

Algorithme YEARS pour éviter, sans risque majoré, l'angioTDM dans le diagnostic initial de l'embolie pulmonaire ?

Référence

van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Question clinique

L'algorithme YEARS, basé sur le dosage des D-dimères et des éléments cliniques simples, est-il un outil rapide, compatible avec la clinique et utile pour réduire le nombre d'angioTDM dans le diagnostic initial d'une embolie pulmonaire ?

Contexte

La confirmation du diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) nécessite le recours à des examens complémentaires sources d'irradiation pour le patient comme l'angiotomodensitométrie thoracique (angioTDM) ou la scintigraphie pulmonaire. Actuellement, on recourt à des scores cliniques et au dosage des D-dimères pour sélectionner les cas suspects comme les scores de Wells (1) ou de Genève (2). L'utilisation correcte des algorithmes permet d'éviter la prescription de l'angioTDM dans 20 à 30% des cas suspects avec un taux de diagnostic erroné inférieur à 1,5% à 3 mois. En ajustant à l'âge le seuil des D-dimères, on peut encore réduire de plus de 10% cette prescription (3) mais cela ne s'avère guère praticable aux urgences parce que seuls les patients âgés de >50 ans et certainement de >75 ans bénéficient de cette stratégie... alors qu'on cherche à diminuer les irradiations des patients, d'autant plus quand ils sont jeunes. C'est surtout compliqué pour un service d'urgences avec peu d'effets pratiques car le nombre de patients concernés est faible. Trois items du score de Wells se sont avérés les plus prédictifs du diagnostic d'embolie pulmonaire : des signes cliniques de thrombose veineuse profonde, l'hémoptysie et la présomption d'être le diagnostic le plus probable (4). Un algorithme dénommé YEARS incorporant ces trois variables et le taux de D-dimères indépendamment de l'âge a été évalué dans une étude prospective multicentrique pour valider une approche simplifiée du diagnostic d'embolie pulmonaire en vue de réduire encore plus la prescription de l'angioTDM, et sans risque majoré.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : tous les patients âgés de plus de 18 ans, ambulatoires ou hospitalisés, avec une suspicion d'EP (initiale ou récurrente) sur une période de près de 2 ans (octobre 2013 à juillet 2015)
- critères d'exclusion : l'instauration d'un traitement anticoagulant depuis plus de 24 heures, une espérance de vie de moins de 3 mois, un éloignement géographique empêchant le suivi, la grossesse, l'allergie aux produits de contraste intraveineux
- un total de 3616 patients consécutifs, dans 12 centres aux Pays-Bas, ont été évalués pour l'étude dont 151 (4,2%) ont été exclus ; l'âge moyen était de 53 ans et 62% des patients étaient des femmes ; dans les comorbidités, on notait 12% de BPCO traitée, 4% d'insuffisance cardiaque traitée, 9,7% de cancers et 10% d'antécédent de maladie thromboembolique ; 86% des malades étaient ambulatoires et 12% avaient été immobilisés ou opérés dans les 4 semaines précédant l'inclusion ; 16% des femmes étaient sous œstrogènes.

Protocole de l'étude

- étude de cohorte prospective d'intervention multicentrique
- tous les patients éligibles ont été évalués pour la présence des 3 critères YEARS (signes cliniques de thrombose veineuse profonde (TVP), hémoptysie et présomption de diagnostic d'EP le plus probable) et ont eu un dosage sanguin des D-dimères, donnant l'algorithme suivant :
 - si aucun des items n'était présent et si le dosage des D-dimères était < 1000 ng/ml ou
 - si un des items YEARS ou plus était présent et les D-dimères < 500 ng/ml,
 - alors le diagnostic d'EP était considéré comme exclu
 - dans tous les autres cas, une angioTDM était réalisée
- suivi tous les 3 mois soit en consultation soit par contact téléphonique ; en cas de confirmation d'EP, le traitement anticoagulant a été instauré selon les recommandations de pratique clinique internationales.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : sécurité de la stratégie évaluée par l'incidence de thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique à 3 mois dans la population globale de l'étude et dans les deux groupes chez qui l'EP avait été exclue avec ou sans angioTDM ; le diagnostic d'EP ou de TVP devait reposer sur des tests objectifs
- critère de jugement secondaire : efficacité de la stratégie évaluée par la proportion d'angioTDM requise par l'application de l'algorithme YEARS en comparaison, post hoc, avec celle théoriquement requise par l'algorithme modifié à deux niveaux de risque de Wells ; une analyse post-hoc ajustant le seuil du dosage des D-dimères à l'âge a également été réalisée ; les incidences ont été calculées avec un intervalle de confiance à 95%.

Résultats

- critère de jugement primaire :
 - EP détectée chez 456 (13%) des 3465 patients inclus, 55 (3,2%) des 1443 sans item YEARS et 401 (23%) des 1722 avec au moins un de ces items
 - chez les 2946 (85%) patients pour lesquels le diagnostic d'EP avait été exclu sur base de l'algorithme YEARS, l'incidence à 3 mois de TEV a été de 0,61% (avec IC à 95% de 0,36% à 0,96%) (18 cas dont 6 mortels) ; les incidences de TEV selon la réalisation (1317 patients) ou non (1629 patients) d'une angioTDM ont été respectivement de 0,84% (avec IC à 95% de 0,47% à 1,5%) avec 4 décès par EP (soit 0,30% avec IC à 95% de 0,12% à 0,78%) et de 0,43% (avec IC à 95% de 0,17% à 0,88%) avec 2 décès par EP (soit 0,12% avec IC à 95% de 0,01 à 0,44)
- critère de jugement secondaire :
 - angioTDM non réalisée chez 1611 (46%) patients : non indiquée chez 1651 patients dont 40 « violations de protocole » (voir ci-dessous) ; avec l'algorithme de Wells, 1174 (34%) patients n'auraient pas eu d'angioTDM au départ, avec donc une différence absolue de 13% (avec IC à 95% de 10% à 15% ; soit 473 examens) dans une **analyse en intention de diagnostic** et de 14% (avec IC à 95% de 12% à 16% ; soit 477 examens) dans une **analyse per protocole** en faveur de l'algorithme YEARS
 - si on ajuste le seuil des D-dimères à l'âge, les chiffres deviennent 1348 (39%) patients sans angioTDM avec des différences absolues de 8,7% et de 7,6% toujours en faveur de l'algorithme YEARS
 - chez ces 1651 patients, il y a eu 40 violations du protocole puisqu'il y a eu la réalisation d'une angioTDM alors que non indiquée par le protocole ; de plus, 18 (1,1%) des 1651 patients ont été traités par anticoagulation orale pour d'autres raisons ; 4 de ces patients ont été perdus de vue ; l'incidence de TEV à 3 mois chez

les 1589 patients restants a été de 0,43% (avec IC à 95% de 0,17% à 0,88%) soit 7 cas dont 2 fatals (0,12% avec IC à 95% de 0,01% à 0,44%)

- chez les 1358 patients où l'angioTDM a exclu l'EP, 40 ont été traités par anticoagulation orale pour d'autres raisons et 1 a été perdu de vue ; l'incidence de TEV à 3 mois chez les 1317 patients restants a été de 0,84% (avec IC à 95% de 0,47% à 1,5%) soit 11 cas dont 4 fatals (0,30% avec IC à 95% de 0,12% à 0,78%).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'algorithme diagnostique YEARS permet d'exclure en toute sécurité une embolie pulmonaire chez les patients suspects d'en présenter une. Le principal avantage de l'algorithme YEARS est une réduction absolue de 14% du nombre d'angioTDM réalisée par rapport à l'approche classique basée sur les critères de Wells et un seuil de D-dimères fixe à 500 ng/ml à tous les âges et dans plusieurs sous-groupes pertinents.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par des fonds académiques provenant des institutions hospitalières participantes.

Conflits d'intérêts des auteurs

Les auteurs n'en rapportent aucun.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La cohorte de cette étude d'intervention est multicentrique avec des patients venant de 12 centres néerlandais, ayant tous été enregistrés s'ils répondaient aux critères d'inclusion. Il est important de noter que le comité d'éthique central qui a approuvé le protocole de cette étude prospective a renoncé à exiger un **consentement informé** des patients, ce qui a probablement facilité l'inclusion.

Un problème important qui n'est pas abordé dans l'article est lié à un des critères de Wells utilisé : « présomption de diagnostic d'embolie pulmonaire le plus probable ». Ce critère est évidemment subjectif, dépendant de l'expérience et du niveau de formation du médecin en charge du patient au moment du diagnostic. On aurait aimé trouver dans l'article des données à ce sujet. Les patients ont-ils été vus par des stagiaires débutants (comme c'est souvent les cas en pratique) ou des médecins expérimentés (**biais** classiques des études) ? Les cas ont-ils été systématiquement discutés avec un superviseur avisé ? Il faut se rappeler que ce critère est un des points faibles de l'échelle de Wells. Cette faiblesse n'existe pas dans le score de Genève qui n'est basé que sur des scores objectifs. Il aurait été intéressant d'avoir une analyse exploratoire des risques selon que le critère subjectif de Wells soit positif ou non.

Le grand nombre de patients requis pour l'étude était basé sur des considérations statistiques solides reposant sur le taux d'échec attendu du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients n'ayant pas eu d'angioTDM selon les résultats de l'étude ayant conduit à l'algorithme YEARS (4). Les comparaisons se sont faites avec les intervalles de confiance, une méthodologie statistique relativement facile.

Il est dommage que les auteurs aient utilisé le terme d'« exclu » pour l'embolie pulmonaire dans leur algorithme (« pulmonary embolism excluded ») alors qu'en termes probabiliste, l'expression « très peu probable » ou « exclu dans un premier temps » convient beaucoup mieux. La belle preuve est que chez les patients où le diagnostic d'embolie pulmonaire était soi-disant exclu, l'incidence de TEV à 3 mois n'a pas été nulle.

Mise en perspective des résultats

L'étude montre, avec l'algorithme YEARS, une réduction absolue de 14% du nombre d'angioTDM réalisées par rapport à l'approche classique basée sur les critères de Wells et un **seuil** de D-dimères fixe à 500 ng/ml et ce sans risque significativement accru. Ce résultat est important car il permet de

réduire les risques liés à l'irradiation et à l'injection de produits de contraste iodés de l'angioTDM sans parler du coût.

Il faut cependant mettre en garde que comme avec toutes les études, pour obtenir des résultats similaires, le praticien devra exercer dans les conditions de l'étude analysée. Même si le praticien est bien habitué à utiliser les critères de Wells plutôt que ceux de Genève, comme discuté plus haut, la présence du critère subjectif de Wells (présomption de diagnostic d'embolie pulmonaire le plus probable) conjuguée à l'absence de description des caractéristiques des médecins ayant participé à l'étude obscurcit la validité externe des résultats. Il serait intéressant de tester une telle démarche avec le score révisé de Genève qui n'a pas de critère aussi subjectif.

Cet article complète déjà ceux de Minerva décrivant l'apport des D-dimères au score de Wells pour ne pas retenir le diagnostic d'embolie pulmonaire (5,6) et l'intérêt d'appliquer des seuils différents de D-dimères en fonction de l'âge (7,8). Il faut noter que l'apport de l'algorithme YEARS reste positif en termes de réduction du nombre d'angioTDM si on adapte le seuil des D-dimères à l'âge. Le rôle clé dans le diagnostic de cet examen qui a supplanté l'artériographie pulmonaire (et la scintigraphie pulmonaire) ne s'est confirmé que relativement récemment (6). Une étude prospective en soins primaires, également hollandaise, avait mis en évidence l'intérêt du score simplifié de Wells et du dosage des D-dimères pour écarter dans un premier temps en pratique ambulatoire le diagnostic d'embolie pulmonaire (9).

En termes méthodologiques, cette étude de cohorte multicentrique est de bon niveau de preuve sans atteindre celui d'une étude randomisée, quasi irréalisable vu le nombre de patients qu'il faudrait inclure et les difficultés logistiques qu'elle entraînerait.

Il faut également noter que les résultats de cette série globale avec des patients relativement jeunes ne sont pas extrapolables à toutes les catégories de patients. Citons les femmes enceintes ou les malades atteints d'affection maligne.

Conclusion de Minerva

L'utilisation de l'algorithme YEARS utilisant trois variables du score de Wells (des signes cliniques de thrombose veineuse profonde, l'hémoptysie et la présomption d'être le diagnostic le plus probable) et le taux de D-dimères permet, pour le praticien ayant la même perception de la probabilité clinique de l'embolie pulmonaire que les auteurs de l'étude, une réduction significative du nombre d'angioTDM à réaliser, sans risque supplémentaire à 3 mois pour le patient versus un algorithme plus complet. Cette économie réduit les risques liés à l'irradiation et à l'injection de produits de contraste iodés de cet examen radiologique complémentaire.

Pour la pratique

L'étude va dans le sens des recommandations les plus récentes tant européennes (10) de l'ESC (European Society of Cardiology) qu'américaines (11) de l'ACP (American College of Physicians). Celles-ci proposent, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire non massive, le recours en première intention aux scores de prédiction clinique et, en cas de probabilité faible ou intermédiaire, au dosage des D-dimères. L'algorithme YEARS est un raffinement surtout utile pour les cliniciens adeptes du score de Wells.

Références voir site web