

La valeur des signes cliniques et biologiques de l'embolie pulmonaire

C. LORUT, J.-P. LAABAN

Service de Pneumologie et Réanimation, Hôtel-Dieu de Paris, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04.

SUMMARY

Bedside diagnosis of pulmonary embolism.

Pulmonary embolism (PE) is often underdiagnosed, mainly because it is not thought of. Its clinical signs are not highly specific and are encountered in a wide range of pulmonary diseases. Certain symptoms and signs, particularly when combined, are suggestive of PE: unexplained dyspnea, pleuritic pain with or without hemoptysis, tachypnea, etc. but they are not pathognomonic.

Routine laboratory investigations such as arterial blood gas analysis, total blood cell count, serum LDH, etc... contribute poorly to making the diagnosis. D-dimers are fibrin degradation

products. It has now been made possible to rule out PE in almost 20% of suspected cases, when plasma D-dimers levels are lower than 500 ng/ml, using the ELISA technique, with a very high sensitivity rate (98%). On the other hand, their specificity and positive predictive value are low (<50%) and under no circumstances should their measurement be used to confirm the diagnosis of PE.

This test is time-consuming, but new faster techniques seem to be promising.

Key-words : Pulmonary embolism. Symptoms. Clinical signs. D-dimer.

RÉSUMÉ

L'embolie pulmonaire (EP) reste souvent méconnue, essentiellement parce que le diagnostic n'est pas évoqué. Les signes cliniques sont peu spécifiques dans l'EP et peuvent se rencontrer dans de nombreuses pathologies pulmonaires. Certains signes et symptômes sont cependant évocateurs surtout s'ils sont associés : dyspnée sans explication évidente, douleur pleurale avec ou sans hémoptysie, tachypnée mais ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic.

L'apport des examens biologiques (gaz du sang, numération formule sanguine, plaquettes, LDH...) simples est également insuffisant. Cependant, de nouveaux marqueurs biologiques, sont maintenant disponibles. Le dosage des D-dimères, produits de

dégradation de la fibrine, en technique ELISA permet d'exclure le diagnostic d'EP chez environ 20 % des cas, lorsque leur taux est normal (<500 ng/ml). Leur sensibilité est très élevée, 98 % en moyenne. En revanche, la spécificité et la valeur prédictive positive sont faibles, inférieures à 50 % et leur dosage ne permet en aucun cas d'affirmer le diagnostic d'EP. L'inconvénient essentiel de ce test est sa lenteur d'exécution mais de nouvelles techniques de réalisation plus rapide semblent prometteuses.

Mots-clés : Embolie pulmonaire. Symptômes. Signes cliniques. Gaz du sang. D-dimères.

L'embolie pulmonaire (EP) reste une pathologie fréquente dans la population générale, estimée à 100 000 cas par an en France. Son diagnostic doit être établi avec certitude en raison de la gravité potentielle de l'évolution de

la maladie en l'absence de traitement anticoagulant. Cependant, cette affection reste souvent méconnue et est responsable d'une mortalité et d'une morbidité non négligeables. Moins d'un tiers des EP prouvées à l'autopsie ont

un diagnostic ante-mortem [1, 2]. Ces résultats sont d'autant plus étonnants que le diagnostic d'EP peut être obtenu avec précision par des examens scintigraphiques [3] et radiologiques [4, 5]. Ce paradoxe peut être expliqué parce que le diagnostic d'EP n'est pas évoqué chez la majorité des patients, qui donc ne bénéficie pas des examens complémentaires adéquats. En effet les signes cliniques et biologiques de l'embolie pulmonaire sont peu spécifiques, ils peuvent se rencontrer dans de nombreuses autres affections pulmonaires. Dans cette revue, nous analyserons la valeur des signes cliniques et biologiques dans le diagnostic d'EP.

Signes cliniques de l'EP

CARACTÉRISTIQUES DES SIGNES CLINIQUES DE L'EP

Les signes fonctionnels sont nombreux (tableau I) mais deux prédominent : la dyspnée et la douleur thoracique.

La dyspnée est au moins une dyspnée d'effort voire de repos. Son intensité est variable, de la dyspnée d'effort modérée à la détresse respiratoire aiguë, apanage des formes massives d'EP. Elle est présente dans 73 à 79 % des cas suivant les séries [6-8]. Mais, prise isolément, elle n'a aucun caractère spécifique.

Elle peut être d'apparition brutale ou progressive. Dans l'étude de Mangannelli *et coll.* [9], l'apparition soudaine d'une dyspnée était significativement plus fréquente chez les patients avec une EP confirmée que chez les patients sans EP (57 parmi 85 patients).

La douleur thoracique, selon les études, est présente chez 58 à 74 % des patients avec une EP confirmée [7, 8, 10, 11]. Inversement, elle est présente avec la même fré-

quence chez les patients ayant une suspicion non confirmée d'EP [6]. Ce symptôme ne peut donc en aucun cas être à lui seul considéré comme spécifique. Par contre, quand elle est de type pleurétique, rythmée par les mouvements respiratoires, elle est moins fréquente (20 à 30 % des cas) [9, 12] mais est plus spécifique pour Mangannelli *et coll.* [9].

Les autres symptômes sont présents dans moins de 50 % des cas et sont également peu spécifiques. La toux est retrouvée chez 40 % des patients avec une EP confirmée [6, 9]. Elle est soit sèche, soit productive de type muqueuse, avec des filets de sang ou muco-purulente. Des expectorations purulentes sont retrouvées dans 7 % des cas. L'hémoptysie, caractérisée par des crachats striés de sang ou du sang pur aéré est plus rare, rapportée chez 13 à 20 % des patients [6, 9]. La syncope est un signe de gravité, due à une chute du débit cardiaque, rencontrée dans les EP massives avec une obstruction vasculaire pulmonaire de plus de 50 %. Elle doit être systématiquement recherchée au même titre que ses équivalents mineurs que sont l'hypotension systémique, les lipothymies et la somnolence. Elle est retrouvée chez 13 % des patients avec une EP massive [9, 13].

La fréquence de ces symptômes est comparable chez les patients avec ou sans antécédents cardio-pulmonaires [7].

D'autres signes extrapulmonaires sont particulièrement trompeurs et peuvent égarer le diagnostic : un état de choc inaugural, une anxiété inexpliquée accompagnée de dyspnée ou une fièvre.

Les signes d'examen, sont pauvres (tableau II). La tachypnée (fréquence respiratoire >20/min), en rapport avec l'hypoxie est le signe le plus fréquemment rencontré dans 58 à 73 % des cas (tableau III) [7, 9, 11]. La tachy-

TABLEAU I. — Evaluation de la fréquence des symptômes dans l'EP.

	Patients*	Patients sans ATCD cardiopulmonaires**	
	EP confirmée (n = 260) (%)	EP confirmée (n = 117) (%)	EP non confirmée (n = 248) (%)
Dyspnée	79	73	72
Douleur pleurale	58	66	59
Toux	40	37	36
Œdème des MI	30	28	22
Douleur des MI	27	26	24
Hémoptysie	16	13	8
Palpitations	12	10	18
Wheezing	13	9	11
Douleur angineuse	6	4	6

EP : embolie pulmonaire ; ATCD : antécédents ; MI : membres inférieurs.

* Patients avec ou sans antécédents cardiopulmonaires : données de l'étude PIOPED [3].

** Patients sans antécédents cardiopulmonaires : données de l'étude PIOPED [3].

TABLEAU II. — *Evaluation de la fréquence des signes cliniques dans l'EP.*

Signes cliniques	Patients sans ATCD cardiopulmonaires**		
	Patients* EP confirmée (n = 260) (%)	EP confirmée (n = 117) (%)	EP non confirmée (n = 248) (%)
Râles	59	51	40***
Tachycardie	28	30	24
Galop	27	24	14***
Eclat de B2	21	23	13***
TVP	15	11	11
Fièvre (<38,5°)	7	7	12
Signe de Homans	3	4	2
IVD	3	4	2
Souffle pleurétique	4	3	2
Cyanose	3	1	5
Etat de choc	9	8	9

TVP : thrombose veineuse profonde ; IVD : insuffisance ventriculaire droite.

* Patients avec ou sans antécédents cardio-pulmonaires : données de l'étude PIOPED [3].

** Patients sans antécédents cardio-pulmonaires : données de l'étude PIOPED [3].

*** Différence significative (p < 0,05).

TABLEAU III. — *Evaluation de la fréquence des symptômes et des signes cliniques suivant la présentation clinique dans l'EP [15].*

	Infarctus pulmonaire (n = 119) (%)	Dyspnée isolée (n = 31) (%)	coeur pulmonaire aigu (n = 5) (%)
Symptômes			
Dyspnée	72	100	40
Douleur pleurale	97	0	0
Toux	44	35	40
Œdème des MI	28	39	40
Douleur des MI	25	32	40
Hémoptysie	21	0	0
Palpitations	9	16	0
Wheezing	8	16	20
Douleur angineuse	4	6	0
Signes			
Tachypnée	71	65	40
Râles	56*	19	20
Tachycardie	24**	45	60
Eclat de B2	27	32	0
TVP	9	10	20
Fièvre (<38,5°)	6	6	0
Signe de Homans	2	6	20
Souffle pleurétique	5	0	0
Cyanose	2	3	0

EP : embolie pulmonaire ; ATCD : antécédents ; MI : membres inférieurs ; TVP : thrombose veineuse profonde.

* p < 0,001, infarctus pulmonaire versus dyspnée isolée.

** p < 0,02, infarctus pulmonaire versus dyspnée isolée.

cardie (fréquence cardiaque > 100/min) est constatée dans 30 à 40 % des cas. L'auscultation pulmonaire est anormale dans environ la moitié des cas d'embolie pulmonaire prouvée : présence de râles bronchiques dans 30 à 60 % des cas, baisse du murmure vésiculaire dans 25 % des cas, wheezing dans 8 % des cas, souffle pleurétique dans 3 % des cas. Ces signes dans la série de Stein *et coll.* [7] ne sont pas spécifiques. Seuls les râles sont significativement présents chez les patients ayant une suspicion d'EP confirmée et la radiographie pulmonaire des ces patients montrent dans la majorité des cas des anomalies parenchymateuses, des atélectasies ou un épanchement pleural.

Un éclat de B2 au foyer pulmonaire, en rapport avec une hypertension artérielle pulmonaire, est perçu chez environ un tiers des patients ayant une EP. Ce signe apparaît comme spécifique chez les patients sans antécédents cardio-pulmonaires [7, 9]. Un galop au foyer tricuspide (galop droit) est également retrouvé de manière significative chez 27 % des patients sans antécédents cardio-pulmonaires porteurs d'une EP. Une turgescence jugulaire ou un reflux hétérojugulaire sont pour certains plus fréquemment décrits chez les patients porteurs d'une EP par rapport à ceux sans EP (30,9 *versus* 19,2 % respectivement ; $p < 0,001$). Chez les patients atteints d'une EP massive dans la série de Sutton *et coll.* [14], une turgescence jugulaire apparaît dans plus de 80 % des cas. On observe d'autres signes de gravité à type de cyanose, d'état de choc et parfois de pouls paradoxal chez moins de 10 % des patients ayant une EP.

Les signes cliniques de thrombose veineuse profonde sont présents dans 15 % des cas. L'absence de signes patents de phlébite n'élimine en aucun cas le diagnostic d'EP.

La fièvre est inconstante et généralement modérée (<38 °C). Une fièvre plus élevée est plus souvent observée chez les patients ayant développé un infarctus pulmonaire en particulier s'il s'est infecté. Suivant les séries [9, 15], une fièvre est présente dans 7 à 34 % des cas.

En conséquence, les signes cliniques sont donc peu spécifiques dans l'EP. Seule l'association de plusieurs de ces signes apparaît utile pour identifier les patients à forte suspicion d'EP. Par exemple, dans la série de Stein *et coll.* [7], l'association de dyspnée et tachypnée est retrouvée chez 92 % des patients avec EP avec ou sans antécédents cardio-pulmonaires. L'association dyspnée-tachypnée-douleur pleurale est plus fréquente, retrouvée chez 97 % des patients ayant une EP.

CARACTÉRISTIQUES DES SIGNES CLINIQUES SUIVANT LA PRÉSENTATION CLINIQUE

Suivant la présentation clinique initiale, on distingue schématiquement trois tableaux différents : le tableau

d'infarctus pulmonaire, le tableau de dyspnée isolée et, enfin celui de cœur pulmonaire aigu. Dans l'étude de PIOPED [3], 95 % des patients présentaient un des ces trois tableaux.

Le tableau d'infarctus pulmonaire caractérisé par des douleurs pleurales accompagnées éventuellement de dyspnée et suivies de crachats hémoptoïques est présent chez 65 % des patients sans antécédents cardio-pulmonaires. Aucun signe fonctionnel n'est observé de manière significativement différente par rapport aux deux autres tableaux [16]. Par contre, l'examen clinique fait apparaître plus souvent des signes en faveur d'une condensation pulmonaire avec des râles aux bases (*tableau III*). Cela étant, ce tableau clinique n'est pas spécifique de l'EP. D'après une étude de Hull, 21 % seulement des patients avec douleur pleurale avaient une EP [12]. Les patients présentant ce tableau ont souvent une EP moins sévère que les patients avec un tableau de dyspnée isolée.

Le tableau de dyspnée isolée, certainement le plus trompeur, est présent dans 22 % des cas. L'examen somatique est particulièrement pauvre. Il n'y a pas de signes pulmonaires, ni de signes de mauvaise tolérance hémodynamique. Seule la tachycardie apparaît significativement plus fréquente par rapport au groupe présentant un tableau d'infarctus pulmonaire (*tableau III*).

Le tableau de cœur pulmonaire aigu parmi les patients qui survivent et qui ont donc une évaluation diagnostique, n'est observé que dans 8 % des cas. Le signe fonctionnel qui peut être retrouvé est la syncope. L'examen clinique, hormis les signes d'intolérance hémodynamique, est pauvre. Certains patients ne présentent pas de dyspnée, ni de tachypnée, ou de douleur pleurale (*tableau III*). Ce tableau ne s'observe qu'en cas d'obstruction vasculaire majeure, supérieure à 50 %.

Valeur et reproductibilité des signes biologiques

GAZ DU SANG

L'étude des gaz du sang artériel montre habituellement une hypoxémie et une hypocapnie.

- Fréquence de l'hypoxémie

Dans une étude incluant 88 patients sans antécédents cardio-pulmonaires atteints d'une EP [15], la PaO₂ est retrouvée inférieure à 59 mmHg dans 25 % des cas, comprise entre 60 et 79 mmHg dans 49 % des cas et supérieure à 80 mmHg dans 26 % des cas. Cette distribution de la PaO₂ est comparable chez les patients ayant une suspicion non confirmée d'EP. L'absence d'hypoxémie (PaO₂ >80 mmHg) n'est pas exceptionnelle, retrouvée chez 12 à 26 % des patients avec EP suivant les séries [15, 17], spé-

cialement chez les patients avec un pourcentage d'obstruction vasculaire faible.

- La PaCO₂ et le PH

La pression partielle en CO₂ du sang artériel (PaCO₂) est généralement abaissée dans l'EP en raison de l'hyperventilation. Chez les insuffisants respiratoires chroniques obstructifs avec hypercapnie chronique, l'existence d'une hypocapnie ou d'une hypercapnie moins marquée qu'à l'état basal doit faire évoquer une EP [18].

Du fait de cette hypocapnie, il existe le plus souvent une alcalose respiratoire. Mais dans les EP massives avec état de choc, on peut retrouver une acidose métabolique due à l'augmentation des lactates sanguins.

- Gradient alvéolo-artériel

Du fait dans certains cas, de l'absence d'hypoxémie, certains ont proposé d'utiliser le gradient alvéolo-artériel pour affiner le critère gazométrique [19]. Il est défini suivant la formule :

$$\text{gradient alvéolo-artériel} = 150 - 1,25 \text{ pression artérielle en CO}_2 - \text{pression artérielle en O}_2$$

Un gradient alvéolo-artériel normal (<20 mmHg) est retrouvé, dans la série de Stein *et coll.* [20] chez 11 à 14 % des patients avec EP et chez 16 à 20 % des patients sans EP (NS). Par contre, il existe une corrélation linéaire entre d'une part ce gradient et d'autre part la pression artérielle pulmonaire moyenne et le nombre de défauts de perfusion non congruents sur la scintigraphie pulmonaire de perfusion/ventilation chez les patients avec ou sans antécédents cardio-pulmonaires [20]. Ce paramètre peut certainement participer à l'estimation de la gravité de l'EP.

- En conclusion, l'analyse des gaz du sang artériel a une valeur diagnostique limitée dans l'EP puisque l'hypoxémie et l'hypocapnie ne sont pas spécifiques et que l'hypoxémie manque dans un quart des cas.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES DE ROUTINE

Les différents examens biologiques « classiques » (numération formule sanguine, taux des plaquettes ou du fibrinogène, dosage des lactico-déshydrogénases) ne présentent aucun intérêt pour le diagnostic d'EP.

L'hyperleucocytose peut se voir dans de nombreuses pathologies infectieuses respiratoires. Certains auteurs ont rapporté une thrombopénie lors d'un accident thromboembolique veineux [21] mais elle peut également être observée chez des patients avec une pneumopathie bactérienne. Enfin, le taux des lactico-déshydrogénases (LDH) était élevé, dans la série de Waecker *et coll.* chez des patients ayant une EP [22] et ces auteurs ont rapporté que la triade

LDH élevées, bilirubine totale élevée et transaminases normales était en faveur du diagnostic d'EP. Cependant, même si un taux élevé de LDH peut se voir chez les patients avec un diagnostic d'EP, ce dosage ne permet pas de différencier l'EP d'une pneumopathie infectieuse ou d'une autre pathologie pulmonaire [23].

D-DIMÈRES

Des tests biologiques de découverte récente ont été développés et étudiés pour le diagnostic de l'EP. Les complexes thrombine-antithrombine III, qui résultent de la combinaison entre la thrombine et l'antithrombine III, n'ont qu'une faible sensibilité dans l'embolie pulmonaire (70 %) [24, 25]. La sensibilité du dosage du fragment 1-2 de la prothrombine, produit de la dégradation de la prothrombine par le facteur Xa, évalué dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde, ne dépasse pas 50 %. De plus, les taux de ces marqueurs baissent rapidement sous héparine [25].

Seuls les D-dimères semblent avoir ont un intérêt dans la stratégie diagnostique des accidents thromboemboliques veineux [26, 27]. Les D-dimères sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine, qui n'apparaissent qu'après formation, stabilisation et lyse de la fibrine par la plasmine [28]. Ils sont détectables dans le plasma à l'aide d'anticorps monoclonaux qui n'ont pas de réactivité croisée avec le fibrinogène. Le dosage des D-dimères peut être effectué par une méthode immuno-enzymatique (ELISA : enzyme-linked immunoabsorbent assay) qui est quantitative et longue (4 heures), par une méthode d'agglutination au latex qui est semi-quantitative et plus rapide ou par des techniques automatisées plus rapides.

- D-dimères par méthode ELISA

Dans une analyse globale des études évaluant l'intérêt des D-dimères par méthodes ELISA dans le diagnostic d'EP (neuf études incluant 1 473 patients) [29-37], la sensibilité et la valeur prédictive négative du dosage des D-dimères par méthode ELISA sont égales respectivement à 97 et 98 % en moyenne, alors que la spécificité et la valeur prédictive positive sont beaucoup plus faibles, égales respectivement à 48 et 42 % en moyenne (*tableau IV*). Un intérêt supplémentaire du dosage des D-dimères par méthode ELISA est que leur taux reste élevé après plusieurs jours d'évolution. Laaban *et coll.* ont montré que la sensibilité de ce test restait très élevée après quatre jours de traitement par héparine [38].

En raison d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative très élevées, un taux de D-dimères inférieur à 500 ng/ml peut donc permettre d'éliminer le diagnostic d'EP. Cependant ce test a quelques limites qu'il faut souligner.

TABLEAU IV. — Intérêt diagnostique du dosage des D-dimère par méthode ELISA dans l'embolie pulmonaire.

Etude	Méthode diagnostique	Seuil de positivité (ng/ml)	n	n(EP)	Sb (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Goldhaber [33]	Angiographie	500	69	19	89	24	38	92
Goldhaber [34]	Angiographie	500	173	45	93	25	30	91
Bounameaux [30]	Angiographie	500	21	10	100	70	59	100
Ginsberg [35]	Arbre décisionnel	300	221	43	100	26	24	100
Lichey [32]	Arbre décisionnel	1 000	74	43	95	100	49	100
Van Beek [29]	Scinti P/V+angiographie	300	151	59	100	19	49	100
Rowbotham [31]	Scinti P/V	500	495	79	96	43	26	99
Bounameaux [36]	Scinti P/V	500	99	10	100	81	59	100
Bounameaux [37]	Scinti P/V	500	170	55	98	39	44	98
Toutes études	Total		1 473	363 (24 %)	97	48	42	98

Scinti P/V : scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation ; n : nombre de patients ; Sb : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Sa spécificité est faible. En effet, un taux élevé de D-dimères peut être associé à de nombreux états pathologiques : hématome, cancer, coagulation intravasculaire disséminée, infections... Le nombre de « faux positifs » peut être particulièrement important chez les patients ayant une pathologie associée. Par exemple, dans une série de 255 patients hospitalisés dans des services de médecine générale pour des pathologies diverses autres que la maladie thromboembolique, seuls 22 % des patients avaient un taux de D-dimères inférieur à 500 ng/ml [39]. Cependant, compte tenu des risques potentiels et du coût de l'angiographie pulmonaire, le dosage des D-dimères reste intéressant en cas de scintigraphie pulmonaire « indéterminée ».

Le taux physiologique des D-dimères varie avec l'âge ; il est plus élevé chez les patients de plus de 60 ans [40]. Mais il n'est pas démontré que l'utilisation d'un seuil de positivité variable en fonction de l'âge améliore la valeur diagnostique de ce test.

Plusieurs tests ELISA sont commercialisés pour le dosage des D-dimères. Ils diffèrent par le type d'anticorps monoclonal anti-D-dimères, l'immunoconjugué qui révèle le complexe D-dimères anticorps anti-D-dimères, le nombre de dilutions, le temps d'incubation et la limite de détection. Or, Van Beek *et coll.* [29] ont montré, en comparant quatre méthodes différentes chez 151 patients suspects d'embolie pulmonaire que la reproductibilité du dosage variait de 3,5 à 17 % pour une méthode donnée et de 15 à 20 % entre les différentes méthodes. Les raisons de cette médiocre reproductibilité n'ont pas été identifiées dans cette étude mais les auteurs concluaient qu'il y avait un besoin urgent de calibrer et de standardiser ces différentes méthodes.

La méthode ELISA est une technique longue (quatre heures environ). Par conséquent, son utilisation n'est pas appropriée à l'urgence du diagnostic de l'embolie pulmo-

naire. A l'heure actuelle, de nouvelles techniques d'ELISA « rapide » sont en cours d'évaluation et semblent donner des résultats intéressants.

Son coût est élevé, de l'ordre de cent francs. Cependant, de Moerloose *et coll.* [41] proposent une stratégie pour diminuer le coût du dosage des D-dimères en utilisant le dosage des D-dimères par méthode Latex afin de sélectionner les patients chez lesquels il faut réaliser un test ELISA. En effet, dans leur étude portant sur 334 patients suspects d'embolie pulmonaire, 30 % des patients ayant un test Latex négatif ont un test ELISA positif ; mais 99,5 % des patients ayant un test Latex positif ont également un test ELISA positif. Pour ces auteurs, si le test Latex est négatif, il faut faire le test ELISA ; mais si le test Latex est positif, il est inutile de réaliser le test ELISA.

Enfin, la sensibilité de ce test est excellente mais n'est pas de 100 %. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ces faux négatifs. Certains auteurs retrouvent une association entre faux négatif et diagnostic tardif [34, 42]. Mais, Speiser *et coll.* rapportent une sensibilité de 100 % dans la thrombose veineuse profonde, même quand le délai écoulé depuis le début des symptômes est supérieur à 8 jours [43]. Dans l'étude de Laaban *et coll.* [38] un seul patient sur 58 patients ayant une EP et/ou une TVP a un taux de D-dimères négatif et ce patient a une thrombose veineuse distale avec une EP minime. Ce résultat faussement négatif est peut-être lié à la faible importance de la thrombose. Cependant d'autres études ne retrouvent pas de corrélation entre le taux de D-dimères et l'importance de l'obstruction vasculaire [44]. Une autre hypothèse est que les patients ayant une embolie pulmonaire avec un taux de D-dimères normal ont une fibrinolyse spontanée insuffisante. Deitcher *et coll.* [45] ont décrit un patient qui avait une embolie pulmonaire massive avec un taux de D-dimères normal et ne variant pas sous traitement par

héparine et sous traitement par fibrinolytiques. Or, ce patient avait une capacité fibrinolytique faible du fait d'un excès de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).

- D-dimères par méthode Latex

Dans une analyse globale des études (cinq études incluant 935 patients) [29, 31, 32, 35, 46] évaluant l'intérêt du dosage des D-dimères par méthode Latex dans l'embolie pulmonaire, la sensibilité, la valeur prédictive négative, la spécificité et la valeur prédictive positive sont égales, respectivement à 89, 87, 57 et 58 % en moyenne (tableau V).

Il apparaît que la sensibilité du test Latex est très variable suivant les études et est, de toutes façons, insuffisante pour autoriser son utilisation dans le diagnostic d'embolie pulmonaire. Il faut insister sur le fait qu'un taux normal de D-dimères dosé par méthode Latex ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire aiguë.

- Dosage des D-dimères par des nouvelles méthodes

Du fait de la lenteur d'exécution du test ELISA et des résultats médiocres du test Latex, d'autres méthodes de

dosage des D-dimères ont été développées, avec pour principale avantage leur rapidité d'exécution :

- méthode ELISA « rapide » : le VIDAS D-DIMER développé par le laboratoire Bio-mérieux utilise des réactifs prêts à l'emploi avec une calibration mémorisée par l'automate et donne un résultat quantitatif. La durée de réalisation du test est d'environ 35 minutes ;

- méthode latex « rapide » : 2 tests latex quantitatifs automatiques et photométriques ont été utilisés (LPIA-100, Mitsubishi et liatest, Stago) et sont exécutables en moins de dix minutes ;

- méthode SIMPLIRED : cette technique utilise des anticorps bispécifiques (dirigés contre les globules rouges et les D-dimères). Pour un taux élevé de D-dimères, l'anticorps provoque une agglutination avec les propres globules rouges du patient. Ce dosage est semi-quantitatif ;

- méthode « NYCOCARD TEST » : cette méthode utilise une technique d'immunofiltration et est semi-quantitative.

Six études [47-52] ont évalué l'intérêt des D-dimères dosés par ces nouvelles méthodes dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire (tableau VI). Le dosage des D-dimères par la méthode ELISA « rapide » semble le plus intéressant puisque les deux études [51, 52] qui l'ont

TABLEAU V.— Intérêt diagnostique du dosage des D-dimères par méthode Latex dans l'embolie pulmonaire .

Etude	Méthode diagnostique	Seuil de positivité (ng/ml)	n	n(EP)	Sb (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Rowbotham [31]	Scinti P/V	500	495	79	91	88	90	89
Harrison [46]	Scinti P/V	500	64	16	94	58	43	97
Lichey [32]	Arbre décisionnel	NP	26	16	81	60	76	67
Ginsberg [35]	Arbre décisionnel	500	221	43	93	56	31	93
Van Beek [29]	Scinti P/V + angiographie	500	129	56	96	22	48	89
Total			935	210 (23 %)	89	57	58	87

Scinti P/V, EP, n, n(EP), Sb, SP,VPP, VPN : voir tableau IV.

TABLEAU VI. — Intérêt diagnostique du dosage des D-dimères par des nouvelles méthodes dans l'embolie pulmonaire.

Etude	Méthode diagnostique	Test	Seuil de positivité (ng/ml)	n	n(EP) (%)	Sb (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN
De Moerloose [51]	Scinti P/V	VIDAS	500	195	46	100	38	33	100
Breton [52]	Scinti P/V	VIDAS	500	114	NP	100	25	58	100
Legnani [49]	Scinti P/V	LPIA	550	48	11	97	64	NP	100
Oger [47]	Arbre décisionnel	LIATEST	500	386	146	100	35	48	100
Ginsberg [50]	Scinti P/V	SIMPLIRED	NP	86	16	94	66	38	98
Vukovich [48]	Scinti P/V	SIMPLIRED	NP	185	19	88	66	NP	NP
Vukovich [48]	Scinti P/V	NYCOCARD	500	185	19	95	32	NP	NP

Scinti P/V, EP, n, n(EP), Sb, SP,VPP, VPN : voir tableau IV.

évalué portent sur un grand nombre de patients, ont une méthodologie correcte et montrent que la sensibilité et valeur prédictive négative de ce test sont égales à 100 %. Ces résultats sont donc très prometteurs mais demandent à être confirmés par d'autres études prospectives. Le dosage des D-dimères par la méthode Latex « rapide » paraît également intéressant, la sensibilité évaluée dans 2 études, étant de plus de 97 % [47, 49]. Pour les autres méthodes, les résultats obtenus sont à interpréter avec plus de prudence puisque, pour la méthode « SIMPLIRED », les résultats de deux études sont discordants, la sensibilité étant égale à 88 % pour Vukovich *et coll.* [48] et à 94 % pour Ginsberg *et coll.* [50] ; pour la méthode « NYCO-CARD », dans une étude réalisée chez 185 patients suspects d'EP [48], la sensibilité est égale à 100 %. Mais ces résultats ne sont pas confirmés dans la thrombose veineuse profonde, la sensibilité étant égale à de 73 % dans l'étude de Knecht *et coll.* [53].

Conclusion

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques de l'EP. Cependant, certains signes sont évocateurs surtout s'ils sont associés : dyspnée d'apparition brutale sans explication évidente, douleur pleurale avec ou sans hémoptysie, tachypnée.

Le dosage des D-dimères par méthode Latex n'a pas d'intérêt dans la démarche diagnostique d'une embolie pulmonaire. Par contre, l'apport du dosage des D-dimères par méthode ELISA dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire semble très important en raison d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative très élevées. Un taux normal de D-dimères dosés par méthode ELISA permet d'exclure, avec une quasi-certitude, le diagnostic d'embolie pulmonaire en cas de scintigraphie pulmonaire dite « indéterminée ». Ce dosage est particulièrement intéressant chez les patients indemnes de pathologies associées et permet d'éviter le recours à des examens radiologiques invasifs pour infirmer le diagnostic. L'inconvénient essentiel du test ELISA était sa lenteur d'exécution, mais des tests ELISA de réalisation beaucoup plus rapide sont maintenant disponibles et les premiers résultats de leur évaluation sont très prometteurs. La place du dosage des D-dimères devra être évaluée en tenant compte du développement de nouvelles méthodes d'imagerie, en particulier l'angioscanner thoracique.

Bibliographie

- SANDLER DA, MARTIN JF : Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients : are we detecting enough deep vein thrombosis? *J Roy Soc Med* 1989;82:203-5.
- RUBINSTEIN I, MURRAY D, HOFFSTEIN V : Patal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern med* 1988;148:1425-6.
- THE PROSPECTIVE INVESTIGATION OF PULMONARY EMBOLISM DIAGNOSIS (PIOPED) Investigators : Value of ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9.
- GHOSSAIN M, ACHKAR A, WOLF A *et al.* : Embolie pulmonaire. La place de l'angioscanner. *Press Med* 1998;27:819-27.
- MUSSET D : Angiographie pulmonaire et phlébographie des membres inférieurs. In : Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. *Paris Masson* 1990:84-102.
- STEIN PD, HULL RD, RASKOB GE, GRAHAM FP : The clinical diagnosis of acute pulmonary embolism. In *Venous thromboembolism : an evidence-based atlas*. Armonk Futura Publishing Company, 1996:161-8.
- STEIN PD, SALTZMAN HA, WEG JG : Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;68:1723-4.
- PALLA A, PETRUZZELLI S, DONNAMARIA V, GIUNTINI C : The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(suppl):21S-24S.
- MANGANELLI D, PALLA A, DONNAMARIA V, GIUNTINI C : Clinical features of pulmonary embolism. doubts and certainties. *Chest* 1995;107(suppl):25S-31S.
- DALEN JE, HAFFAJEE CI, ALPERT JS, HOWE JP, OCKENS IS, PARASKOS JA : Pulmonary embolism, pulmonary haemorrhage, pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977;296:1431-5.
- BELL WR, SIMON TL, DE METS DL : The clinical features of submassive and massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1977;62:355-60.
- HULL RD, RASKOB GE, CARTER CJ : Pulmonary embolism in outpatients with pleuretic chest pain. *Arch Intern Med* 1988;148:838-44.
- THAMES MD, ALPERT JS, DALEN JE : Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;238:2509-12.
- SUTTON GC, HONEY M, GIBSON RV : Clinical diagnosis of acute massive pulmonary embolism. *Lancet* 1969;1:271-3.
- STEIN PD, TERRIN ML, HALES CA *et al.* : Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
- STEIN PD, HENRY JW : Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
- UROKINASE PULMONARY EMBOLISM TRIAL : A national cooperative study. Heart association monograph. *Circulation* 1973;47(suppl 2):7-12.
- LESSER BA, LEEPER KV, STEIN PD : The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102:17-22.
- CVITANIC O, MARINO PL : Improved use of arterial blood gas analysis in suspected pulmonary embolism. *Chest* 1989;95:48.
- STEIN PD, GOLDBABER SZ, HENRY JW : Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-43.
- MONREAL M, LAFOZ E, CASALS A, RUIZ J, ARIAS A : Platelet count and venous thromboembolism : a useful test for suspected pulmonary embolism. *Chest* 1991;100:1493-6.

22. WACKER WEC, SNODGRASS PJ : Serum LDH activity in pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1960;174:2142-5.
23. LIGHT RW, BELL WR : LDH and fibrinogen-fibrin degradation products in pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1974;133:372-5.
24. BOUNAMEAUX H, SLOSMAN D, DE MOERLOOSE P, REBER G : Laboratory diagnosis of pulmonary embolism value of increased levels of plasma D-dimer and thrombin-antithrombin III complexes. *Biomed Pharmacother* 1989;43:385-8.
25. ESTIVALS M, PELZER H, SIE P, PICHON J, BOCCALON H, BONEU B : Prothrombin fragment 1+2, Thrombin-Antithrombin III complexes and D-dimers in acute deep vein thrombosis : effects of heparin treatment. *Brit J Haematol* 1991;78:421-4.
26. BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE P, PERRIER A, REBER G : Plasma measurement of D-dimer as diagnosis aid in suspected venous thromboembolism : an overview. *Thromb Haemost* 1994;71:1-6.
27. LORUT C, LAABAN JP, ACHKAR A *et al.* : Intérêt du dosage des D-dimères dans le diagnostic des accidents thromboemboliques veineux. *Sem Hôp Paris* 1996;72:673-85.
28. SAMAMA MM : Biochimie de la coagulation. In : *Physiologie et exploration de l'hémostase*. Paris, Doin Eds, 1990:97-141.
29. VAN BEEK EJR, VAN DEN ENDE B, BERCKMANS RJ *et al.* : A comparative analysis of D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1993;70:408-13.
30. BOUNAMEAUX H, SCHNEIDER PA, SLOSMAN D, DE MOERLOOSE P, REBER G : Plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism : a comparison with pulmonary angiography and ventilation perfusion scintigraphy. *Blood coag fibrinol* 1990;1:577-9.
31. ROWBOTHAM BJ, EGERTON-VERNON J, WHITAKER AN, ELMS MJ, BUNCE IH : Plasma cross linked fibrin degradation products in pulmonary embolism. *Thorax* 1990;45:684-7.
32. LICHEY J, RESCHOFSKI I, DISSMAN T, PRIESNITZ M, HOFFMAN M, LODE H : Fibrin degradation product D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Klin Wochenschr* 1991;69:522-6.
33. GOLDBERGER SZ, VAUGHAN DE, TUMEH SS, LOSCALZO J : Utility of cross-linked fibrin degradation products in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Heart J* 1988;116:505-8.
34. GODHABER SZ, SIMONS GR, ELLIOTT CG *et al.* : Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819-22.
35. GINSBERG JS, BRILL-EDWARDS PA, DEMERS C, DONOVAN D, PANJU A : D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1679-84.
36. BOUNAMEAUX H, CIRAFICI P, DE MOERLOOSE P *et al.* : Dosage du D-dimère D plasmatique : une aide au diagnostic en cas de suspicion d'embolie pulmonaire. *Lancet* 1991;337:146-200.
37. BOUNAMEAUX H, SCHNEIDER PA, REBER G, DE MOERLOOSE P, KRAHENBUHL B : Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989;91:82-5.
38. LAABAN JP, ACHKAR A, HORELLOU MH *et al.* : Intérêt du dosage des D-dimères plasmatiques dans le diagnostic des accidents thrombo-emboliques veineux. *Rev Mal Resp* 1997;14:119-27.
39. RAIMONDI P, BONGARD O, DE MOERLOOSE P, REBER G, WALDVOGEL F, BOUNAMEAUX H : D-dimer plasma concentration in various clinical conditions : implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993;69:125-30.
40. CADROY Y, PIERREJEAN D, FONTAN B, SIE P, BONEU B : Influence of aging on the activity of the haemostatic system : Prothrombin fragment 1+2, Thrombin-Antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years. *Nouv Rev Fr Hématol* 1992;34:43-6.
41. DE MOERLOOSE P, MINAZIO P, REBER G, PERRIER A, BOUNAMEAUX H : D-dimer determination to exclude pulmonary embolism : a two step approach using latex assay as a screening tool. *Thromb Haemost* 1994;72: 89-91.
42. DEMERS C, GINSBERG JS, JOHNSTON M, BRILL-EDWARDS P, PANJU A : D-dimer and Thrombin-Antithrombin III complexes in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1992;67:408-12.
43. SPEISER W, MALLEK R, KOPPENSTEINER R *et al.* : D-dimer and TAT measurement in patients with deep venous thrombosis : utility in diagnosis and judgement of anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 1990;64:196-201.
44. BRIDEY F, PHILIPOTTEAU C, DREYFUS M, SIMONNEAU G : Plasma D-dimer and pulmonary embolism. *Lancet* 1989;i:791-2.
45. DEITCHER SR, LUCORE CL, EISENBERG PR : Impaired resolution of massive pulmonary embolism associated with an inhibited fibrinolytic response. *Am J Med* 1994;96:483-4.
46. HARRISON KA, HAIRE WD, PAPPAS AA *et al.* : PLASMA D-DIMER : a useful tool for evaluating suspected pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1993;34:896-8.
47. OGER E, LEROYER C, BRESSOLLETTE L *et al.* : Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70.
48. VUKOVICH T, VEITL M, KURTARAN A, VIRGOLINI I : D-dimer quick assay in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73:1102.
49. LEGNANI C, PALARETI G, GUAZZALOCA G *et al.* : Validation of a new quantitative automated latex photometric immunoassay of plasma D-dimer (LPIA-100). *Thromb Haemost* 1995;73:1101.
50. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS P *et al.* : Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73:35-8.
51. DE MOERLOOSE P, DESMARAIS S, BOUNAMEAUX H *et al.* : Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996;75:11-3.
52. BRETON E, LE QUERREC A, LECHEVALIER B, CREVEUIL C, GAUTIER CP, BOREL-DERLON A : Comparative study of four new and rapid D-dimer assays to exclude deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997;Suppl:42 (abs).
53. KNECHT MF, HEINRICH F : Clinical evaluation of a rapid D-dimer assay in suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73:1100 (abs).