Triage Acuity Levels Without Need of Acute Hospital Care on Departure From the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2019 Sep;74(3)

(70) Goy J, Lee J, Levine O, Chaudhry S, Crowther M. Sub-segmental pulmonary embolism in three academic teaching hospitals: a review of management and outcomes. *J Thromb Haemost*. 2015 Feb;13

(71) Chrysikos S, Papaioannou O, Karampitsakos T, Tavernaraki K, Thanou I, Filippousis P, Anyfanti M, Hillas G, Tzouvelekis A, Thanos L, Dimakou K. Diagnostic Accuracy of Multiple D-Dimer Cutoff

Thresholds and Other Clinically Applicable Biomarkers for the Detection and Radiographic Evaluation of Pulmonary Embolism. *Adv Respir Med*. 2022

(72) Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis.

38) McLenachan CJ, Chua O, Chan BSH, Vecellio E, Chiew AL. Comparison of Wells and YEARS clinical decision rules with D-dimer for low-risk pulmonary embolus patients. *Intern Med J*. 2019

(73) Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr; 10(4): 572–581.

(74) Kline, J. A., Courtney, D. M., Kabrhel, C., Moore, C. L., Smithline, H. A., Plewa, M. C., Richman, P. B., O'neil, B. J., & Nordenholz, K. (2008). Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(5), 772–780.

(75) Pernod G, Caterino J, Maignan M, Tissier C, Kassis J, Lazarchick J; DIET study group. D-Dimer Use and Pulmonary Embolism Diagnosis in Emergency Units: Why Is There Such a Difference in Pulmonary Embolism Prevalence between the United States of America and Countries Outside USA? *PLoS One*. 2017 Jan 13;12

AUTEURE : ADERGHAL

Prénom : LAMIA

Date de soutenance : 19 octobre 2022

Titre de la thèse : Performances des algorithmes de décision clinique WELLS et YEARS dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire chez le patient à faible probabilité clinique

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Médecine d'Urgences

Mots-clés : Embolie pulmonaire, WELLS, YEARS, sensibilité, spécificité, valeurs prédictive

Résumé :

Introduction: L'embolie pulmonaire représente un défi diagnostique aux Urgences en raison de la faible spécificité des manifestations cliniques et des biomarqueurs. Le recours excessif à l'imagerie entraîne des risques immédiats et à long terme pour les patients à faible probabilité clinique. L'adoption de nouvelles stratégies diagnostiques tel que le critère de YEARS ont été proposées afin de restreindre les faux positifs, à travers de la modification du seuil de positivité des D-dimères. L'objectif principal de cette étude était d'analyser les performances des critères de YEARS par rapport à l'algorithme de référence WELLS dans le diagnostic d'embolie pulmonaire chez le patient à faible probabilité clinique.

Méthodes: Étude observationnelle rétrospective monocentrique, menée au service des Urgences Adultes du Centre Hospitalier universitaire de Lille. Les patients admis aux Urgences pour EP suspect avec un score de WELLS ≤ 4 étaient inclus dans l'étude. Les critères des scores de WELLS et YEARS étaient recueillis ainsi que la décision clinique de chaque algorithme. Les performances diagnostiques étaient comparées. Ensuite, les performances de WELLS avec une modification du seuil de D-dimères ajustés à l'âge, ajusté à 1000ug/l et ajusté à un seuil optimal selon une courbe ROC étaient analysés, ainsi que les performances du score de PERC.

Résultats: Du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021, 480 patients à faible probabilité clinique étaient inclus dans l'étude. 48 patients (10.0%) étaient atteints d'une embolie pulmonaire. L'algorithme WELLS est plus sensible que YEARS (100.0% vs. 81.2%) mais moins spécifique (67.1% vs. 81.2%). L'application de YEARS fait diminuer de 54% le recours à l'imagerie mais fait manquer 18.8% des embolies pulmonaires dont la plupart cliniquement significatifs. La sensibilité et la spécificité de chaque seuil de D-dimères était de: seuil ajusté à l'âge (100.0%, 70.1%), seuil de 1000ug/l (77.1%, 86.1%), seuil optimal de 610ug/l (100.0%, 74.8%). Le score de PERC rapportait une sensibilité de 87.5% et spécificité de 78.7%.

Conclusions: L'algorithme YEARS compromet un dépistage fiable de l'embolie pulmonaire chez le patient à faible risque. La modification du seuil de D-dimères ajustés à l'âge constitue une alternative fiable au seuil traditionnel. L'implémentation d'un nouveau seuil à 610ug/l permettrait d'améliorer la précision diagnostique sans réduire la sécurité des patients, ce qui est pertinent chez les patients dont le seuil ajusté à l'âge n'est pas applicable. La règle PERC ne peut pas exclure l'EP de manière sécurisée.

Composition du jury

Président : Monsieur le Professeur Éric Wiel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles Lemesle.

Monsieur le Docteur Vincent Pegoraro

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Adrien Wauquier