

JEAN-CHRISTOPHE LEGA

**PEPTIDES NATRIURETIQUES COMME FACTEUR
PRONOSTIQUE DANS L'EMBOLIE
PULMONAIRE AIGUE : UNE MÉTA-ANALYSE**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en épidémiologie – recherche clinique
pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

DEPARTEMENT DE MEDECINE SOCIALE ET PREVENTIVE
FACULTÉ DE MEDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2010

© Jean-Christophe Lega, 2010

Résumé

Introduction – Cette méta-analyse avait pour but d'étudier la valeur pronostique des peptides natriurétiques (PN) isolément ou associée aux troponines dans l'embolie pulmonaire et leur capacité à diagnostiquer une dysfonction ventriculaire droite.

Résultats – 23 études ont été incluses (1127 patients). Une élévation des PN était significativement associée avec la mortalité toute cause (OR 6,2), la mortalité spécifique (OR 5,0), et les complications graves (OR 6,7). Parmi les patients avec élévation des PN, une augmentation des troponines était associée avec une évolution défavorable. L'analyse de la valeur des PN dans le diagnostic d'une dysfonction ventriculaire droite était limitée par l'hétérogénéité. Les BNP semblait avoir une meilleure sensibilité et spécificité que les NT-proBNP dans la détection d'une dysfonction ventriculaire droite.

Conclusions – Une élévation des PN individualise un sous-groupe de patients à haut risque d'évènements graves. Parmi les patients avec un PN positif, une élévation des troponines constitue un marqueur pronostic indépendant.

Abstract

Background –We performed a meta-analysis to assess the association between elevated natriuretic peptide (NP) levels alone or in conjunction with troponins, and the outcomes (mortality, adverse events, and echographic right ventricular dysfunction) in acute pulmonary embolism (APE).

Results – 23 studies were included (1127 patients). Elevated natriuretic peptide was significantly associated with all-cause mortality (OR 6.2), APE-related mortality (OR 5.0) and serious adverse events (OR 6.7). Among patients with elevated NP levels, increased serum troponins were associated with further increase in risk of adverse outcomes. The analysis of NP accuracy in detecting of right ventricular dysfunction was limited by heterogeneity across studies. BNP appeared to have better sensitivity and specificity than NT-proBNP in detection of right ventricular dysfunction.

Conclusions – Elevated NP identified a subset of patients with APE at higher risk of adverse outcomes. Among patients with elevated NP levels, increased troponins were documented as an independent prognostic marker.

Avant-propos

Ce travail sur la place des biomarqueurs dans l'embolie pulmonaire aigüe est né d'une idée du Docteur Steeve Provencher. L'expertise du Docteur Yves Lacasse dans le domaine de la méta-analyse a permis sa réalisation dans des conditions méthodologiques conformes aux standards actuels. Le Professeur Lajmi Lakhali a assuré l'analyse statistique des courbes ROC, et des valeurs poolées de sensibilité, spécificité et des rapports de vraisemblance avec le logiciel de statistique *R*.

J'ai rédigé, au sein de cette équipe, le protocole de recherche. J'ai réalisé les équations de recherche permettant la recherche d'articles issus des bases de données bibliographiques. Le travail d'extraction des données a été assuré conjointement par le Docteur Steeve Provencher et moi-même. J'ai fait l'essentiel des démarches auprès des auteurs des études incluses dans ce travail pour obtenir les données additionnelles. L'analyse statistique sous REVMAN a été réalisée par mes soins et par Sylvie Martin, collaboratrice du Docteur Yves Lacasse. J'ai rédigé le manuscrit inclus dans ce mémoire qui a ensuite été révisé par le Docteur Steeve Provencher et le Docteur Yves Lacasse.

Ce travail a été présenté sous forme de résumé lors du congrès de la Société des Sciences Vasculaires du Québec en 2008 et du congrès de l'*American Thoracic Society* en 2009. Il a été publié par la revue *Thorax*. Je suis le premier auteur pour chacune des communications issues de ce travail.

Bonne lecture.

A ma femme, qui m'a accompagné et soutenu tout au long de ce projet. A notre enfant, né de ce voyage. A René, pour tout ce que tu nous as apporté. A mes directeurs de maîtrise. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance pour la qualité et la richesse de leurs encadrements. Leur exemple sera pour moi le modèle de bienveillance et d'excellence que je tâcherai de suivre. Je tiens à remercier vivement Syvlie Martin pour la très grande amabilité et la compétence avec lesquelles elle m'a encadré. Au Québec, terre d'amitiés.

Table des matières

INTRODUCTION.....	4
1. EPIDÉMIOLOGIE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE.....	5
2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	5
3. FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'EMBOLIE PULMONAIRE AIGUË.....	8
3.1 Critères d'évaluation clinique.....	9
3.1.1 Choc cardiogénique.....	9
3.1.2 Autres signes cliniques.....	10
3.1.3 Comorbidités.....	11
3.2 L'électrocardiogramme.....	11
3.3 Mesure des gaz artériels et de l'oxymétrie de pouls.....	13
3.4 Echocardiographie.....	13
3.5 Tomodensitométrie multibarettes avec injection de produit de contraste.....	18
3.6 Biomarqueurs sériques.....	18
3.6.1 Les troponines cardiaques sériques.....	18
3.6.2 Les peptides natriurétiques de type B.....	19
3.6.3 Heart-type fatty acid binding protein.....	20
3.6.4 Growth differentiation factor – 15.....	21
4. STRATIFICATION DU RISQUE.....	21
5. REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES.....	26
5.1 Généralités.....	26
5.2 Analyse et interprétation.....	29
5.2.1 Exploration de l'hétérogénéité.....	29
5.2.2 Modèle à effet fixe et aléatoire.....	29
5.2.3 Biais de publication.....	30
6. RATIONNEL, HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE LA MÉTA-ANALYSE.....	33

7. PUBLICATION DE NOS RÉSULTATS :	
Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis	34
7.1 Résumé	35
7.2 Abstract	36
7.3 Introduction	37
7.4 Materials and methods	38
7.4.1 Literature search	38
7.4.2 Study Selection	39
7.4.3 Assessment of methodological quality	40
7.4.4 Information extraction	40
7.4.5 Meta-analysis	40
7.5 Results	42
7.5.1 Literature search / agreement studies	42
7.5.2 Selected studies	44
7.5.3 Assessment of methodological quality	51
7.5.4 Natriuretic peptide and troponine assays	51
7.5.5 Meta-analysis	56
7.5.5.1 Natriuretic peptides in APE prognosis	56
7.5.5.2 Cardiac troponins in addition to natriuretic peptides in APE prognosis	61
7.5.5.3 Natriuretic peptide for the diagnosis of right ventricular dysfunction	63
7.6 Discussion	67
7.7 Acknowledgments	70
7.8 References	71
8. CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	73

Liste des tableaux

Tableau 1 – Modifications électrocardiographiques rencontrées dans l'embolie pulmonaire aiguë	12
Tableau 2 – Anomalies échographiques possibles des patients avec EPA	17
Tableau 3 – Score pronostique de Genève	24
Tableau 4 – Score PESI	25
Tableau 5 – Différences entre la revue systématique et la revue narrative	27
Tableau 6 – Étapes d'une méta-analyse	28
Tableau 7 – Causes d'asymétrie du funnel plot	33
Tableau 8 – Characteristics of included studies	46
Tableau 9 – Validity assessment of included studies.....	52
Tableau 10 – Characteristics of natriuretic peptide and troponin assays	53
Tableau 11 – Natriuretic peptides in APE prognosis: primary results of the meta-analysis.....	57
Tableau 12 – Increased cardiac troponins in patients with positive natriuretic peptides: results of the meta-analysis	62
Tableau 13 – Subgroup analyses for right ventricular dysfunction	65

Liste des figures

Figure 1 – Physiopathologie des conséquences hémodynamiques de l’embolie pulmonaire aiguë	7
Figure 2 – Électrocardiogramme 12 dérivations d’un patient avec embolie pulmonaire	13
Figure 3 – Courbe ROC montrant la prédiction des complications hospitalières par les scores basés sur les anomalies électrocardiographiques	14
Figure 4 – Mortalité attribuable à l’embolie pulmonaire en fonction de la présentation clinique	22
Figure 5 – Funnel plot normal	31
Figure 6 – Funnel plot évocateur de biais de publication	32
Figure 7 – Flow diagram for study selection	43
Figure 8 – Study of publication bias: funnel plot for the primary outcome of the meta-analysis (all-cause mortality)	44
Figure 9 – BNP and NT-proBNP to predict all-cause mortality in acute pulmonary embolism: meta-view	58
Figure 10 – BNP and NT-proBNP to predict acute pulmonary embolism-related mortality: meta-view	59
Figure 11 – BNP and NT-proBNP to predict serious adverse events in acute pulmonary embolism: meta-view	60
Figure 12 – BNP and NT-proBNP to predict right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: meta-view	64
Figure 13 – Estimation of natriuretic peptide accuracy by ROC curves	67

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire aiguë (EPA) est définie comme l'obstruction brutale du flux artériel pulmonaire par une migration de matériel endovasculaire de nature diverse. La cause la plus fréquente est l'embolie cruorique avec pour point de départ les membres inférieurs, constituant ainsi la maladie thrombo-embolique.

L'incidence de la maladie thrombo-embolique est élevée et le pronostic reste grevé d'une mortalité à 3 mois importante malgré une prise en charge hospitalière optimale et des avancées dans l'évaluation du pronostic des patients.¹

La stratification du risque lié à l'EPA a pour objectif de planifier la prise en charge initiale. Deux voies sont suivies actuellement. La première est la sélection des patients hémodynamiquement stables à haut risque de complications susceptibles de bénéficier d'une escalade vers des thérapeutiques plus dangereuses et plus coûteuses telles que la thrombolyse ou de l'embolectomie.^{2, 3, 5} Elle a pour objectif la réduction de la mortalité intra-hospitalière par la constitution d'une insuffisance cardiaque droite réfractaire ou d'une récurrence embolique. Cette voie est en cours d'exploration et aucune preuve n'existe à ce jour quant à l'efficacité d'une telle approche. La deuxième est l'identification des patients candidats à un traitement ambulatoire.⁶ Plus accessoirement, elle pourrait permettre d'identifier les patients à risque de développer une hypertension pulmonaire post-embolique à long terme.⁷

La présence de marqueurs d'atteintes cardiaques du ventricule droit, échographiques ou sériques, sont considérés comme la principale voie de recherche pour améliorer la prise en charge de cette pathologie.^{1,4}

La présente méta-analyse a donc été entreprise afin d'évaluer la valeur pronostique des peptides natriurétiques isolément ou associés aux troponines et d'étudier la relation entre les peptides natriurétiques et la présence d'une dysfonction ventriculaire droite échographique.

Dans ce mémoire, nous présenterons la problématique posée par l'embolie pulmonaire, la synthèse des facteurs pronostiques connus, les raisons pour lesquelles nous avons entrepris une méta-analyse et la publication de nos résultats.

1. Épidémiologie de l'embolie pulmonaire

Malgré l'utilisation de mesures prophylactiques et le développement de la thrombolyse, la maladie thrombo-embolique reste un problème de santé publique. Elle est en effet fréquente, sous-diagnostiquée et souvent mortelle.^{8,9} L'incidence ajustée pour l'âge et le sexe de la maladie thromboembolique est estimée aux Etats-Unis à 117 cas pour 100000 personnes –années.¹⁰ Ce chiffre est identique entre les périodes 1966-1990 et 1991-1997.¹⁰ L'incidence augmente significativement après 60 ans dans les deux sexes.¹¹ Dans les études autopsiques, la prévalence de l'embolie pulmonaire varie de 3 à 15% dans la population générale hospitalière.¹²⁻¹⁴ Elle est reconnue comme responsable du décès dans 5% des cas.¹²

Le coût financier lié à l'embolie pulmonaire est important, notamment par l'hospitalisation systématique décidée par les praticiens dans la prise en charge, quelque soit le pronostic des patients. La prise en charge hospitalière des patients à faible risque de morbi-mortalité correspondant à la moitié des patients environ génère un surcoût de 5400 dollars américains par patient par rapport à une prise en charge ambulatoire, soit 284 millions de dollars par année aux Etats-Unis.¹⁵

2. Physiopathologie

L'augmentation des résistances pulmonaires par l'obstruction du lit artériel pulmonaire par les thrombi conduit à une augmentation de la post-charge du ventricule droit avec trois conséquences sur le cœur droit : (i) une dilatation du ventricule, (ii) une dysfonction systolique et (iii) une augmentation de la tension de paroi. (Figure 1).^{16,17}

La dilatation du ventricule droit liée à l'augmentation de la post-charge entraîne un aplatissement du septum interventriculaire, puis son bombement vers le ventricule gauche selon le niveau de pression.¹⁸ La compression du ventricule gauche par le ventricule droit dans un volume maintenu constant par un péricarde peu extensible altère la compliance du ventricule gauche, ce qui conduit à une diminution du débit cardiaque et éventuellement à une baisse des pressions artérielles systémiques.^{2,17}

La tension de paroi est définie comme le produit du diamètre ventriculaire et de la pression exercée sur la paroi ventriculaire. Elle est le reflet du travail à fournir par le ventricule droit pour lutter contre la contrainte exercée par l'augmentation de la post-charge lorsque, comme dans l'EPA, l'épaisseur du ventricule est maintenue constante. L'augmentation du diamètre du ventricule droit et la pression artérielle pulmonaire conduit à une augmentation de la tension de paroi. Elle entraîne en conséquence un accroissement de la consommation du myocarde en oxygène et concourt à une ischémie myocardique relative délétère à la fonction ventriculaire gauche et droite.^{17, 19}

La dysfonction ventriculaire droite a pour origine l'ischémie myocardique et l'augmentation de la postcharge. Associée à l'altération de la compliance du ventricule gauche, elle entraîne une diminution du volume d'éjection du ventricule gauche, aggravant encore les anomalies de perfusion myocardique. La diminution du débit cardiaque, en fonction du terrain sous-jacent et de la gravité de l'EPA, peut conduire à un choc cardiogénique.

Les conséquences cliniques, gazométriques, et physiopathologiques de l'EPA semblent directement corrélées à l'obstruction artérielle pulmonaire par le phénomène embolique dans une population indemne de pathologies cardiopulmonaires.^{2, 20-22} On considère qu'une obstruction de 30% du lit artériel pulmonaire entraîne une dysfonction du ventricule droit et qu'une obstruction de 50% conduit à une diminution du débit cardiaque.^{21, 23, 24} En cas de comorbidités pulmonaires, les mesures pressionnelles du cœur droit et la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) sont a contrario découplées de l'intensité de l'obstruction par le phénomène embolique.^{2, 8, 25} On rencontre chez ces patients une altération de la fonction cardiaque et des niveaux de pressions plus importants pour un degré d'obstruction plus faible.² Dans un essai comparant la thrombolyse contre placebo, 90% des patients en choc souffraient de pathologies pulmonaires chroniques ; 56% des patients avec de telles comorbidités étaient en choc contre 2% des patients sans pathologies pulmonaires.²⁶ Une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 50 mmHg n'est rarement rencontrée dans cette population, ce qui suggère que les patients avec une obstruction vasculaire majeure décèdent avant leur hospitalisation ou leur inclusion dans un essai clinique.²

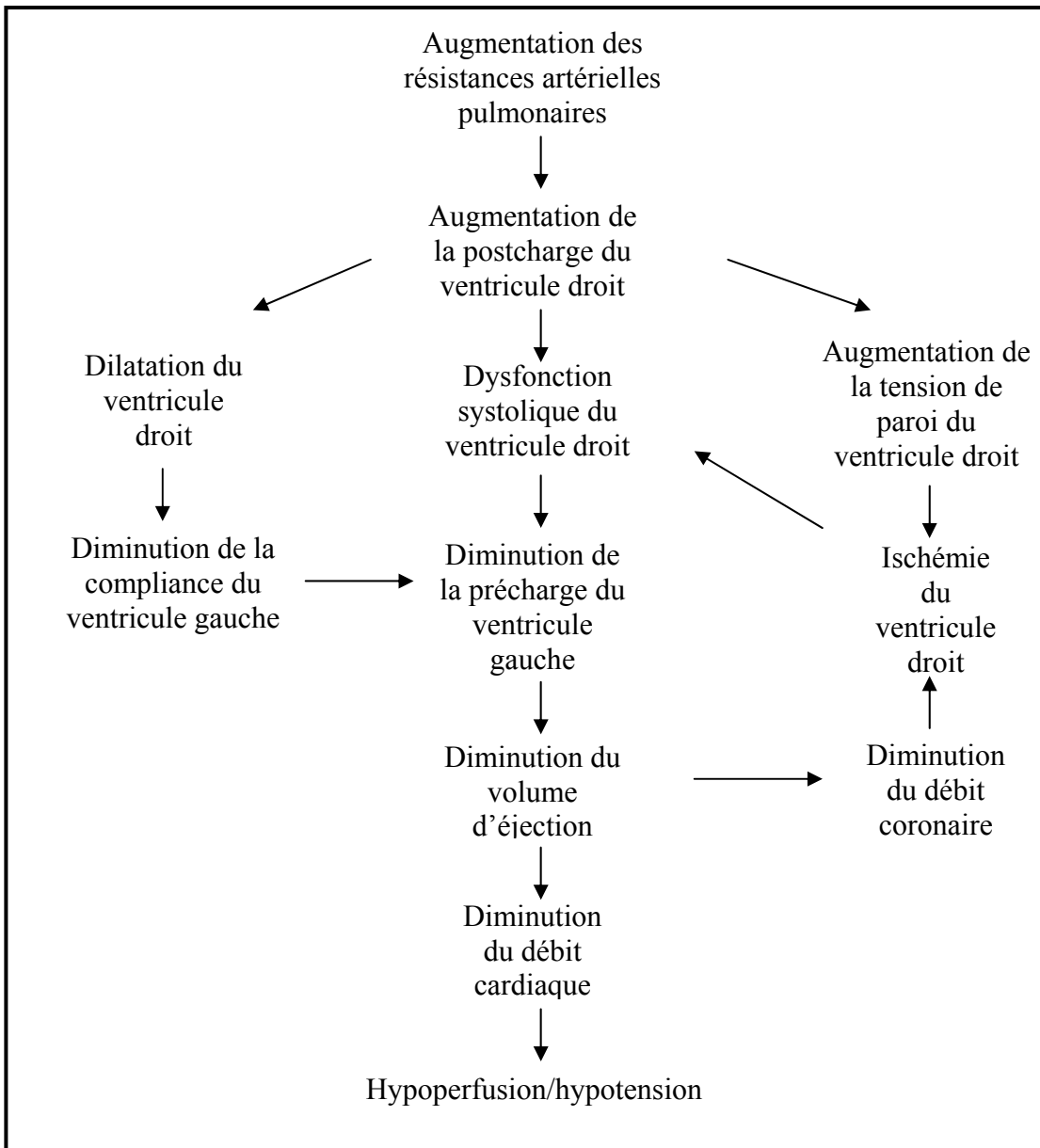


Figure 1 – Physiopathologie des conséquences hémodynamiques de l’embolie pulmonaire aiguë.
D’après Kreit JW *et al.* ¹⁷

3. Facteurs pronostiques de l'embolie pulmonaire aiguë

La mortalité associée à l'EPA est évaluée de 25 à 30% avant l'ère de l'utilisation des héparines et est estimée actuellement entre 8,5 et 17,4% à 3 mois dans deux grandes études observationnelles de patients avec EPA, RIETE et ICOPER, incluant respectivement 15520 et 2454 patients consécutifs.^{27, 28} On distingue généralement la mortalité à court terme (6 premières semaines) et celle à moyen terme (>6 semaines).⁸ La mortalité à court terme des patients ayant survécu au stade initial de l'EPA est due principalement à la récurrence d'embolie pulmonaire^{16, 29, 30} et à la constitution d'une défaillance cardiaque irréversible.¹ A moyen terme, la mortalité est principalement liée à la pathologie ayant contribué au développement de l'EPA, comme une néoplasie, une insuffisance cardiaque ou une maladie pulmonaire chronique.

Les facteurs pronostiques utilisés pour la stratification sont : l'évaluation clinique, l'électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations, les gaz du sang artériel et l'oxymétrie de pouls, l'échocardiographie, la tomodensitométrie thoracique et les biomarqueurs sériques (troponines sériques, peptides natriurétiques, heart-type fatty acid binding protein et growth differentiation factor – 15).

3.1 Critères d'évaluation clinique

3.1.1 Choc cardiogénique

La présence d'une instabilité hémodynamique est considérée comme le facteur prédictif de mortalité le plus puissant¹ et la Task Force Report on Pulmonary Embolism individualise sur la présence de ce signe clinique un sous-groupe nosologique à haut risque de décès, l'embolie pulmonaire massive.⁸ On estime qu'une proportion de 4 à 10% des patients avec EPA présente une embolie pulmonaire massive à l'admission.^{27, 31-33} L'embolie pulmonaire massive est définie par la présence d'un choc et/ou d'une hypotension (tension artérielle systémique <90 mmHg, chute tensionnelle de 40 pendant plus de 15 minutes en l'absence d'arythmie cardiaque,

d'hypovolémie ou de sepsis). Elle est distincte de l'embolie pulmonaire massive anatomique définie traditionnellement par une obstruction angiographique (index de Miller) du lit vasculaire de plus de 50%, et qui provoque une instabilité hémodynamique chez une minorité de patients.² En effet une EPA anatomiquement massive chez un patient avec une réserve cardio-pulmonaire normale et une obstruction moindre chez un patient avec une maladie pulmonaire chronique peuvent se présenter avec les mêmes conséquences cliniques et hémodynamiques.²

La mortalité globale des patients avec EPA se présentant en choc cardiogénique varie entre 15 à 58%, selon les séries.^{5, 27, 31, 34} La mortalité spécifique de l'EPA massive est estimée à 9,3% dans RIETE.²⁸ Les résultats des modèles multivariés retenus dans ICOPER et RIETE confirment l'instabilité hémodynamique comme le principal facteur pronostique.^{27, 28} Comme dans l'infarctus du myocarde, les polytraumatismes graves ou les accidents vasculaires cérébraux, on a évoqué l'existence d'une « heure en or » pendant laquelle l'approche diagnostique et thérapeutique pourrait fortement influencer l'évolution de la maladie dans ce sous-groupe.²

Même si cette attitude n'a jamais été évaluée dans une étude interventionnelle à large échelle, les recommandations américaines et européennes préconisent l'utilisation de fibrinolytiques chez les patients avec défaillance hémodynamique.^{8, 35} Un seul essai clinique randomisé comparant la thrombolyse par streptokinase à l'héparine non fractionnée dans l'embolie pulmonaire massive a présenté des résultats significativement en faveur de la thrombolyse.³⁶ Après l'inclusion de 8 patients, l'essai a dû être arrêté prématurément devant la surmortalité importante dans le bras héparine (bras héparine : 4 décès/4, bras streptokinase : 0 décès/4, $p = 0.02$). Cet essai a été critiqué pour le débalancement du délai entre les premiers symptômes et l'inclusion dans l'étude entre les deux bras (bras héparine : 34,8 heures ; bras streptokinase : 2,5 heures). Une méta-analyse incluant 5 études sur la thrombolyse dans l'EPA conclut à une réduction significative de la mortalité et du nombre de récidives emboliques dans le groupe EPA massive avec un nombre de patients à traiter pour éviter un décès ou une récidive égal à 10.³⁷

Si l'instabilité hémodynamique est le principal facteur pronostique dans l'EPA, il est important de noter que la très grande majorité des décès (85%) survient chez les patients présentant une hémodynamique stable à l'admission.²⁷ Ce critère est donc à lui seul insuffisant pour la stratification du risque.

3.1.2 Autres signes cliniques

Dans ICOPER, une fréquence respiratoire <20 /minutes est un facteur de mauvais pronostic indépendant dans le modèle de régression finale comportant l'évaluation échocardiographique du ventricule droit.²⁷

Les signes recueillis par l'examen physique des patients prennent une place importante dans les scores pronostiques identifiant les patients à faible risque de complications. Dans le score PE severity index (PESI), l'atteinte des fonctions cérébrales supérieures, une température inférieure à 36°C , une fréquence cardiaque supérieure à 110 min^{-1} , une tension artérielle systolique inférieure à 100 mmHg , et une fréquence respiratoire supérieure à 30 min^{-1} sont retenues comme des facteurs indépendants pour un critère composite incluant le décès, la récurrence d'EPA et l'hémorragie grave.³⁸

La présence de syncopes, rapportée dans 15% des cas environ^{27, 39}, est parfois associée cliniquement à une EPA massive.² En effet, les patients avec syncope présentent plus fréquemment un indice d'obstruction angiographique supérieure à 50% (82 versus 28% respectivement), une pression auriculaire droite $>8\text{ mmHg}$ (88% vs 33%), un index cardiaque inférieure à $2,5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ (70 versus 32%), une PaO_2 inférieure à 60 mmHg (83% versus 31%), une survenue de bloc de branche droit incomplet ou du pattern S1Q3T3 (60% versus 12%), ou un arrêt cardiaque (24% versus 1%). De même, un cœur pulmonaire aigu est présent dans 94% et une hypotension dans 76% des patients avec syncope nécessitant l'introduction d'amines dans 62% des cas.³⁹

3.1.3 Comorbidités

La présence de comorbidités influence le pronostic.⁴⁰ Dans l'étude ICOPER²⁷ et dans l'étude PESI,^{27, 38} un âge élevé, la présence d'un cancer, d'une insuffisance cardiaque et d'une maladie pulmonaire obstructive chronique sont des facteurs pronostiques indépendants. La cohorte de RIETE rapporte un âge supérieur à 75 ans, la présence d'un cancer ou d'un handicap d'origine neurologique comme des facteurs indépendants de mortalité dans le modèle de régression final.²⁸

3.2 L'électrocardiogramme

Environ 75% des patients avec EPA ont un ECG anormal (Tableau 1).⁴¹⁻⁴⁴ Bien que la présence d'une anomalie à l'ECG ne soit ni sensible ni spécifique pour le diagnostic, la présence d'anomalies électriques permet d'isoler une population à risque de complications graves. La présence d'ondes T antérieures négatives est associée à un index de Miller supérieur à 50% et une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 30 mmHg.⁴⁴ Sur une série de 75 patients, l'inversion de l'onde T dans les dérives préchordiales, l'aspect S1Q3/S1rSr'3/S1S2S3 et Qr en V1 (Figure 2) sont associés à la présence d'une dysfonction échographique du VD, d'une élévation des troponines cardiaques et du NT-proBNP.⁴⁵

Tachycardie sinusale >100/min
Bloc de branche droit complet ou incomplet
S1 Q3 T3
Inversion de l'onde T en V2, V3
Dépression du segment ST dans le préchordium
Aspect Qr en V1
Sus-décalage du segment ST, notamment en V1
Retard à la transition QRS dans les dérives préchordiales
Hypovoltage dans les dérives inférieures

Tableau 1 – Modifications électrocardiographiques rencontrées dans l'embolie pulmonaire aiguë.
D'après Kucher N *et al.* ¹

Les anomalies ECG sont également corrélées avec une escalade thérapeutique (réanimation cardio-pulmonaire, ventilation mécanique, amines, thrombolyse, ou embolectomie)⁴⁵, le niveau de défaut perfusionnel scintigraphique ou angiographique pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire moyenne.⁴⁶ Cette corrélation est indépendante du niveau de troponines, de peptides

natriurétiques ou d'une dysfonction ventriculaire droite.^{45, 47} Il faut noter que ces études n'ont pas ajusté pour l'hypotension artérielle, le principal facteur prédictif d'évolution défavorable dans l'EPA.

Néanmoins, un score pronostique développé par Toosi *et al.* basé sur l'ECG et comportant 11 critères électriques a un faible pouvoir discriminant pour la survenue de complications intra-hospitalières (Figure 3, aire sous la courbe ROC 0,62).⁴⁷

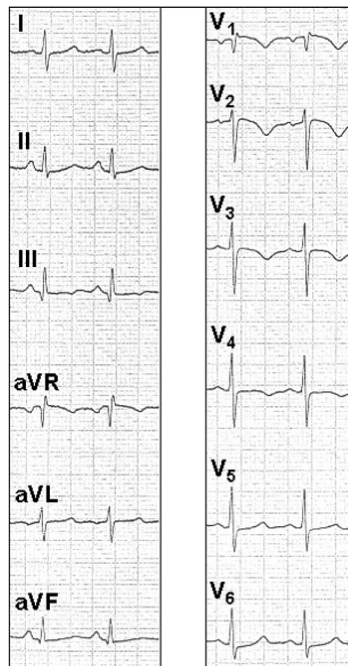


Figure 2– Électrocardiogramme 12 dérivations d'un patient avec embolie pulmonaire. Aspect Qr en V1, SIQ3, inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales droites, rotation axiale droite évocateurs d'insuffisance ventriculaire droite. D'après Kucher N *et al.* ¹

3.3 Mesure des gaz artériels et de l'oxymétrie de pouls

Dans une étude portant sur 34 patients, l'index de Miller est corrélé avec la PaO₂, la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂), la différence alvéolo-artérielle en O₂, et la saturation en O₂ (SaO₂).⁴⁸ Une PaO₂ inférieure à 8 kPa, soit 60 mmHg, est retenue comme facteur pronostic indépendant dans le score de Genève.⁴⁹ La valeur des gaz du sang ou l'oxymétrie de pouls n'a pas été évaluée dans ICOPER ou RIETE.^{27, 28} Dans l'étude PESI, une

saturation en O₂ inférieure à 90% est un facteur prédictif indépendant de mortalité à 30 jours, de récurrence d'EPA ou de survenue d'hémorragie majeure.³⁸

3.4 Echocardiographie

Alors que l'échocardiographie trans-thoracique n'est pas recommandée pour le diagnostic de l'EPA (en dehors de l'EPA massive), elle constitue selon plusieurs auteurs un des principaux facteurs pronostiques dans l'EPA sans instabilité hémodynamique.¹ Les anomalies échocardiographiques sont nombreuses (Tableau 2). Des anomalies de la fonction du ventricule droit sont trouvées chez environ 30 à 50% des patients avec EPA.^{23, 27, 50}

L'embolie pulmonaire submassive est définie selon par la Task Force Report on Pulmonary Embolism par la présence d'une hypokinésie échographique du ventricule droit en l'absence d'instabilité hémodynamique.⁸ Le critère d'hypokinésie ventriculaire droite n'est toutefois pas repris par toutes les études sur ce sujet.⁸ Les autres critères les plus communément admis sont (i) une augmentation du rapport diamètre du ventricule droit/ventricule gauche, (ii) un diamètre télédiastolique du ventricule droit supérieur à 30 mm, (iii) un mouvement paradoxal du septum interventriculaire.³ Le seuil pour le rapport ventricule droit/ventricule gauche peut varier de 0,6 à 1 selon les études et l'incidence d'acquisition des images (parasternale versus apicale). On considère qu'une obstruction supérieure à 30% est requise pour l'apparition d'une dilatation du ventricule droit.^{51, 52}

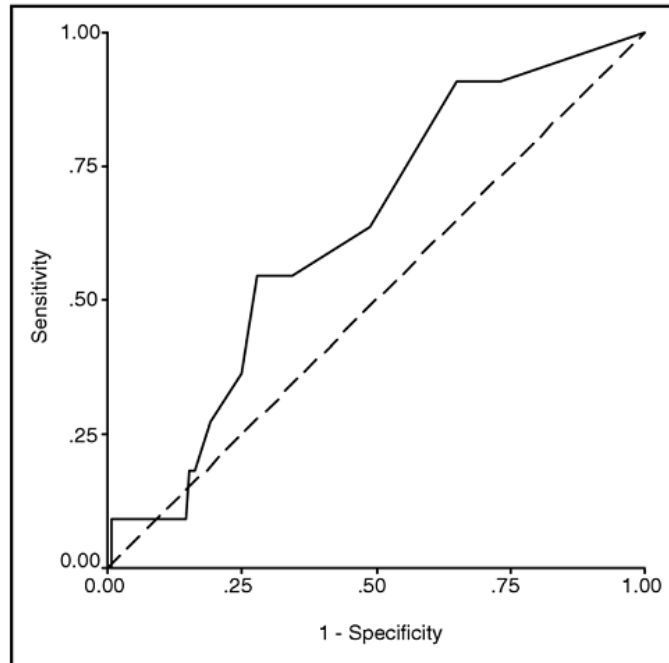


Figure 3 – Courbe ROC montrant la prédiction des complications hospitalières par un score basé sur les anomalies électrocardiographiques. D’après Toosi MS *et al.* ⁴⁷

Le présence d’une dysfonction du ventricule droit peut avoir des répercussions cliniques (distension des veines jugulaires, hépatomégalie, œdèmes des membres inférieurs, régurgitation tricuspидienne, accentuation du deuxième bruit du cœur au foyer pulmonaire)³ ou électrocardiographique.^{44, 45} Cependant, la majorité des patients avec une dysfonction du ventricule droit ne présente pas de signes cliniques évocateurs d’atteinte cardiaque.

De ce fait, la prise en charge actuelle est en partie basée sur le dépistage de la dysfonction ventriculaire droite chez des patients habituellement asymptomatiques. La mortalité à 3 mois non ajustée en cas de dysfonction est estimée à 21% et constitue un facteur de risque indépendant dans ICOPER.^{27, 53}

En cas de dysfonction ventriculaire droite, le foramen ovale perméable semble aussi un facteur pronostique dans une étude incluant 139 patients.⁵⁴ Un foramen ovale perméable est un facteur de risque de mortalité et de l’évolution intra-hospitalière indépendamment du statut hémodynamique, de l’âge, de la présence de cancer, de la visualisation d’un thrombus intracardiaque ou dans l’artère pulmonaire proximale, du mode de présentation de l’EPA ou de la survenue d’un arrêt cardiaque pour la mortalité. En cas de foramen ovale perméable, le risque

d'embolies artérielles systémiques paradoxales et d'accidents vasculaires cérébraux est également augmenté.⁵⁴

Chez les patients avec EPA, la mise en évidence de thrombus flottant dans les cavités droites, présent dans 4% des patients avec EPA⁵⁵, est plus fréquente (jusqu'à 18%) chez les patients avec une hémodynamique compromise. Cette trouvaille ne semble pas constituer pour autant un facteur pronostique de mortalité indépendant.⁵⁶

L'échocardiographie est aussi un outil pour l'évaluation du pronostic à long terme. L'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique est une complication sévère de L'EPA. Son incidence cumulative est maximale après 2 ans de suivi et est évaluée entre 1 et 3,8%.^{7, 57} Dans une étude prospective de 78 patients, une pression pulmonaire systolique supérieure à 50 mmHg au moment du diagnostic d'EPA est associée avec la présence d'une hypertension pulmonaire persistante à 1 an.⁵⁸

Malgré son intérêt, l'échographie a été critiquée pour les limites de sa mise en œuvre quotidienne de par son manque de disponibilité dans la cadre de l'urgence, l'absence de consensus pour la définition de la dysfonction ventriculaire droite, son coût et les difficultés techniques liées à l'hypoéchogénéicité des patients avec une maladie chronique obstructive ou une obésité morbide.^{1, 59} Surtout, dans la pratique quotidienne, la place de l'échographie est encore imprécise. La dysfonction du ventricule droit étant présente dans près de la moitié des patients, elle ne peut motiver à elle seule la décision de thrombolyse. De plus, un essai randomisé multicentrique comparant la thrombolyse par alteplase au placebo dans l'EPA submassive donne des résultats peu conclusifs quant à une supériorité de la thrombolyse sur le placebo.⁶⁰ Les défauts méthodologiques et les manques de validité externe de cet essai ont été abondamment commentés. En effet, le devis laissait la possibilité de lever l'insu en cas de décision par les investigateurs de thrombolyse avant l'administration du fibrinolytique alors que la thrombolyse faisait partie du critère principal d'évaluation.⁶¹ Surtout, l'administration du fibrinolytique ne modifiait pas la mortalité au terme de l'essai (bras thrombolyse 3,4%, bras contrôle 2,2%) mais seulement la fréquence des aggravations cliniques rendant nécessaire une escalade thérapeutique (bras thrombolyse 24,6%, bras contrôle 10,2%). En l'occurrence, cette différence était expliquée par un plus grand recours à la thrombolyse dans le bras contrôle sans que cela est de conséquence sur le pronostic. Enfin, le nombre de patient à traiter (9 thrombolyse pour éviter une dégradation clinique) donne une fréquence proche de celle des complications hémorragiques

graves de la thrombolyse observées dans les registres et évaluées entre 1 et 3%.^{27, 62} Ce point contrebalancerait le bénéfice hypothétique de la thrombolyse dans l'EPA submassive. Un essai européen évaluant la thrombolyse chez les patients avec dysfonction du ventricule droit et élévation des troponines cardiaques a débuté en 2007 pour trancher cette question.³⁵ Selon les dernières recommandations américaines, la présence d'une dysfonction du ventricule droit constitue un des critères qui doivent faire discuter l'indication de thrombolyse, aux côtés des signes de détresse ventilatoire, d'une élévation des troponines cardiaques et de signes scannographiques de dilatation du ventricule droit.³⁵

Anomalies	Description et commentaires
Dilatation et hypokinésie du ventricule droit	Observée en vue parasternale ou apicale ; le rapport VD/VG peut être faussement normal en cas d'hypovolémie ; un ratio >1 est considéré comme une dilatation sévère ; hypokinésie de la paroi libre du VD associée à un apex du VD normo ou hyperkinétique parfois présentée comme caractéristique de l'EPA
Aplatissement du septum et mouvement paradoxal	La contraction du VD se poursuit lors de la phase protodiastolique du VG ; de ce fait, le septum bombe dans le VG
Atteinte de la fonction diastolique du VG	Due à la déviation septale et à la réduction de la distensibilité du VG en diastole; en conséquence, le flux doppler mitral montre une onde A proéminente, plus grande que l'onde E
Visualisation directe de l'embol	Uniquement en cas de thrombus de grande taille et en position centrale; plus facilement visualisable par échographie transoesophagienne
Hypertension pulmonaire détectée par la vitesse du flux doppler	Vitesse de régurgitation tricuspидienne > 2,6 m.s ⁻¹ ; temps d'accélération raccourci avec une vitesse maximale plus précoce par rapport au début de la systole ; courbe de vitesse biphasique, avec une diminution de la vitesse mésosystolique, ce qui rapproche le flux pulmonaire du flux systémique ; peut manquer dans la phase préagonique ; parfois manquant, peut être révélée par une expansion volémique
Réduction de l'effet de la respiration sur la variation de la taille de la veine cave inférieure	En vue sous-costale ; diamètre > 2 cm avec une variation < 50% ; signe indirecte d'augmentation de la pression veineuse centrale
Dilatation de l'artère pulmonaire	Artère pulmonaire > 2,5 cm dans la vue parasternale petit axe
Hypertrophie du ventricule droit	Epaississement modéré du VD (le plus souvent autour de 6 mm, pour une limite supérieure de la normale à 4 mm) ; accentuation des trabéculations du myocarde droit ; une hypertrophie sévère (>5 mm) peut être le signe d'une hypertension pulmonaire chronique
Foramen ovale perméable et défaut du septum auriculaire	Lorsque les pressions auriculaires droites dépassent celle de l'oreillette gauche, le foramen peut se rouvrir, ce qui accentue l'hypoxémie et favorise les accidents emboliques systémiques

Tableau 2 – Anomalies échographiques possibles des patients avec EPA. VG, ventricule gauche ; VD, ventricule droit ; EPA, embolie pulmonaire aiguë. D'après Kucher N *et al.*,^{1,2} Goldhaber SZ *et al.*,³ et Jardin F *et al.*⁴

3.5 Tomodensitométrie multibarettes avec injection de produit de contraste

L'angiotomodensitométrie multibarettes avec injection de produit de contraste est utilisée comme outil diagnostique de première ligne dans l'EPA et est disponible dans le cadre de l'urgence dans la plupart des structures hospitalières.⁶³⁻⁶⁶ Plusieurs techniques d'acquisition permettent d'obtenir des informations sur l'état du ventricule droit. La méthode la plus simple est de calculer sur une coupe transverse la distance la plus large entre l'endocarde et le septum interventriculaire pour le ventricule droit et le ventricule gauche.⁶⁷⁻⁶⁹ Une deuxième méthode utilise une acquisition en coupe 4 cavités avec calcul des aires du ventricule droit et du ventricule gauche (planimétrie).^{1, 67} Plusieurs seuils du rapport ventricule droit – ventricule gauche ont été choisis pour ces deux mesures avec un seuil minimal à 0,9.^{1, 70}

Dans deux études portant sur 63 et 25 patients avec EPA, la présence d'un élargissement du ventricule droit est corrélée avec la présence d'une dysfonction cardiaque droite échographique.^{67, 71} La méthode de planimétrie semble supérieure.⁶⁷ Un élargissement du ventricule droit à l'angiotomodensitométrie permet ainsi d'isoler les patients à risque de décès. Dans une étude de 431 patients consécutifs, la présence de ce signe est un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours après ajustement pour l'âge, la présence de cancer, de maladies pulmonaires chroniques, et de pneumopathie infectieuse.⁶⁸ La synchronisation de l'acquisition sur les données électrocardiographiques apporte un bénéfice minime évalué à 3% sur la spécificité de l'angiotomodensitométrie comme facteur prédictif de décès.⁷²

3.6 Biomarqueurs sériques

3.6.1 Les troponines cardiaques sériques

Les troponines cardiaques sont des marqueurs sensibles et spécifiques de la nécrose des cellules myocardiques⁷³ utilisés comme facteurs pronostiques dans les syndromes coronariens aigus et chez les patients en soins intensifs sans syndrome coronarien aigu.⁷⁴⁻⁷⁶

Les troponines sont des protéines régulatrices calcium-dépendantes de la contraction des myofibrilles myocardiques. On distingue 3 sous-unités : C, I et T.⁷⁷ Seules les deux dernières sous-unités sont dosées dans le sérum en pratique clinique quotidienne.

Les raisons précises de l'élévation des troponines dans l'EPA sont inconnues.⁷⁸ La positivité des troponines est corrélée avec la présence d'une dysfonction du ventricule droit.⁷⁹⁻⁸² Il a été avancé que la dilation extrême du ventricule droit, la diminution de la perfusion coronaire, l'hypoxémie induite par l'EPA, l'hypotension artérielle systémique, ou une combinaison de tous ces facteurs, pourraient concourir à la positivité des troponines. Alors que l'élévation des troponines dans les syndromes coronariens aigus sont symptomatiques de lésions cardiaques irréversibles par destruction des myocytes, leurs brèves positivités dans l'EPA pourraient être causées par un efflux du pool cytosolique libre des troponines en relation avec une perméabilité réversible des parois cellulaires.⁸³ Ainsi, l'augmentation des troponines est plus modérée et plus courte dans l'EPA, que dans les syndromes coronariens aigus.⁸³ De plus, certains patients ont un niveau de troponines initialement normal qui peut s'élever secondairement.^{79, 82, 83} L'élévation des concentrations sériques des troponines I et T se maintient plusieurs jours après l'événement causal, la dégradation de la protéine passant par la destruction de la myofibrille elle-même.⁸⁴ Une méta-analyse regroupant 1985 patients issus de 20 études montrent une association entre une positivité des troponines dans l'EPA avec la mortalité toute cause, la mortalité spécifique, et la survenue de complications intra-hospitalières.⁸⁵ Dans l'EPA, l'élévation des troponines semble également un marqueur pronostique indépendant de la dysfonction cardiaque droite échocardiographique.^{79, 86, 87} Les troponines sont caractérisées par une valeur prédictive négative élevée (VPN 97-100% pour la mortalité) et une valeur prédictive positive basse (VPP 12 – 44%).¹

3.6.2 Les peptides natriurétiques de type B

Les peptides natriurétiques de type B (B-type NP) sont des neurohormones plasmatiques d'origine cardiaque synthétisées en réaction aux contraintes de tension ou de pression exercées sur les cavités cardiaques.^{88, 89} Ces hormones ont suscité un intérêt important dans l'étude des dysfonctions ventriculaires gauches ou droites. Elles sont principalement secrétées par le cœur et agissent sur de nombreux tissus en induisant une vasodilatation, une hypernatriurèse, et une

hyperdiurèse.⁹⁰ De plus le B-type NP stimule le passage de liquide du compartiment vasculaire à l'interstitium, ce qui diminue la précharge.⁹¹ Le taux de B-type PN est aussi influencé par le tonus orthosympathique⁹² et l'angiotensine II.⁹³ Il n'est que peu stocké dans des granules cytoplasmiques. Aussi une augmentation de sa concentration nécessite une stimulation de la traduction génomique, de la transcription protéique, et enfin une exocytose qui se fait de manière discontinue sous la forme de pics.⁹⁴ De ce fait l'élévation du B-type PN n'est effective que plusieurs heures après la survenue d'un événement aigu stimulant sa production, comme dans le cas de l'EPA.^{95, 96} La maturation post-transcriptionnelle se fait par clivage du proBNP₁₋₁₀₈ en proBNP₁₋₇₆ (ou NT-proBNP), qui n'a pas de rôle physiologique connu, et BNP₁₋₃₂ (ou BNP), l'hormone active.⁹⁷ Le taux de B-type NP est positivement influencé par le sexe féminin,⁹⁸ l'âge,⁹⁹ une dysfonction¹⁰⁰ ou une hypertrophie du ventricule gauche,^{101, 102} l'insuffisance rénale,^{103, 104} les syndromes coronariens aigus,^{105, 106} l'hypertension artérielle,¹⁰² et une dysfonction aiguë (EPA, tamponnade) ou chronique (hypertension pulmonaire) du ventricule droit.⁹⁷

Les études sur les peptides natriurétiques dans l'EPA sont présentées ci-après. Les méta-analyses sur la valeur pronostique des peptides natriurétiques dans l'EPA comporte des défauts méthodologiques importants. En effet, elles incluent des études réalisées par les mêmes groupes de recherche comportant une duplication significative de patients, ce qui conduit à une augmentation fallacieuse de l'homogénéité des mesures d'association de la puissance statistique de l'étude. Par ailleurs, les résultats ne sont pas interprétés selon les critères de qualité des études, ce qui peut potentiellement entache les validités internes et externes des résultats.^{70, 107-109}

3.6.3 Heart-type fatty acid binding protein

La heart-type fatty acid binding protein est une petite protéine cytoplasmique abondamment exprimées dans les tissus hépatiques ou myocardiques, sites de catabolisme important des acides gras. Sa petite taille (15 kDa) serait responsable de la précocité de sa positivité en cas de dommages cardiaques. Elle possède une meilleure sensibilité et spécificité que la troponine T, la créatine phosphokinase et la myoglobine dans les syndromes coronariens aigus.¹¹⁰ Cependant, son manque de disponibilité en pratique clinique quotidienne limite l'intérêt de ce biomarqueurs.

Dans deux études de 77 et 107 patients, la heart-type fatty acid binding protein a une aire sous la courbe ROC supérieure au NT-proBNP et à la troponine T dans l'EPA pour la prédiction de la mortalité ou de complications graves à 30 jours, respectivement.^{111, 112} En effet, elle se distingue notamment par une sensibilité de 100% et une VPP supérieure à la troponine et au NT-proBNP (respectivement 41% versus 29% et 19%) pour la prédiction de complications à 30 jours.¹¹¹ Dans un modèle de régression multivariée, elle apparaît comme un facteur de risque indépendant dans ces deux études.^{111, 112}

3.6.4 Growth differentiation factor – 15

Le growth differentiation factor-15 appartient à la famille des transforming growth factor- β et est surexprimé en réponse à des stress cellulaires variés, notamment en réaction aux cytokines inflammatoires et aux radicaux libres.¹¹³⁻¹¹⁵ Il est un facteur pronostique indépendant dans l'insuffisance cardiaque¹¹⁶ et les syndromes coronariens aigus.¹¹⁷

Dans une étude de prospective de 123 patients avec EPA, l'aire sous la courbe ROC du growth differentiation factor-15 est supérieure à celles de la troponine T et du NT-proBNP pour la prédiction d'évènements graves à 30 jours d'hospitalisation.¹¹⁸ C'est un facteur de risque indépendant de complications à 30 jours, aux côtés du choc à l'admission et des troponines. Le growth differentiation factor-15, avec l'insuffisance cardiaque chronique, reste un facteur indépendant pour la mortalité à long terme (suivi médian 9 mois). Ces analyses sont cependant limitées par la taille de la population qui produit dans le modèle des intervalles de confiance larges pour un nombre important de facteurs de risque connus.

4. Stratification du risque

La prise en charge actuelle des patients est surtout conditionnée par la présence d'une instabilité hémodynamique, conduisant à l'introduction d'amines vasopressives, à la thrombolyse, ou à l'embolectomie.¹ Une approche plus moderne consiste à dépister précocement les patients hémodynamiquement stables à risque de connaître une évolution défavorable.¹ Avec cette

stratégie, une escalade thérapeutique précoce vers la thrombolyse pourrait avoir une meilleure efficacité. Le rationnel de cette prise en charge est basé sur la relation exponentielle entre les résistances vasculaires pulmonaires et le niveau d'obstruction lorsque celui-ci dépasse 60%. La thrombolyse diminue plus rapidement que l'héparine l'obstruction artérielle^{16, 119, 120} et pourrait minimiser le caillot résiduel de la phlébite susceptible d'être à l'origine de récurrences emboliques fatales.¹²¹

La difficulté de la prise en charge réside dans l'incertitude du pronostic individuel pour une grande proportion de patients à risque intermédiaire de décès sans défaillance hémodynamique mais avec des marqueurs morphologiques ou fonctionnels de dysfonction du ventricule droit (10 à 15% de mortalité) (Figure 4).

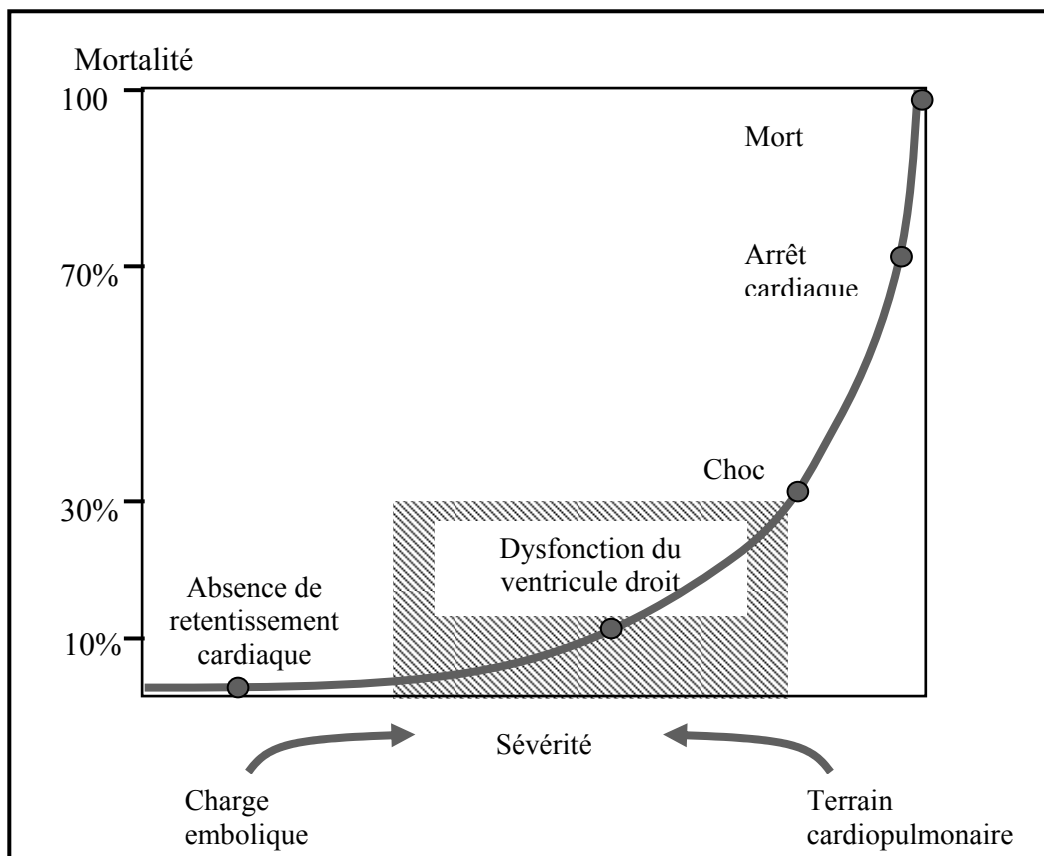


Figure 4 – Mortalité attribuable à l'embolie pulmonaire en fonction de la présentation clinique. D'après Wood KE *et al.*²

C'est chez ces patients que survient la très grande majorité des évolutions défavorables sans pour autant que le taux de mortalité ne permette une intensification thérapeutique pour l'ensemble de ce sous-groupe au pronostic hétérogène.²⁷

Cette démarche bute actuellement sur deux écueils. Le premier est l'absence de démonstration claire de l'efficacité de la thrombolyse chez les patients sans instabilité hémodynamique avec et sans embolie pulmonaire submassive.⁶⁰ Le deuxième est constitué par les limites des études portant sur la stratification du risque dans l'EPA. Elles sont le plus souvent monocentriques et de petites tailles (effectif <150 patients), ce qui limite le nombre de covariables introduites dans les modèles de régression, l'interprétation et la précision des mesures d'association, leur niveau de significativité et leur généralisation à des milieux qui diffèrent des centres desquels elles sont issues. Par ailleurs, elles n'incorporent habituellement pas tous les critères prédictifs connus pour établir les modèles, et plus particulièrement les marqueurs de dysfonction du ventricule droit au sens large : biomarqueurs de pratique courante (peptides natriurétiques ou troponines), l'échocardiographie et l'angiotomodensitométrie. Enfin, aucune étude prospective n'a encore validé de scores pronostiques avec une forte valeur prédictive positive intégrant les données cliniques, morphologiques et biologiques.

Plusieurs scores pronostiques basés sur l'examen clinique et des explorations complémentaires simples ont été développés pour l'identification des patients susceptibles de décéder ou de développer une hémorragie grave. Ces scores se distinguent par leur capacité à isoler une population à très faible risque de complications pouvant bénéficier d'un traitement en externe rendu possible par l'avènement des héparines de bas poids moléculaire^{6, 122-125}, alors que leur capacité prédictive d'évènements graves, c'est-à-dire leurs valeurs prédictives positives, est plus faible.

Le score pronostique de Genève est un outil basé sur des critères cliniques, radiologiques, et gazométriques. Il a été établi à partir des données d'une cohorte de 256 patients consécutifs (Tableau 3).⁴⁹ Il évalue la probabilité d'évènements graves à 3 mois (décès, récurrence de thrombophlébite ou d'EPA, et hémorragies majeures). La valeur du score varie de 0 à 8. Il a été validé sur une cohorte rétrospective indépendante de 222 patients.¹²⁶ Avec un seuil <3, la sensibilité est de 58% (IC 36 – 77%), la spécificité de 84% (IC 78 – 89%), la valeur prédictive positive de 28% (IC 16 – 43%), et la valeur prédictive négative de 95% (IC 90 – 97%). L'aire sous la courbe de la courbe ROC est de 0,77 (IC 0.65-0.89).¹²⁶

Le score PESI comporte 11 critères cliniques (Tableau 4) développés à partir d'une population de 10354 patients.³⁸ Dans un but de simplification, 7 facteurs pronostiques biologiques indépendants (hémoglobine <120 g/L, globules blancs <4 G/L, plaquettes <100 G/L, natrémie <130 ou >150 mmol/L, urée >11 mmol/L, pH artériel <7,25 kPa, et PaCO₂ <25 ou >55 mmHg) n'ont pas été sélectionnés dans le modèle de régression final. Les facteurs retenus sont subdivisés en plusieurs catégories : caractéristiques démographiques, comorbidités, et éléments cliniques. Un score inférieur à 85 identifie une population à bas risque pour la mortalité à 30 jours, la récurrence d'EPA ou une hémorragie majeure. Dans une étude de validation sur une population indépendante de 367 patients, ce score a une sensibilité de 96%, une spécificité de 47%, une valeur prédictive positive de 11% et une valeur prédictive négative de 99%, valeurs très proches de celles issues de la population de dérivation.¹²⁷

Les scores de Genève et PESI ont été comparés dans une étude prospective de 599 patients.¹²⁸ Ce dernier apparaît plus performant que le score de Genève, notamment pour l'identification des patients à bas risque. Cependant, cette cohorte diffère des deux populations de dérivation sur de nombreux points (proportion d'insuffisance cardiaque, de maladies respiratoires chroniques, de tachycardie, d'hypothermie, de désaturation, et de tachypnée). De plus le critère de jugement a été modifié pour le score de Genève (mortalité à 30 jours versus 3 mois) pour uniformisation. Ces deux éléments peuvent modifier les caractéristiques du score, et donc diminuer la pertinence de la comparaison.

Critère	Point
Cancer	+2
Insuffisance cardiaque	+1
Antécédents de thromboses veineuses profondes	+1
Tension artérielle systolique <100 mmHg	+2
PaO ₂ <8kPa	+1
Thrombose veineuse profonde à l'échographie doppler	+1

Tableau 3 – Score pronostique de Genève

Facteurs pronostiques	Points
Age	Age en année
Sexe masculin	+10
Cancer	+30
Insuffisance cardiaque	+10
Maladie respiratoire chronique	+10
Fréquence cardiaque >110/min	+20
Pression artérielle systolique <100 mmHg	+30
Fréquence respiratoire >30/min	+20
Température <36°C	+20
Atteinte des fonctions supérieures	+60
Saturation en O ₂ <90%	+20

Tableau 4 – Score PESI

Une étude prospective multicentrique a confirmé la possibilité de traiter les patients en ambulatoire sans utiliser les deux scores précédents ⁶. Les critères excluant un traitement ambulatoire étaient les suivants : (i) admission à l'hôpital pour une autre pathologie (par exemple une maladie cardiovasculaire ou une néoplasie), (ii) la nécessité d'une surveillance rapprochée ou de l'administration d'une oxygénothérapie ou d'une médication par voie intraveineuse, (iii) antécédents d'EPA, (iv) présence d'une thrombose veineuse proximale, (v) saignement actif ou trouble de l'hémostase, (vi) grossesse, (vii) présence d'éléments sociaux prédictif d'une mauvaise compliance au traitement (par exemple le grand âge, la toxicomanie, ou une infirmité) ou (viii) le refus d'être traité en externe. Au total, 98 patients sur 225 (43,5%) remplissaient ces critères. Sept des 98 patients consécutifs traités en externe ont connu des complications (réadmission, n = 3; décès, n = 3; hémorragie mineure, n =1) à 3 mois. Cependant, les résultats sont affectés par un biais de sélection en raison du caractère non consécutif des patients.⁶

5. Revues systématiques et méta-analyses

5.1 Généralités

La revue systématique se définit comme l'intégration structurée et reproductible des résultats de l'ensemble des études indépendantes touchant une même problématique.¹²⁹ Cette démarche organisée permet de s'affranchir des limitations des revues d'opinion de la littérature scientifique dites revues narratives. La première limitation est l'absence d'exhaustivité dans les données qu'elles exploitent.¹³⁰ La citation d'un article scientifique peut être influée par la thèse défendue par la revue narrative et la présence d'un résultat positif quant à une intervention ou une exposition. Cet écueil a été illustré par l'analyse de 22 essais cliniques d'interventions hypocholestérolémiantes pour la réduction du risque coronarien parus entre 1963 et 1980. Les essais positifs étaient cités en moyenne 40 fois par an, les essais négatifs 7,4 fois.¹³¹ Ainsi, deux essais évaluant un hypocholestérolémiant publiés dans le *Journal of the American Medical Association*, l'un positif et l'autre négatif, étaient cités 109, 121, 202 pour le premier durant les trois années suivants la publication contre 6, 5 et 3 fois pour le second.^{132, 133} Ce biais conduit à des interprétations erronées des données de la littérature en sélectionnant des références a priori. Le deuxième problème est la prise de décision à partir des données issues de l'ensemble des études originales. La comparaison simple du nombre d'études positives et négatives ou la sommation simple des proportions d'événements obtenus par les études originales ne sont pas valides. Cette dernière approche conduit à un phénomène décrit comme le paradoxe de Simpson.¹³⁴ Il correspond à l'obtention erronée de résultats contraires à ceux des études originales lorsque le nombre d'événements dans les groupes exposés et non exposés sont additionnés et divisés par le total des patients dans chacun de ces deux groupes plutôt qu'une combinaison des mesures d'association de chacune des études originales. Cette dernière démarche utilisée dans les revues systématiques minore l'influence des biais de confusion responsable de ce paradoxe.¹³⁴

Du fait de la méthodologie employée, la revue systématique se rapproche d'un travail expérimental contrairement à la revue narrative (Tableau 5). Dans une revue systématique les sujets d'études ne sont pas des patients ou des animaux de laboratoires mais des articles

scientifiques incluant des groupes de patients sous formes d'essais cliniques ou d'études observationnelles (cohortes, cas-témoins). Lorsque cette démarche aboutit à une compilation statistique des résultats obtenus à partir des études indépendantes, elle prend le nom de méta-analyse.¹³⁵ Revues systématiques et méta-analyses nécessitent la mise en œuvre de plusieurs étapes (Tableau 6).¹²⁹ Toutes ces étapes, excepté les analyses statistiques, sont réalisées indépendamment par deux personnes ayant une expertise dans le domaine d'intérêt pour limiter les biais potentiels engendrés par l'interprétation d'un seul individu.

Les objectifs d'une méta-analyse peuvent être résumés comme suit : (1) augmenter la puissance statistique et réaliser des analyses de sous-groupes, (2) résoudre la controverse autour d'une question clinique, (3) améliorer l'estimation d'une mesure d'association, (4) identifier des questions de recherche encore non résolues.¹³⁶

Étapes de la synthèse	Revue narrative	Revue systématique
<i>Question</i>	Souvent large et imprécise	Très précise
<i>Sources d'information</i>	Habituellement non spécifiées ; potentiellement biaisées	Stratégie de recherche clairement identifiée et reproductible
<i>Critères de sélection des articles</i>	Habituellement non spécifiés	Critères définis a priori ; application rigoureuse par deux investigateurs au moins
<i>Lecture critique des articles</i>	Variable	Rigoureuse selon des critères définis a priori
<i>Synthèse</i>	Souvent de nature qualitative	Qualitative (revue systématique) ou quantitative (méta-analyse)
<i>Inférence</i>	Parfois basée sur les données probantes (« evidence based »)	Basée sur les données probantes (« evidence based »)

Tableau 5 – Différences entre la revue systématique et la revue narrative. D'après Cook DJ *et al.*

1 - Délimiter le champ d'étude

- Déterminer les critères d'inclusions et d'exclusion des études primaires selon la population (adulte ou pédiatrique, hospitalière ou ambulatoire...), l'intervention ou l'exposition, les critères d'évaluations, la méthodologie (essai clinique randomisé, études observationnelles prospectives...)

Définir a priori des hypothèses pour expliquer une possible hétérogénéité des résultats

2 - Réaliser une recherche bibliographique exhaustive

- Décider des sources d'informations : bases de données, contact des experts dans le domaine, compagnies pharmaceutiques, recherches manuelles de références supplémentaires dans les articles originaux, registres, résumés de congrès
- Déterminer des restrictions : date de publications, langues de l'article, données non publiées
- Extraire les titres et les résumés à partir d'équation de recherche pour les bases de données

3 - Appliquer les critères d'inclusion et d'exclusion

- Appliquer les critères d'inclusion et d'exclusion aux titres et aux résumés
- Obtenir le texte complet des articles inclus dans la revue systématique
- Appliquer les critères d'inclusion et d'exclusion sur le texte complet des articles

4 - Extraction des données

- Méthodologie : participants, interventions, devis
- Résultats
- Critères de qualité

5 - Analyse

- Appliquer la méthode définie a priori pour la compilation des résultats (modèle à effet fixe ou aléatoire, méta-régression)
- Exploration de l'hétérogénéité selon les tests statistiques prédéfinis
- Déterminer les éventuels biais de publication

Tableau 6 – Étapes d'une méta-analyse. D'après Guyatt GH *et al.* ¹²⁹

5.2 Analyse et interprétation

5.2.1 Exploration de l'hétérogénéité

Une revue systématique d'études explorant la même problématique regroupe inévitablement des données comportant une certaine hétérogénéité de part leurs devis, les caractéristiques des sujets de chacune des études, l'intervention, l'exposition, ou les critères d'évaluations. Ce type d'hétérogénéité est souvent dénommée hétérogénéité clinique ou méthodologique. On la distingue de l'hétérogénéité statistique qui correspond aux variations de la mesure d'association liées à la chance.¹³⁸

L'étude de l'hétérogénéité des méta-analyses est un des points des plus délicats avec l'estimation du biais de publication. Plusieurs méthodes ont été développées à cette fin.

La méthode la plus courante est le test statistique de χ^2 de Cochran ou *Q*-test. Ce test paramétrique fournit une statistique *p* testant l'homogénéité entre les mesures d'association comme hypothèse nulle.¹³⁹ Il est limité par l'influence importante du nombre d'études sur la puissance. Ainsi, un petit nombre d'études conduit à une puissance trop faible. A contrario, un grand d'études fournit une puissance statistique inadéquate par rapport à la pertinence clinique de la différence mise en évidence.¹³⁸

Le test du I^2 a été développé pour palier à ces défauts. Il décrit la proportion de la variation totale des mesures d'association due à l'hétérogénéité indépendamment du nombre d'études.¹³⁸ Une proportion supérieure à 50% est habituellement acceptée comme seuil de significativité.

5.2.2 Modèle à effet fixe et aléatoire

La compilation des mesures d'association utilise des modèles de régression avec effet fixe ou aléatoire.

Les modèles à effet fixe postulent que la différence observée entre les études originales est uniquement due à l'effet du hasard. Autrement dit, si la taille d'échantillon était infinie, toutes les

études obtiendraient une même mesure d'association. Ainsi, la variance des mesures d'association est entièrement attribuée à l'intervention ou à l'exposition. Cette méthode ignore la variabilité attribuable aux caractéristiques intrinsèques des patients ou de la méthodologie employée pour chacune des études et de l'hétérogénéité que ces dernières peuvent induire.¹²⁹

A l'opposé, les modèles à effet aléatoire reposent sur l'hypothèse que les études incluses dans la méta-analyse sont issues d'un échantillon aléatoire extrait d'un vaste ensemble d'études explorant une même problématique. Chaque étude a une mesure d'association qui lui est propre distribuée selon une loi normale autour d'une valeur moyenne. On distingue alors la variance intra-étude liée à l'intervention ou l'exposition et la variance inter-étude secondaire aux différences des patients et des méthodologies employées par chaque étude de la méta-analyse.¹²⁹ Le modèle à effet aléatoire accorde un poids plus grand aux études avec des petites populations et est donc plus susceptible d'être influencé par un biais de publication. Ce modèle, plus conservateur que le modèle à effet fixe, donne des intervalles de confiance plus grands.¹²⁹

5.2.3 Biais de publication

Exclure les études non publiées d'une revue systématique n'obèrent pas la validité des résultats si les conclusions ne diffèrent pas des études publiées par le sens ou la force de l'association. Malheureusement, les études négatives ont une probabilité moins grande d'être publiées que celles avec des résultats positifs. En effet, la significativité avec l'importance de la force de l'association sont des déterminants prioritaires sur la qualité du devis ou la pertinence de la problématique.^{140, 141} De nombreuses situations conduisent à l'absence de publications d'études au résultats négatifs : études pilotes de faibles puissances, analyse intérimaire concluant à l'impossibilité d'atteindre le niveau de significativité, découragement des auteurs de soumettre un essai négatif, publication dans des revues non indexées dans les grandes bases de données médicales (MEDLINE ou Embase) ou ayant fait le choix de ne pas publier en langue anglaise, refus du journal d'accepter l'article devant des résultats peu enthousiasmants.¹²⁹

Le risque de ne pas inclure les études non publiées dans les revues systématiques est la surestimation de la force d'association, notamment pour celles incluant des études avec de faibles échantillons.¹⁴²

La manière la plus simple pour apprécier la présence d'un biais de publication est l'utilisation du *funnel plot*. Cette méthode correspond à un graphique plaçant en abscisse la mesure d'association sur une échelle logarithmique et en ordonnée l'inverse de l'erreur standard de la mesure d'association reflétant la précision de la mesure. En absence de biais de publication, le graphique ressemble à un entonnoir (*funnel* en anglais) inversé (Figure 5). Un biais de publication conduit à une dissymétrie du graphique (Figure 6).¹⁴²

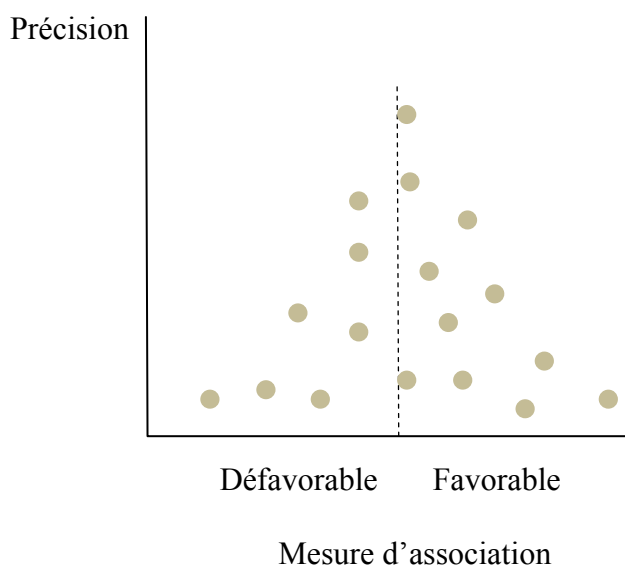


Figure 5 – Funnel plot normal. Les points représentent les mesures d'association des études. Les études avec les effectifs les plus importants tendent à être plus proches de la mesure d'association réelle (ligne en pointillé). Dans ce cas, les études de petites tailles sont distribuées symétriquement.

La présence d'anomalies au funnel plot n'est pas spécifique d'un biais de publication (Tableau 7). Le caractère subjectif du funnel plot a conduit à la recherche d'autres tests explorant le biais de publication.¹⁴³ Le plus utilisé est la méthode d'egger qui teste de manière formalisée l'asymétrie du funnel plot. Il s'agit d'une régression linéaire de la mesure d'association pondérée par l'erreur type (variable dépendante) selon l'inverse de l'erreur type (variable indépendante). L'intercepte de la droite de régression coupe l'origine des axes en l'absence de biais de publication. En conséquence, l'hypothèse nulle correspond à tester la vraisemblance d'un intercepte égal à 0 avec

un seuil de significativité à 0,1. Cependant, ce test a été critiqué pour des biais intrinsèques à sa méthodologie ¹⁴⁴ et une spécificité faible liée au choix du seuil de significativité.¹⁴⁴

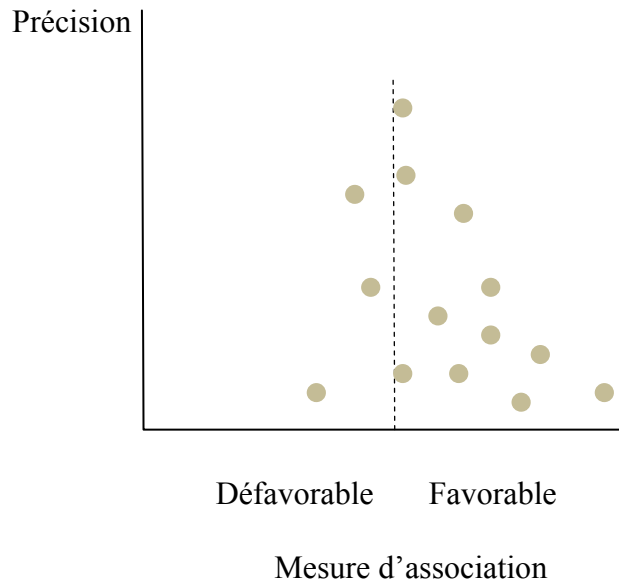


Figure 6 – Funnel plot anormal évocateur de biais de publication. Les études de petites tailles sont asymétriquement réparties autour de la vraie mesure d'association estimée par les études de fortes puissances. Les études de petites tailles défavorables manquent près de l'origine des axes. Une surestimation de la mesure d'association est probable.

Biais de sélection

- Biais de publication
- Études indisponibles en anglais
- Publications multiples

Hétérogénéité

- Différence d'intervention
- Biais de confusion

Problèmes méthodologiques

- Devis
- Analyse statistique inadéquate
- Fraude

Hasard

Tableau 7 – Causes d'asymétrie du funnel plot. D'après Egger M et al. ¹⁴²

6. Rationnel, hypothèses et objectifs de la méta-analyse

La place des peptides natriurétiques isolément ou associés aux troponines dans la gestion des patients avec EPA est encore imprécise.⁴⁰ Cette lacune est bien illustrée par l'évolution des recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de l'EPA. La stratification du risque depuis la conférence de consensus européenne de 2000 reposait sur la distinction entre l'EPA massive, submassive, et non massive par la clinique et l'échographie cardiaque. Trois éléments conduisent à une remise en cause de cette subdivision. La première est la confusion que ces termes entretiennent avec l'embolie pulmonaire angiographiquement massive.⁴⁰ La deuxième est l'échec relatif de l'essai clinique comparant la thrombolyse au placebo dans l'EPA submassive.⁶⁰ Le troisième est l'emphase des travaux de recherche depuis le début des années 2000 sur l'intérêt des marqueurs de dysfonction ventriculaire droite au sens large (peptides natriurétiques, angiotomodensitométrie, et échographie cardiaque) d'une part et des marqueurs de

dommages cardiaques (troponines, GDF-15, myoglobine, H-FABP) d'autre part comme facteurs pronostiques indépendants. Les dernières recommandations européennes distinguent désormais les patients à haut risque candidats à la thrombolyse (présence d'une instabilité hémodynamique, mortalité spécifique supérieure à 15%), à risque intermédiaire nécessitant une hospitalisation (présence de marqueurs de dysfonction du ventricule droit et/ou de dommages cardiaques, mortalité spécifique comprise entre 3 et 15%), et à faible risque susceptibles d'être traités en ambulatoire (ensembles des facteurs listés ci-avant négatifs, mortalité <1%).⁴⁰

Cependant, cette stratification comporte des limitations importantes. En effet, le groupe à risque intermédiaire est marqué par une hétérogénéité importante quant à son pronostic alors qu'il constitue le groupe avec le plus grand nombre de décès en valeur absolue. La différence entre les patients associant à la fois des marqueurs biologiques de dommages cardiaques et de dysfonction ventriculaire droite n'est pas faite alors que des éléments existent dans la littérature pour montrer que ce sous-groupe est à haut risque de complications graves.¹⁴⁵

Notre hypothèse d'étude est que les peptides natriurétiques couplés aux troponines délimitent des sous-groupes aux pronostics différents ; les patients avec une positivité des troponines ou des peptides natriurétiques isolée ayant vraisemblablement un meilleur pronostic que ceux avec une double positivité pour ces biomarqueurs.

Cette étude a pour objectifs d'évaluer la valeur pronostique des peptides natriurétiques isolément ou associés aux troponines et d'étudier la relation entre les peptides natriurétiques et la présence d'une dysfonction ventriculaire droite échographique.

7. Publication de nos résultats

Les résultats de notre méta-analyse, « **Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: A meta-analysis.** Jean-Christophe Lega MD, Yves Lacasse MD, MSc, FRCP, Lajmi Lakhali PhD, Steeve Provencher MD, MSc, FRCP. » ont été publiés par la revue *Thorax*.

7.1 RESUME

Introduction – Les rôles des biomarqueurs tels que les peptides natriurétiques de type B (BNP et NT-proBNP) et les troponines dans la stratification du risque dans l'embolie pulmonaire aiguë est encore l'objet de débats. Nous avons réalisé cette méta-analyse pour évaluer l'association entre l'élévation isolée des peptides natriurétiques ou associée avec celle des troponines et la mortalité toute cause, la mortalité spécifique, les complications graves et la présence d'une dysfonction ventriculaire droite.

Méthodes – Nous avons utilisé MEDLINE et EMBASE, ainsi que les résumés de communications de congrès jusqu'en février 2008. Les études étaient incluses si une table 2×2 pouvait être construite à partir des résultats de dosages de peptides natriurétiques et au moins un des critères d'évaluation.

Résultats – Vingt trois études ont été incluses (1127 patients). Une élévation des peptides natriurétiques était significativement associée avec la mortalité toute cause (OR 6,2 ; intervalle de confiance à 95% [IC] : 3,0-12,7), la mortalité spécifique (OR 5,0 ; IC 2,2-11,5) et les complications graves (OR 6,7 ; IC 3,9-11,6), avec une homogénéité pour toutes les études. Parmi les patients avec une élévation des peptides natriurétiques, une augmentation des troponines étaient associées avec une augmentation supplémentaire du risque d'évolution défavorable. L'analyse des caractéristiques des peptides natriurétiques pour la détection de la dysfonction ventriculaire droite est limitée par l'hétérogénéité des résultats des études. Les BNP semblent avoir une meilleure sensibilité et spécificité que les NT-proBNP pour la détection de la dysfonction ventriculaire droite.

Conclusions – Une élévation des peptides natriurétiques de type B identifie une population à fort risque d'évolution défavorable. Parmi les patients avec une élévation des peptides natriurétiques, une augmentation des troponines constitue un facteur pronostique indépendant. Les résultats de cette méta-analyse pourraient avoir des implications importantes dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire aiguë.

7.2 ABSTRACT

Background – The role of biomarkers such as B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) and troponins in risk stratification of acute pulmonary embolism (APE) is still debated. We performed a meta-analysis to assess the association between elevated natriuretic peptide levels alone or in conjunction with troponins, and all-cause and APE-related mortality, serious adverse events and echographic right ventricular dysfunction.

Methods – We searched MEDLINE and EMBASE, and hand searched conference abstracts up to February 2008. Studies were included if a 2×2 table could be constructed based on natriuretic peptide results and at least one of the outcomes.

Results – Twenty three studies were included (1127 patients). Elevated natriuretic peptide were significantly associated with all-cause mortality (OR 6.2; 95% confidence interval [CI]: 3.0–12.7), APE-related mortality (OR 5.0; CI: 2.2–11.5) and serious adverse events (OR 6.7; CI: 3.9–11.6), with homogeneity across studies. Among patients with elevated natriuretic peptide levels, increased serum troponins were associated with further increase in risk of adverse outcomes. The analysis of natriuretic peptide accuracy in detection of right ventricular dysfunction was limited by heterogeneity across studies. BNP appeared to have better sensitivity and specificity than NT-proBNP in detection of right ventricular dysfunction.

Conclusions – Elevated B-type natriuretic peptides identified a subset of patients with APE at higher risk of adverse outcomes. Among patients with elevated natriuretic peptide levels, increased troponins were documented as an independent prognostic marker. The results of this meta-analysis may have important clinical implications in the management of APE.

7.3 INTRODUCTION

Acute pulmonary embolism (APE) may present with a wide spectrum of manifestations, ranging from lack of symptoms to massive embolism resulting in right ventricular failure and sudden death.^{35, 40} Although most patients initially have normal blood pressure, some patients rapidly deteriorate and develop systemic hypotension, cardiogenic shock and death despite appropriate anticoagulation. Early risk stratification is the cornerstone of the modern management of APE as it largely influences patient management.^{35, 40} Patients at risk for adverse clinical events will require close monitoring or even more aggressive therapy, whereas early discharge and outpatient treatment will be considered for those at low risk.³⁵ Among patients with normal blood pressure on admission, major adverse clinical events attributable to APE are generally confined to patients with echocardiographic signs of right ventricular dysfunction. However, major drawbacks of echocardiography include its limited round-the-clock availability, occasional poor imaging quality and absence of consensus criteria for right ventricular overload.⁴⁰

A number of biomarkers, including natriuretic peptides and cardiac troponins, have recently raised interest for risk stratification in patients with APE. Natriuretic peptides are secreted by the heart in response to pressure or volume overload and are also influenced by patients' age, body mass index and renal function.¹⁴⁶ In the setting of APE, increases in natriuretic peptide levels (BNP and NT-proBNP) are presumably related to enhanced right ventricular shear stress and right ventricular dysfunction.¹⁴⁷ Increased cardiac troponin T and I, two related muscular proteins released in response to myocardial ischemia, were recently shown to be associated with higher mortality in APE.⁸⁵ The objectives of this meta-analysis were to assess (1) the prognostic significance of BNP and NT-proBNP alone or in conjunction with troponins, and (2) the diagnostic accuracy of natriuretic peptides in detecting right ventricular dysfunction in patients with APE.

7.4 MATERIALS AND METHODS

The methods that we used were in accordance with the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group's recommendations.¹⁴⁸

7.4.1 Literature search

We searched EMBASE (1974–February 2008) and MEDLINE (1966–February 2008) for original articles published in any language. Search criteria combined free text search, exploded MESH/EMTREE terms and all synonyms of pulmonary embolism and brain natriuretic peptides. The specific search strategy for PubMed was: ("Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "pulmonary embolism"[All Fields] OR "lung embolism"[All Fields]) AND (((((((("pro-brain natriuretic peptide (1-76)"[Substance Name] OR "Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh]) OR BNP[All Fields]) OR "NT-proBNP"[All Fields]) OR "Natriuretic Peptides"[Mesh]) OR "N-terminal-proBNP"[All Fields]) OR "B-type natriuretic peptide"[All Fields]) OR "brain natriuretic peptide"[All Fields]) OR "N-terminal proB-type natriuretic peptide"[All Fields]) OR "pro-brain natriuretic peptide"[All Fields]) OR "Type B natriuretic peptide"[All Fields]) OR "N-terminal pro-brain natriuretic peptide"[All Fields]). The specific search strategy for EMBASE was: (('lung embolism'/exp OR 'lung embolism') OR ('pulmonary embolism'/exp OR 'pulmonary embolism')) AND (('amino terminal pro brain natriuretic peptide'/exp OR 'amino terminal pro brain natriuretic peptide')) OR (('brain natriuretic peptide'/exp OR 'brain natriuretic peptide') OR ('brain natriuretic peptide'/exp OR 'brain natriuretic peptide')) OR ('nt-probnp') OR ('bnp') OR ('n-terminal prob-type natriuretic peptide') OR ('n-terminal-probnp') OR ('pro-brain natriuretic peptide') OR (('b-type natriuretic peptide'/exp OR 'b-type natriuretic peptide') OR ('b-type natriuretic peptide'/exp OR 'b-type natriuretic peptide')) OR ('type b natriuretic peptide') OR (('n-terminal pro-brain natriuretic peptide'/exp OR 'n-terminal pro-brain natriuretic peptide'))).

We also searched for additional articles from the reference list of relevant papers obtained from the electronic search. In addition, the grey literature was explored by hand search of the conference abstracts of the American Heart Association, the American College of Cardiology, the European Society of Cardiology, the American Thoracic Society, the American College of Chest Physicians, the European Respiratory Society and the British Thoracic Society from January 1999 to February 2008.

7.4.2 Study Selection

Observational studies were included if they reported on patients with an objective diagnosis of APE, and if a 2×2 table could be constructed based on BNP or NT-proBNP results and at least one of four outcomes: all cause mortality, APE-related mortality, serious adverse events, and/or right ventricular dysfunction. All cause mortality was considered as the primary outcome. Serious adverse events were defined as the composite of death and any of the following: shock, need for thrombolysis, need for catheter fragmentation, need for surgical embolectomy, endotracheal intubation, catecholamine infusion for sustained hypotension, cardiopulmonary resuscitation, or recurrent pulmonary embolism.

Two reviewers (JCL, SP) independently applied these criteria to the titles and abstracts of all citations obtained. When there was any possibility that it might be relevant, the paper was retrieved and independently assessed by the same reviewers for a final decision about its inclusion into the meta-analysis. Throughout this process, the reviewers were blinded to authors' names, journal and year of publication of the papers. Those published in languages other than English and French were translated in French. When we identified studies that had been reported

in multiple papers, we limited our analysis to the largest cohort, unless the necessary data had appeared only in another paper. Any disagreement was resolved by consensus. We kept a log of reasons for rejection of citations identified from the searches. The agreement between the two primary reviewers was measured using the quadratic weighted Kappa statistic.¹⁴⁹

We determined *a priori* that the effect of publication bias should be minor if the plot of the magnitude of risk in each study (i.e., odds ratio [OR]) versus its precision estimate (i.e., standard error of OR) showed a rough, symmetric funnel shape.¹⁵⁰ Also, we formally tested the presence of publication bias using the standard error- and the study size-based funnel plot and related asymmetry tests.¹⁴²

7.4.3 Assessment of methodological quality

We evaluated the methodological quality of the selected studies by systematically considering three important sources of bias in observational studies.¹⁵¹ We noted whether (1) the study included consecutive patients (*selection bias*); (2) the professionals who influenced the outcomes (e.g., need of thrombolysis) were blinded to the natriuretic peptide result at study entry (*information bias*); and (3) comorbidities susceptible to influence BNP or NT-proBNP levels and accuracy (e.g. renal failure or chronic heart failure) were included (*confounding bias*). Each of these three criteria was evaluated separately.

7.4.4 Information extraction

In addition to the data related to natriuretic peptides alone, the same reviewers independently noted the results when cardiac troponin levels were measured in conjunction with natriuretic peptides. Therefore, our meta-analysis differed from that of Becattini et al.⁸⁵ who studied the value of cardiac troponins alone in APE. The abstracted information for each study included: (1) patients'

characteristics (number of patients, mean age, gender distribution, methods for diagnosis of pulmonary embolism, hemodynamic status at study entry, length of follow-up); (2) test methods (assay, manufacturer, diagnostic threshold, time between admission and measurement); and (3) number of patients with or without the outcome of interest among those with positive or negative BNP, NT-proBNP and troponin when available. In case of missing data, we contacted the authors for additional information.

7.4.5 Meta-analysis

In the main analysis, we considered increased natriuretic peptide as a risk factor for adverse outcome. Accordingly, for each study, we constructed 2×2 tables for each outcomes at a given natriuretic peptide threshold level. All-cause mortality and APE-related mortality were considered separately. We also performed specific analyses of studies including only hemodynamically stable patients. When several thresholds were reported in the same studies, we selected the one that approached the most frequently used threshold across studies. The OR were weighted by the inverse of their variance and combined according to a random-effects model.¹⁵² Homogeneity was tested with Cochran's χ^2 and the I^2 tests. Statistically significant heterogeneity was considered present at $P < 0.10$ and $I^2 > 50\%$.¹³⁸

We also conducted a meta-analysis of the studies that assessed the combination of natriuretic peptides and troponins to predict adverse outcome in APE. In order to explore the added prognostic value of cardiac troponins over natriuretic peptides, patients with both positive natriuretic peptides and troponins were compared to those with positive natriuretic peptides and negative troponins.

We decided *a priori* to conduct subgroup analyses to identify sources of heterogeneity (if any) in the main analysis. We planned separate analyses for studies (1) that assessed BNP and NT-

proBNP assays, (2) that included patients with hemodynamical instability at study entry and (3) that limited their analysis to short term events (<6 weeks). Subgroup analyses were also conducted according to the criteria of methodological quality described above. The meta-analyses were performed with Review Manager (Version 4.2, The Cochrane Collaboration).

In secondary analyses, we considered the measurement of natriuretic peptides as a diagnostic test for right ventricular dysfunction. For each study, we constructed a receiver operating characteristics (ROC) curve from the true positive rate (sensitivity) and the false positive rate (1-specificity) at the reported threshold levels of natriuretic peptide. The ROC curves were then pooled with an additional random effect term.^{152, 153} We computed the area under the curve that indicated the probability that a random pair of patients will be correctly classified as to their disease state.¹⁵⁴ In addition, for each assay, we calculated the pooled sensitivity, specificity, and the corresponding likelihood ratios at the most frequently used threshold value.¹⁵³ All the secondary analyses were performed with R software 2.5.1 (www.r-project.org).

7.5 RESULTS

7.5.1 Literature search/agreement studies

Two hundred and twenty-two separate publications were retrieved (Figure 7). Both primary reviewers agreed to include 19 independent cohorts^{87, 118, 147, 155-170} that contributed to 23 separate studies^{87, 118, 145, 147, 155-173} (quadratic weighted Kappa: 0.79; 95% confidence interval [CI]: 0.43–1). Two studies assessed the value of BNP and NT-proBNP in the same cohort.^{163, 173} Three articles^{145, 171, 172} reported on the same patients as those included in larger studies¹⁵⁸⁻¹⁶⁰; these three articles were included only to perform specific analyses such as mortality in hemodynamically stable patients. Two other studies that were suspected of minimal overlap (<5% of patients) with each other that could not be confirmed by contact with the authors were

also included.^{87, 118} The reasons for exclusion appear in Figure 7. No indication of publication bias was found from the visual inspection of the funnel plot (Figure 8) and from the standard error- and the study size-based funnel plot and related asymmetry tests (both p values=0.11).

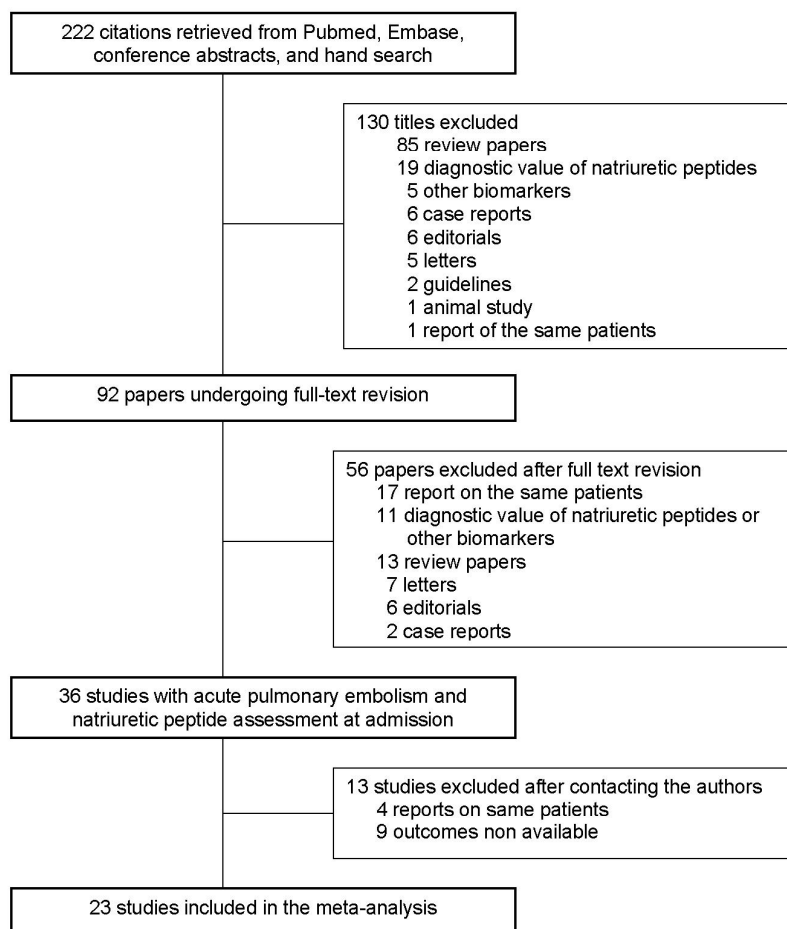


Figure 7 – Flow diagram for study selection

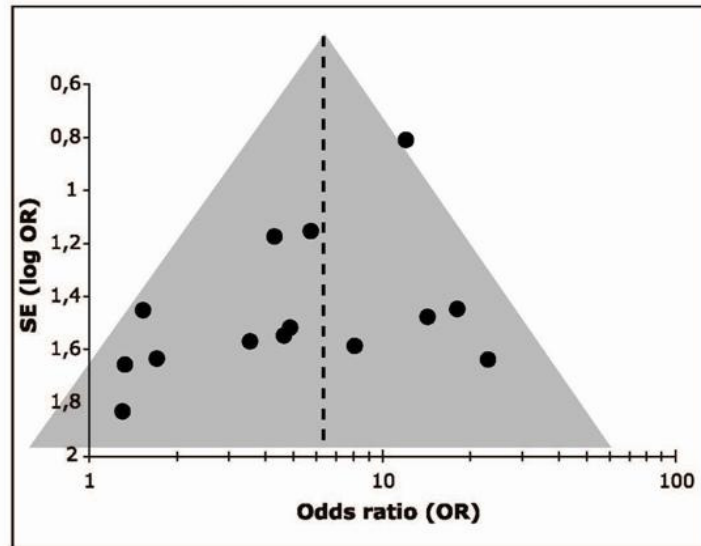


Figure 8 – Study of publication bias: funnel plot for the primary outcome of the meta-analysis (all-cause mortality). OR indicates odds ratio; SE (log OR) standard error of log OR. The studies with no events^{157,169} could not be represented.

7.5.2 Selected studies (Table 8)

Six studies assessed the combination of natriuretic peptides and troponins to predict adverse outcome.^{145, 155, 159, 166, 170, 171} Six studies included hemodynamically stable patients only.^{145, 157, 158, 161, 166, 171} Length of follow-up ranged from hospital discharge to 365 days following admission to hospital. Right ventricular dysfunction was defined as right ventricular hypokinesis of the free wall in 3 studies,^{155, 163, 173} severity of tricuspid regurgitation in one study,¹⁵⁶ right ventricular

dilatation in one study,¹⁶⁹ and by a composite criteria in 10 studies all including increased RV/LV end-diastolic diameter ratio.^{87, 118, 147, 157, 160-162, 164, 166, 170}

Author [Ref]	Patients, n	Age, SD	Male, %	Proportion of hemodynamically unstable patients	Study Outcome	Follow-Up (days)	% of all-cause mortality / thrombolysis	RV assessment
Mazière ¹⁵⁹	60	72 ±15	40	NA	AC mortality, A + admission into intensive care unit	In hospital	5% / NA	–
Kostrubiec ¹⁶⁰	113	63 ±18	35	9%	AC mortality	30	15% / 10%	RVEDD/LVEDD >0.6 with RV hypokinesia or TVPG > 30 mmHg with PAT <80 ms
Tulevski ¹⁷¹	28	53 ±18	43	0%	AC and APE mortality	90	7% / NA	–
Kiely ¹⁶⁸	17	63 ±17	37	NA	AC and APE related mortality	In hospital	18% / NA	–
Logeart ¹⁶⁶	67	64	60	0%	AC and APE mortality, E	In hospital	1% / 9%	≥2 criteria : RVEDD/LVEDD >0.7 or RV hypokinesia or RC-IVC or septal dyskinesia or TRJV >2.7 m.s ⁻¹

(Table 8 continued)

Author [Ref]	Patients, n	Age, SD	Male, %	Proportion of hemodynamically unstable patients	Study Outcome	Follow-Up (days)	% of all-cause mortality / thrombolysis	RV assessment
<i>(Table 8 continued)</i>								
Ray ¹⁷²	51	79 ±9	35	NA	AC and APE mortality, A + admission into intensive care unit	In hospital	6% / 0%	–
Pieralli ¹⁶¹	61	75 ±15	26	0%	AC and APE mortality, C	In hospital	7% / 10%	RVEDD >30 mm or RVEDD/LVEDD >1 or RV hypokinesia or septal dyskinesia or PAT <90 ms or RV-RA gradient >30 mmHg
Kostrubiec ¹⁴⁵	100	63 ±18	35	0%	AC and APE mortality, D + thrombolysis	40	15% / 7%	–
Kucher ¹⁶³	73	61 ±18	59	19%	AC and APE mortality, A	In hospital	7% / 14%	RV hypokinesia

(Table 8 continued)

Author [Ref]	Patients, n	Age, SD	Male, %	Proportion of hemodynamically unstable patients	Study Outcome	Follow-Up (days)	% of all-cause mortality / thrombolysis	RV assessment
<i>(Table 8 continued)</i>								
Binder ⁸⁷	124	60 ±18	40	7%	AC mortality, D + ischemic stroke or peripheral arterial embolism, major bleeding, recurrent APE	In hospital	6% / 10%	RVEDD >30 mm or RVEDD/LVEDD >1 or RC-IVC
Pascu ¹⁶²	40	53	55	10%	–	-	NA	RVEDD >30 mm RVEDD/LVEDD >1 or RV hypokinesis or TRJV >2.6 m.s ⁻¹ and RC - IVC
Kruger ¹⁴⁷	42	57	64	20%	AC and APE mortality	NA	5% / NA	RVEDD >30 mm or RVEDD/LVEDD >1 or RV hypokinesis or septal dyskinesis or TRJV >2.5 m.s ⁻¹

(Table 8 continued)

Author [Ref]	Patients, n	Age, SD	Male, %	Proportion of hemodynamically unstable patients	Study Outcome	Follow-Up (days)	% of all-cause mortality / thrombolysis	RV assessment
<i>(Table 8 continued)</i>								
Ten Wolde ¹⁵⁸	110	58 ±18	NA	0%	AC and APE mortality	90	6% / 0%	–
Kucher ¹⁷³	73	61 ±18	59	19%	A	In hospital	7% / 14%	RV hypokinesis
Yardan ¹⁶⁴	40	60 ±13	38	12.5%	–	–	NA	RVEDD/LVEDD >1 or RVEDD >30 mm or septal dyskinesia
Laiho ¹⁵⁷	51	72 ±15	40	0%	AC and APE mortality	In hospital	0% / 6%	RVEDD/LVEDD >0.9 or TRJV >2.8 m.s ⁻¹ or septal dyskinesia
Lankeit ¹¹⁸	123	68	42	11%	B	30	11% / NA	RC-ICV and RVEDD >30 mm or RVEDD/RLEDD >1
Lee ¹⁵⁶	34	NA	NA	41%	AC and APE mortality	365	6% / NA	TRJV

(Table 8 continued)

Author [Ref]	Patients, n	Age, SD	Male, %	Proportion of hemodynamically unstable patients	Study Outcome	Follow-Up (days)	% of all-cause mortality / thrombolysis	RV assessment
<i>(Table 8 continued)</i>								
Burazor ¹⁶⁵	20	59 ±12	60	NA	AC mortality	In hospital	15% / NA	–
Yetkin ¹⁶⁹	18	59 ±17	33	30%	AC and APE mortality	In hospital	0% / NA	RV dilatation
Enea ¹⁵⁵	26	68 ±14	31	46%	AC and APE mortality, A	In hospital	15% / 20%	RV hypokinesis
Sanchez ¹⁷⁰	102	66	64	11%	AC mortality, A	In hospital	4% / 7%	RVEDD/LVEDD >0.9
Meyer ¹⁶⁷	6	NA	NA	NA	AC and APE mortality	In hospital	17% / NA	–

SD, standard derivation; RV, right ventricular; APE mortality, acute pulmonary embolism related mortality; AC mortality, all-cause mortality; A, in hospital death, thrombolysis, cardiopulmonary resuscitation, mechanical ventilation, use of vasopressors, catheter fragmentation, surgical embolectomy; B, use of vasopressor, mechanical ventilation, cardiopulmonary resuscitation, APE-related death; C, in hospital death, cardiogenic shock, thrombolysis, catheter fragmentation; D, all-cause death, cardiopulmonary resuscitation, use of vasopressors; E, APE-related death, shock, thrombolysis, use of vasopressors; RV, right ventricular, RVEDD/LVEDD, right to left end-diastolic diameter ratio; TRJV, tricuspid regurgitation jet velocity; TVPG, tricuspid valve pressure gradient; PAT, pulmonary arterial flow acceleration; RC–ICV reduced collapse of inferior vena cava; NA, not available; – not applicable; Values are mean ± SD when appropriate.

TABLE 8 – Characteristics of included studies

7.5.3 Assessment of methodological quality (Table 9)

All 23 studies included consecutive patients with APE and none reported any patients lost to follow-up. The physicians who influenced the outcomes and the echographers were blinded to the biomarker results in 10^{87, 118, 145, 157, 160, 161, 166, 169, 170, 172} and 13^{87, 118, 147, 155-157, 160-162, 164, 166, 169, 170} studies, respectively. Patients with comorbidities susceptible to influence natriuretic peptides levels were excluded in 10 studies^{147, 155, 156, 158, 161, 162, 164, 166, 169, 171}. In one study, no data regarding the methodology used was available.¹⁶⁵

7.5.4 Natriuretic peptide and troponine assays (Table 10)

The value of BNP and NT-proBNP was assessed in 15^{147, 155, 156, 158, 161-166, 168-172} and 8 studies^{87, 118, 145, 157, 159, 160, 167, 173}, respectively. In all studies, the biomarkers were measured at patient admission. For the BNP studies, the authors used 4 different assays, whereas only one NT-proBNP assay was used. Threshold levels defining positive and negative results were determined *a priori* in 5 studies^{118, 157, 159, 162, 163} and *a posteriori* in 18 studies mainly by ROC analysis. For the seven studies that reported the results according to multiple threshold levels,^{158, 160-163, 166, 172} the following range of thresholds were chosen to facilitate between-study comparisons: BNP: 80-100 ng/ml for the Biosite Diagnostics' assay and 35-75 ng/ml for the Shionogi's assay; NT-proBNP: 600-1000 ng/ml for the Roche's assay. Troponins I^{155, 159, 166, 170} and T^{145, 171} were assessed by 4 and 2 studies, respectively. Three different assays were utilised with different thresholds ranging from 0.01 to 0.1 µg/l. The test methods for troponins or BNP were not available in two studies.^{165, 171}

Author (Ref)	Study Quality			
	Series	Blinding		Exclusion of CRF or CHF*
		Physician	Echo	
Mazière ¹⁵⁹	Consecutive	No	–	No
Kostrubiec ¹⁶⁰	Consecutive	Yes	Yes	No
Tulevski ¹⁷¹	Consecutive	No	–	Yes
Kiely ¹⁶⁸	Consecutive	No	–	No
Logeart ¹⁶⁶	Consecutive	Yes	Yes	Yes
Ray ¹⁷²	Consecutive	Yes	-	No
Pieralli ¹⁶¹	Consecutive	Yes	Yes	Yes
Kostrubiec ¹⁴⁵	Consecutive	Yes	-	No
Binder ⁸⁷	Consecutive	Yes	Yes	No
Pascu ¹⁶²	Consecutive	–	Yes	Yes
Kruger ¹⁴⁷	Consecutive	No	Yes	Yes
Kucher ¹⁶³	Consecutive	No	No	No
Ten Wolde ¹⁵⁸	Consecutive	No	-	Yes
Kucher ¹⁷³	Consecutive	No	No	No
Yardan ¹⁶⁴	Consecutive	–	Yes	Yes
Laiho ¹⁵⁷	Consecutive	Yes	Yes	No
Lankeit ¹¹⁸	Consecutive	Yes	Yes	No
Lee ¹⁵⁶	Consecutive	No	Yes	Yes
Burazor ¹⁶⁵	Consecutive	NA	NA	NA
Yetkin ¹⁶⁹	Consecutive	Yes	Yes	Yes
Enea ¹⁵⁵	Consecutive	–	Yes	Yes
Sanchez ¹⁷⁰	Consecutive	Yes	Yes	No
Meyer ¹⁶⁷	Consecutive	No	–	No

* chronic renal failure and chronic heart failure.

TABLE 9 – Validity assessment of included studies

Study reference	Natriuretic peptide				Troponin			
	Type	Assay	Threshold (pg/mL)	Choice of threshold	Type	Assay	Threshold (µg/L)	Choice of threshold
Mazière ¹⁵⁹	NT-proBNP	ECLIA, Roche	1000	Prosp	I	Opus, DateBehring	0.02	Prosp
Kostrubiec ¹⁶⁰	NT-proBNP	ECLIA, Roche	600	ROC	–	–	–	–
Tulevski ¹⁷¹	BNP	Shionoria, RIA, Shionogi	35	NA	T	NA	0.01	NA
Kiely ¹⁶⁸	BNP	Peninsula laboratories	100	NA	–	–	–	–
Logeart ¹⁶⁶	BNP	Triage, FIA Biosite	100	ROC	I	Access, Beckman Coulter	0.06	Prosp
Ray ¹⁷²	BNP	Triage, FIA, Biosite	100	ROC	–	–	–	–
Pieralli ¹⁶¹	BNP	Triage, FIA, Biosite	89	Tertile	–	–	–	–
Kostrubiec ¹⁴⁵	NT-proBNP	ECLIA, Roche	600	ROC	T	ECLIA, Roche	0.01	ROC
Binder ⁸⁷	NT-proBNP	ECLIA, Roche	1000	ROC	–	–	–	–

(Table 10 continued)

Study reference	Natriuretic peptide				Troponin			
	Type	Assay	Threshold (pg/mL)	Choice of threshold	Type	Assay	Threshold (µg/L)	Choice of threshold
<i>(Table 10 continued)</i>								
Pascu ¹⁶²	BNP	Triage, FIA, Biosite	90	Prosp	–	–	–	–
Kruger ¹⁴⁷	BNP	Triage, FIA, Biosite	90	ROC	–	–	–	–
Kucher ¹⁶³	BNP	Triage, FIA, Biosite	90	Prosp	–	–	–	–
Ten Wolde ¹⁵⁸	BNP	Shionoria, RIA, Shionogi	75	Tertiles	–	–	–	–
Kucher ¹⁷³	NT-proBNP	ECLIA, Roche	500	ROC	–	–	–	–
Yardan ¹⁶⁴	BNP	Triage, FIA Biosite	90	ROC	–	–	–	–
Laiho ¹⁵⁷	NT-proBNP	ECLIA, Roche	Age and sex specific values*	Prosp	–	–	–	–
Lankeit ¹¹⁸	NT-proBNP	ECLIA, Roche	1000	Prosp	–	–	–	–
Lee ¹⁵⁶	BNP	Triage, FIA, Biosite	377.5	ROC	–	–	–	–
Burazor ¹⁶⁵	BNP	NA	NA	NA	–	–	–	–

(Table 10 continued)

Study reference	Natriuretic peptide				Troponin			
	Type	Assay	Threshold (pg/mL)	Choice of threshold	Type	Assay	Threshold (µg/L)	Choice of threshold
<i>(Table 10 continued)</i>								
Yetkin ¹⁶⁹	BNP	Triage, FIA, Biosite	90	Retro	–	–	–	–
Enea ¹⁵⁵	BNP	Abott Diagnostic	90	Retro	I	Opus, DateBehring	0.1	Prosp
Sanchez ¹⁷⁰	BNP	Triage, FIA, Biosite	150	ROC	I	Opus, DateBehring	0.09	ROC
Meyer ¹⁶⁷	NT-proBNP	ECLIA, Roche	1000	Retro	–	–	–	–

ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay; RIA, radioimmunoassay; FIA, fluorescence immunoassay; IA, immunoassay; ROC, receiver operating characteristics; Prosp, prospectively setting ; Retro, retrospectively setting; –, not applicable; NA, not available; * female <50 years, <153 pg/mL; female ≥50 years, <334 pg/mL; male <50 years, <88 pg/mL; male ≥50 years, <227 pg/mL

TABLE 10 – Characteristics of natriuretic peptide and troponin assays

7.5.5 Meta-analysis

7.5.5.1 Natriuretic peptides in APE prognosis (Table 11): Overall, 52% (587/1127) of patients with APE had elevated natriuretic peptides. Elevated natriuretic peptides were associated with increased risk for all-cause mortality (Figure 9), APE-related mortality, and serious adverse events (Figures 10 and 11). The prognostic significance of elevated natriuretic peptides was similar in studies that only included hemodynamically stable patients for all-cause mortality (OR: 8.2; CI 2.5–26.4), APE-related mortality (OR: 6.6; CI 1.7–25.6), and serious adverse events (OR: 15.6; CI 3.0–81.9). We found homogeneity across studies in the meta-analyses for these outcomes. Accordingly, we did not proceed with further subgroup analyses.

Outcome	Number of studies	Reference s	Proportion of events (95% CI)	Pooled OR	95% CI	Homogeneity	
						p value	I ² (%)
All-cause mortality	16	87, 147, 155-161, 163, 165-170	(+): 62/491, 12.6% (9.6 – 15.5) (-): 5/433, 1.1% (0.1 – 2.1)	6.2	3.0 – 12.7	0.96	0.0
APE-related mortality	14	145, 147, 155-158, 161, 163, 165-169, 172	(+): 40/378, 10.6% (7.9 – 14.1) (-): 3/298, 1.0% (0.3 – 2.9)	5.0	2.2 – 11.5	0.97	0.0
Serious adverse events	9	87, 118, 145, 155, 159, 161, 163, 166, 170	(+): 115/416, 27.6% (23.4 – 32.0) (-): 17/319, 5.3% (2.8 – 7.7)	6.7	3.9 – 11.6	0.83	0.0
Right ventricular dysfunction	14	87, 118, 147, 155-157, 160-164, 166, 169, 170	(+): 352/ 487, 72.3% (68.3 – 76.3) (-): 71/412, 17.2% (13.6 – 20.9)	24.2	11.4 – 51.3	0.001	61.1

OR, odds ratio; CI, confidence interval; APE, acute pulmonary embolism; (+) indicates the proportion of patients with the outcome of interest among those with positive natriuretic peptides; (-) indicates the proportion of patients with the outcome of interest among those with negative natriuretic peptides.

Table 11 – Natriuretic peptides in APE prognosis: primary results of the meta-analysis

Outcome: All-cause mortality

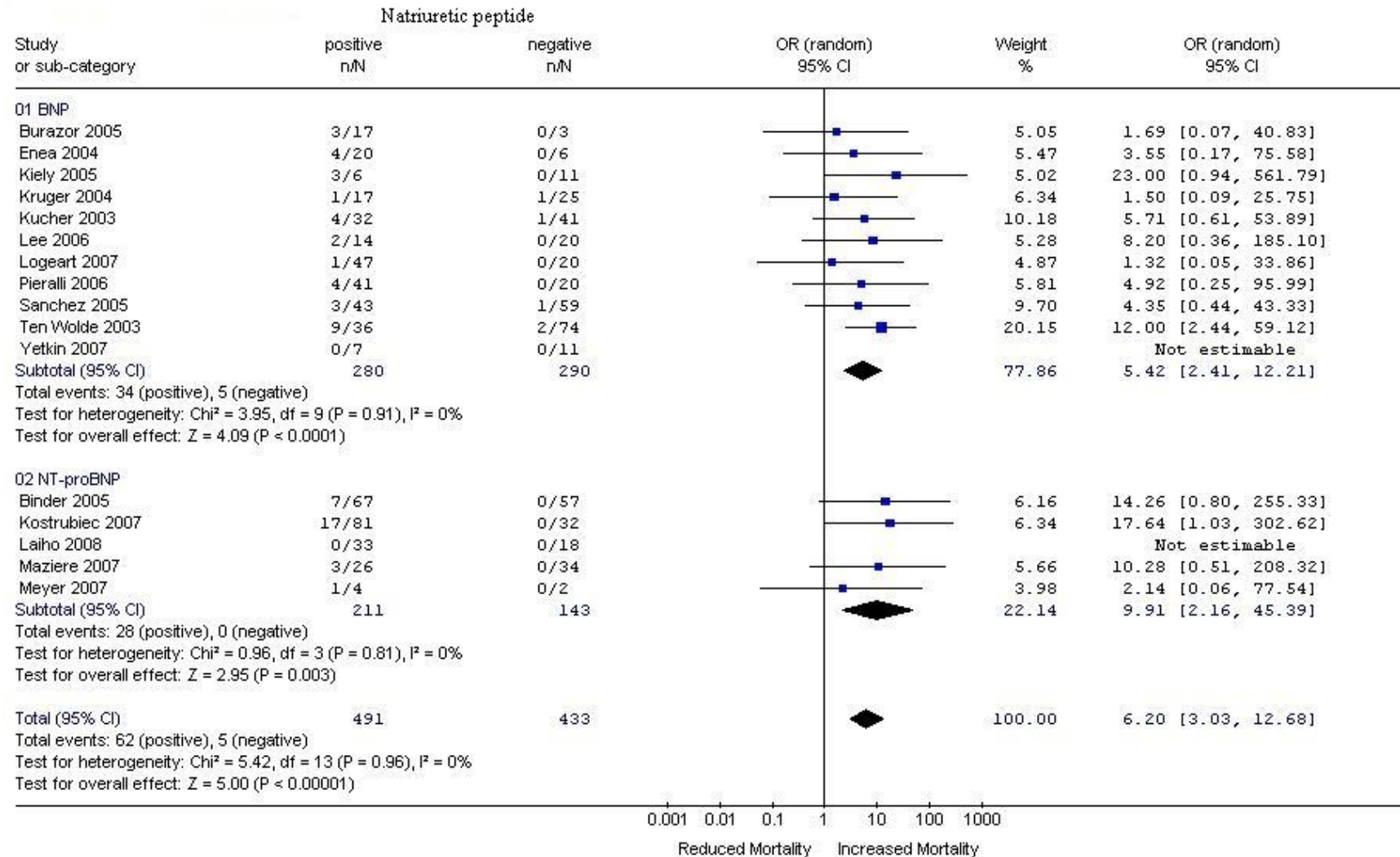


Figure 9 – BNP and NT-proBNP to predict all-cause mortality in acute pulmonary embolism: meta-view

Outcome: APE-related mortality

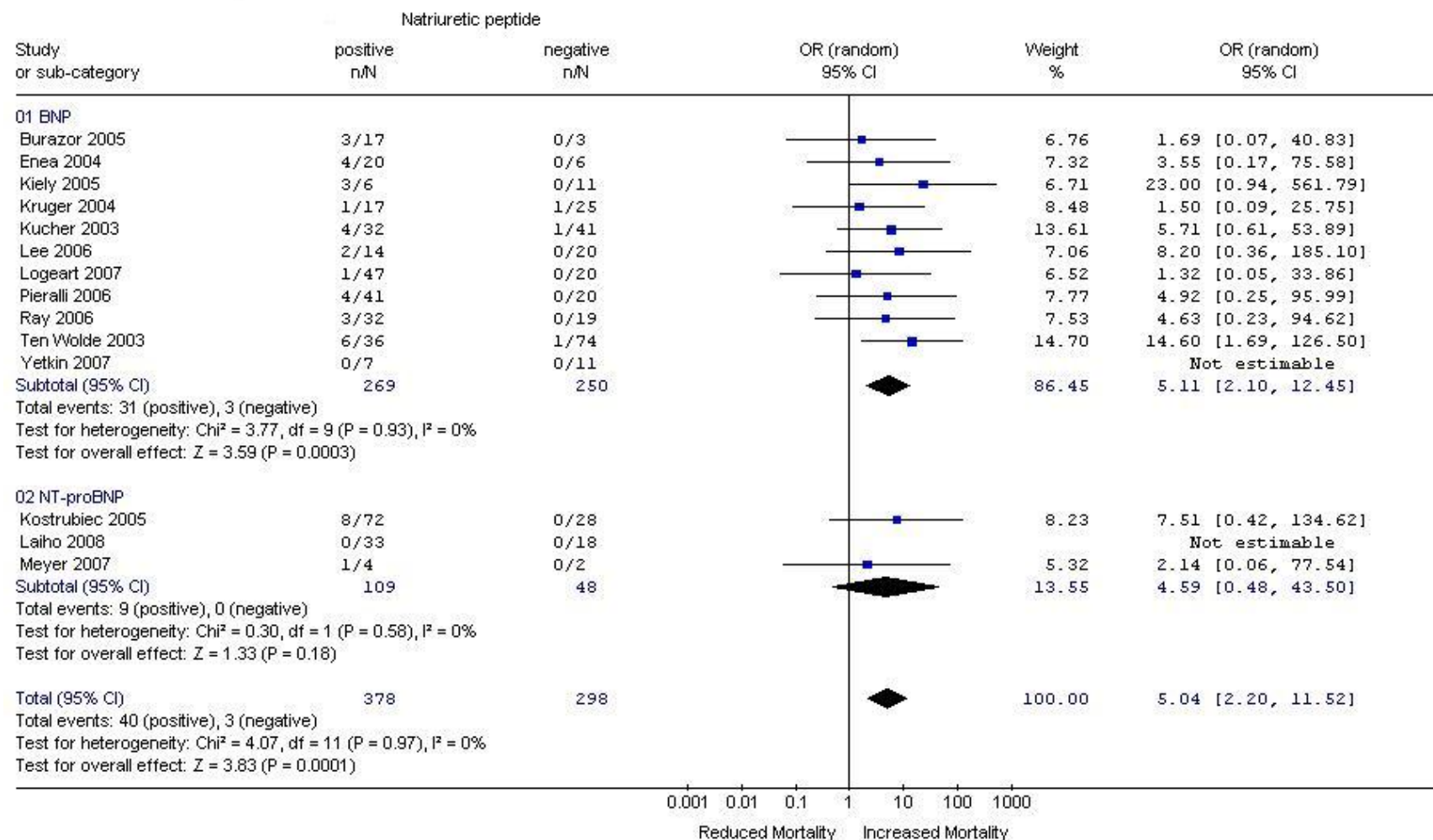


Figure 10 – BNP and NT-proBNP to predict acute pulmonary embolism-related mortality: meta-view

Outcome: Serious Adverse Events (SAE)

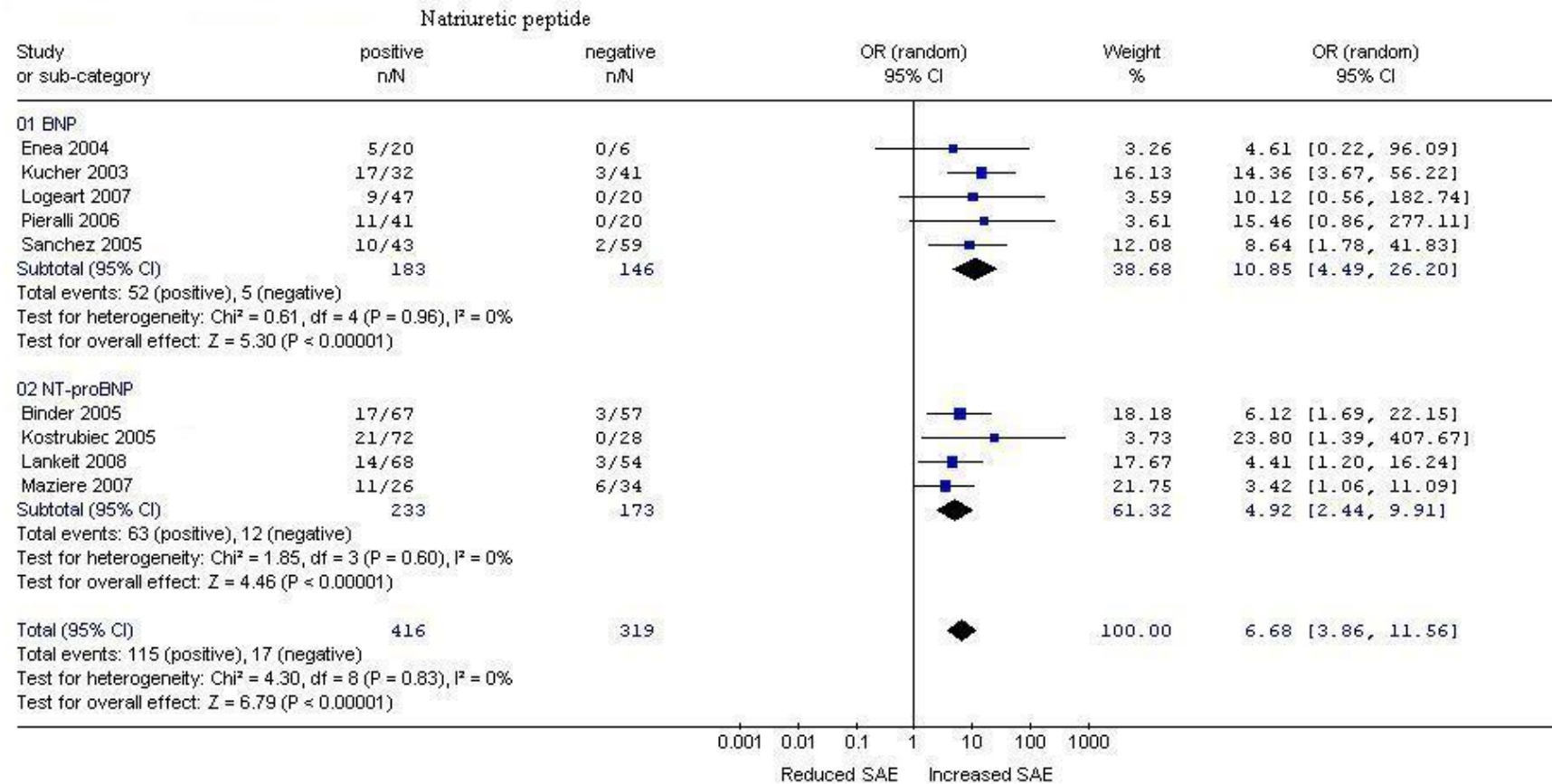


Figure 11 – BNP and NT-proBNP to predict serious adverse events in acute pulmonary embolism: meta-view

7.5.5.2 *Cardiac troponins in addition to natriuretic peptides in APE prognosis:* Among natriuretic peptide-positive patients, 46% (103/222) had also positive troponin values. Only 4% (14/383) of patients were positive for troponins and negative for natriuretic peptides. Among natriuretic peptide-positive patients, elevated troponins were associated with further increase in risk for all-cause mortality, APE-related mortality and serious adverse events (Table 12). Results were still significant in hemodynamically stable patients with homogeneity across studies for all-cause mortality (OR 6.9; CI 2.3–20.7),^{145, 166, 171} APE-related mortality (OR 8.4; CI 2.1–33.4),^{145, 166, 171} but not for serious adverse events (OR 15.5; CI 0.8–284.7).¹⁶⁶ The rate of all-cause mortality, APE-related mortality and serious adverse events in natriuretic- and troponin-negative patients were 0.2% (1/443), 0% (0/341) and 1.6% (7/443), respectively.

Outcome	Number of studies	References	Proportion of events (95% CI)	Pooled OR	95% CI	Homogeneity	
						p value	I ² (%)
All-cause mortality	6	145, 155, 159, 166, 170, 171	(+): 37/97, 38.1% (28.4 – 47.9) (-): 7/119, 5.9% (1.7 – 10.1)	8.0	3.0 – 21.4	0.72	0.0
APE-related mortality	4	145, 155, 166, 171	(+): 13/74, 17.6% (8.8 – 26.3) (-): 2/79, 2.5% (0.0 – 5.9)	8.6	2.2 – 34.1	0.57	0.0
Serious adverse outcome	4	155, 159, 166, 170	(+): 27/79, 34.2% (23.7 – 44.7) (-): 8/49, 16.3% (5.8 – 26.8)	13.3	2.4 – 74.2	0.83	0.0
Right ventricular dysfunction	2	155, 166	(+): 44/50, 88.0% (78.9 – 97.1) (-): 12/17, 70.6% (50.8 – 90.3)	1.67	0.4 – 6.6	NA	NA

OR, odds ratio; CI, confidence interval; APE, acute pulmonary embolism; NA, not applicable; (+) indicates the proportion of patients with the outcome of interest among those with both positive troponins and natriuretic peptides; (-) indicates the proportion of patients with the outcome of interest among those with negative troponins and positive natriuretic peptides.

Table 12 – Increased cardiac troponins in patients with positive natriuretic peptides: results of the meta-analysis

7.5.5.3 *Natriuretic peptide for the diagnosis of right ventricular dysfunction*: 899 patients with right ventricular dysfunction assessment contributed to the analysis. The overall prevalence of right ventricular dysfunction was 41% (CI 37–44%). The interpretation of the risk of right ventricular dysfunction with increased natriuretic peptide level was limited by our finding of significant heterogeneity among the 14 studies that contributed to this meta-analysis (Table 11 and figure 12). None of the subgroup analyses that we planned *a priori* satisfactorily explained this heterogeneity (Table 13).

The summary ROC curve is presented in Figure 13. For BNP, the area under the curve was 0.92 (CI 0.88–0.94). Due to the paucity of studies, we could not compute a reliable area under the curve for NT-proBNP. Nevertheless, visual inspection of Figure 13 suggested that BNP was more accurate than NT-proBNP in the diagnosis of right ventricular dysfunction. This was substantiated by the pooled sensitivities and specificities. For the BNP Triage Biosite assay, pooled sensitivity and specificity at the threshold of 90 ng/mL were 96% (CI: 93–99) and 91% (CI: 86–96) respectively ($P_{\text{homogeneity}}=0.73$, $I^2=0\%$), which correspond to positive and negative likelihood ratios of 10.7 and 0.04, respectively. For the NT-proBNP Roche assay, pooled sensitivity and specificity at a threshold of 1000 ng/mL were 82% (76–88) and 59% (CI 52–66) respectively, with homogeneity among studies ($P_{\text{homogeneity}}=0.25$, $I^2=27\%$), which correspond to positive and negative likelihood ratios of 2.0 and 0.31, respectively.

Outcome: Right Ventricular Dysfunction (RVD)

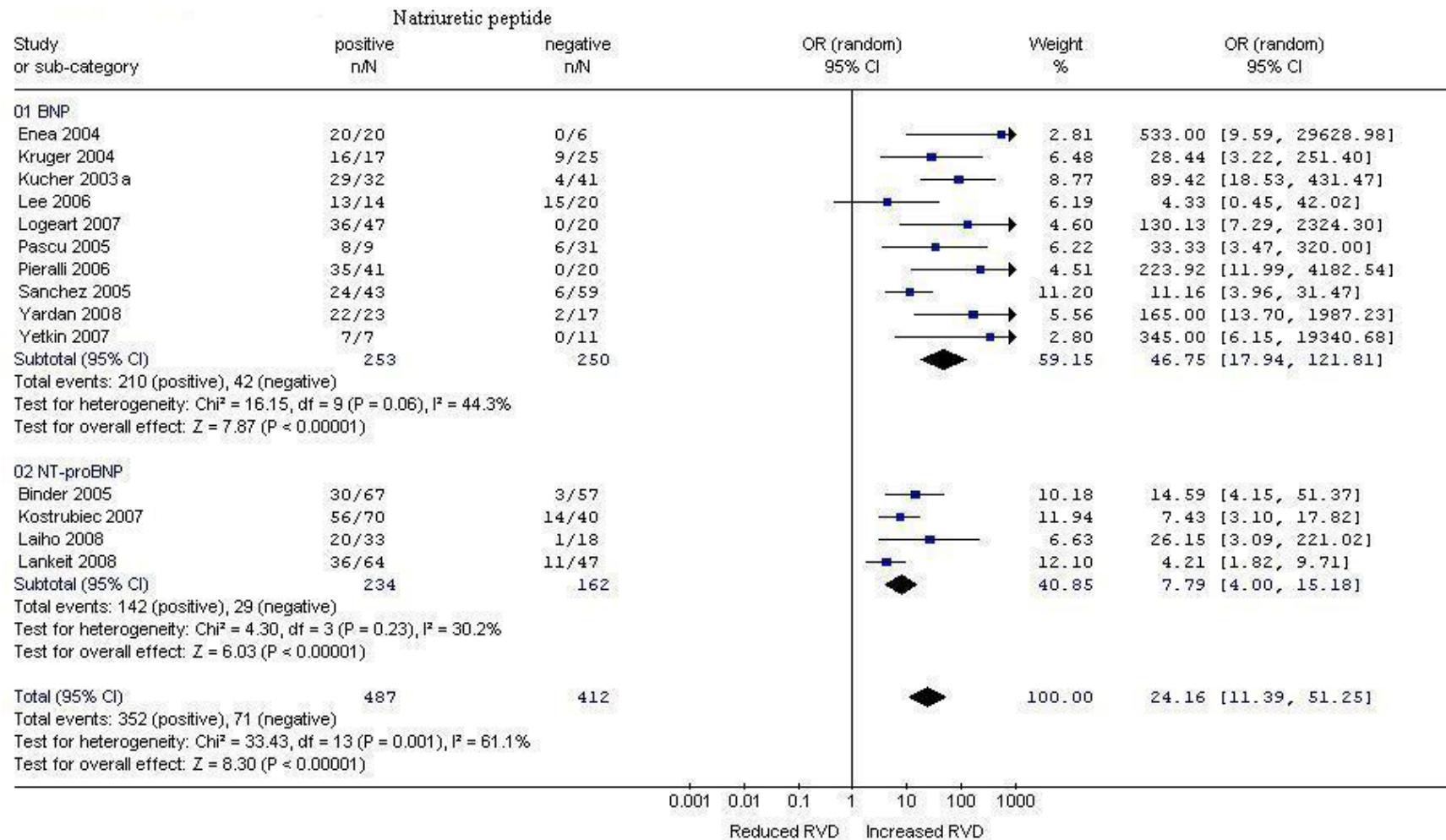


Figure 12 – BNP and NT-proBNP to predict right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: meta-view

	Number of studies	Reference to the studies	Prevalence (95% CI) of patients with outcome / total	Pooled OR	95% CI	Homogeneity	
						p value	I ² (%)
Subgroup 1							
Inclusion of hemodynamically unstable patient	11	87, 118, 145, 147, 155, 156, 162-164, 169, 170	(+): 261/366, 71.3% (66.7 – 75.9) (-): 70/354, 19.8% (15.7 – 23.9)	18.9	8.6 – 41.6	0.004	61.8
Exclusion of hemodynamically unstable patient	3	157, 161, 166	(+): 91/121, 75.2% (67.5 – 82.9) (-): 1/58, 17.2% (7.4 – 27.0)	69.1	15.7 – 303.6	0.45	0
Subgroup 2*							
BNP	10	147, 155, 156, 161-164, 166, 169, 170	(+): 210/253, 83.0% (78.4 – 87.6) (-): 42/250, 16.8% (12.1 – 21.4)	46.8	17.9 – 121.8	0.06	44.3
NT-proBNP	5	87, 118, 157, 160, 173	(+): 174/276, 63.0% (57.3 – 68.7) (-): 30/193, 15.5% (10.4 – 20.6)	11.6	4.7 – 28.6	0.04	60.1

(Table 13 continued)

	Number of studies	Reference to the studies	Prevalence (95% CI) of patients with outcome / total	Pooled OR	95% CI	Homogeneity	
						p value	I ² (%)
(Table 13 continued)							
Subgroup 3							
Echographers blinded	13	87, 118, 147, 155-157, 160-162, 164, 166, 169, 170	(+): 352/487, 72.3% (68.3 – 76.3) (-): 71/412, 17.2% (13.6 – 20.8)	24.2	11.4 – 51.3	0.001	61.1
Echographers not blinded	1	163	(+): 28/32, 87.5% (75.9 – 99.1) (-): 4/41, 9.8% (0.5 – 19.0)	89.4	13.0 – 57.7	NA	NA
Subgroup 4							
Exclusion of comorbidities	8	147, 155, 156, 161, 162, 164, 166, 169	(+): 157/178, 88.2% (83.4 – 93.0) (-): 32/150, 21.3% (14.9 – 27.7)	59.5	19.6 – 180.7	0.23	25.1
Inclusion of comorbidities	6	87, 118, 157, 160, 163, 170	(+): 195/309, 63.1% (57.7 – 68.5) (-): 39/262, 14.9% (10.6 – 19.2)	12.3	5.7 – 26.9	0.02	62.2

*Subgroup 2 shows 15 studies because two studies assessed the value of BNP and NT-proBNP in the same cohort^{163,173}

NA, not applicable, CI, confidence interval; (+) indicates the proportion of patients with the outcome of interest among those with positive natriuretic peptides; (-) indicates the proportion of patients with the outcome of interest among those with negative natriuretic peptides.

TABLE 13. - Subgroup analyses for right ventricular dysfunction

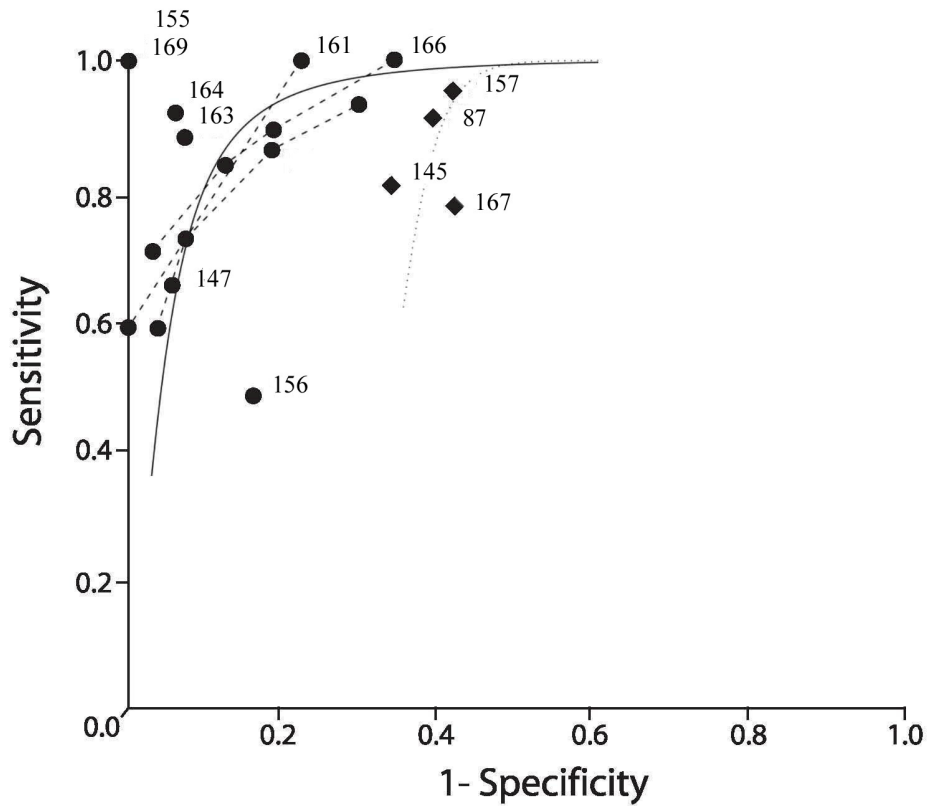


Figure 13 – Estimation of natriuretic peptide accuracy by ROC curves BNP studies and ROC curve was represented by triangles and solid line, NT-proBNP studie and ROC curve by dotted line and circles.

7.6 DISCUSSION

Our meta-analysis indicated that elevated B-type natriuretic peptide levels are associated with increased risk of mortality, serious adverse events and right ventricular dysfunction in APE. In most analyses, the results were consistent across studies regardless of the patient's hemodynamic status at admission and the presence of medical conditions susceptible to influence

natriuretic peptide levels such as chronic heart failure and renal failure. Among patients with elevated natriuretic peptide levels, elevated troponins were also documented as an independent prognostic marker of morbidity and mortality in APE. Conversely, patients with negative natriuretic peptides and troponins were at very low risk of complications.

In the meta-analysis, BNP appeared to be more accurate than NT-proBNP to detect right ventricular dysfunction. Similar results were recently reported by others in a meta-analysis for the diagnosis of heart failure.¹⁷⁴ Several physiopathologic processes may explain higher BNP accuracy, including the fact that NT-proBNP assay is more significantly affected by glomerular filtration rate.¹⁴⁶ Another potential explanation is the absence of consensus for right ventricular dysfunction definition,⁴⁰ which differed among the studies included in the analysis.

In the subgroup analysis of studies that excluded patients with comorbidities susceptible to influence natriuretic peptide levels and accuracy, increased natriuretic peptides tended to better predict right ventricular dysfunction when compared to studies that included patients with these comorbidities (Table 13). Although this difference did not reach statistical significance, we interpret it as a consequence of the confounding effect of renal and congestive heart failure. Notwithstanding this confounding effect, natriuretic peptides remained similarly accurate in predicting mortality and serious adverse events among patients with these conditions. The inclusion of patients with these comorbidities better reflects current clinical practice and enhances the external validity of the results.

The relation between natriuretic peptide level and prognosis in APE has been recently explored in four other systematic reviews.^{70, 107, 108, 175} They differed from ours in several important methodological aspects. Their literature search was limited to the published literature, and two considered only the English literature.^{107, 175} As a consequence, we included a larger number of studies by also searching the grey literature and contacting the authors when data were

missing to complete the analysis.^{155-157, 165, 167, 169, 170} A more important difference is that the authors inadvertently included the results of studies from totally or partially duplicated cohorts,^{87, 111, 145, 159, 163, 171-173, 176, 177} corresponding to a significant proportion of their total sample size (17% to 28%).

We acknowledge limitations to our systematic review that are inherent to the available data. First, the thresholds for natriuretic peptide positivity often differed across studies. In the main analysis, this precluded our computing of pooled sensitivities and specificities at given thresholds. We therefore limited the meta-analyses to the pooling of OR. Only full access to individual data could have resolved this problem. Second, OR provided by this meta-analysis are unadjusted for other risk factors of adverse events in APE, with the exception of impaired hemodynamic status. Third, causes of deaths were not adjudicated in most studies. This situation may have influenced the rate of APE-related deaths. Finally, despite all authors were contacted when data were missing to complete our analysis, we estimated that 615 additional patients from published articles or meeting abstracts could not be included in the present analysis.

The results of our meta-analysis have important clinical implications in the management of APE. While massive APE is undoubtedly associated with poor prognosis and mandates aggressive therapeutic approach, the role of such therapies in submassive APE remains controversial.^{35, 40} Increases in natriuretic peptide levels at admission clearly identify a subgroup of patients at higher risk of APE-related death, whatever their hemodynamic status. Patients with increase in both natriuretic peptides and troponins are at particularly higher risk of adverse outcomes. Also, natriuretic peptides appear to be especially helpful in identifying low-risk patients, given their very low positive rate among those with poor outcome (Table 11). Nevertheless, large-scale prospective randomized controlled trials are clearly necessary to define the precise role of cardiac biomarkers and the optimal cut-off values to select patients with APE

who may benefit from thrombolysis or outpatient treatment.⁶

7.7 ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ms. Jocelyne Bellemare, medical librarian, for her precious assistance in the literatures searches. We also thank Dr. Yunseong Kim, Dr. Marco Piciche and Dr. Eric Fréchette for their translation of articles. We are indebted to Dr. Iolenda Enea, Dr. Mia Laiho, Dr. Brigitte Meyer, Dr. Olivier Sanchez, Dr. Piotr Pruszczyk and Dr. Maciej Kostrubiec, Dr. Filippo Pieralli, Dr. Ozkan Yetkin, Dr. Damien Logeart and Dr. Patrick Ray and for their unpublished data included in this article. The authors also thank Sylvie Martin MSc for her technical support.

FUNDING

A scholarship fund was provided by the « Ministère français de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche » that was not otherwise involved in this study.

COPYRIGHT

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a world wide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its Licensees to permit this article (if accepted) to be published in THORAX editions and any other BMJPG Ltd products to exploit all subsidiary rights, as set out in our licence (<http://thorax.bmj.com/ifora/licence.pdf>).

8. Conclusion

Ce travail a le mérite de préciser la place des biomarqueurs dans la prise en charge de l'EPA. La méthodologie employée, au-delà du respect des recommandations pour les méta-analyses d'études observationnelles, s'est attachée à éviter les biais de publication par une recherche bibliographique extensive et le contact systématique des équipes de recherche quant à une duplication de patients. La combinaison du dosage des peptides natriurétiques et des troponines à la prise en charge conduit à la distinction de trois groupes de patients au pronostic différent. Les patients avec les deux biomarqueurs positifs ont un sur-risque de mortalité possiblement du même ordre que les patients en état de choc hémodynamique. Les patients positifs pour les peptides natriurétiques sans stigmates de nécrose myocardique ont un risque intermédiaire. Les patients sans élévation des deux biomarqueurs présentent une probabilité d'évènements défavorables extrêmement faibles compatibles avec un traitement ambulatoire. Enfin, les BNP paraissent supérieures aux NT-proBNP pour le diagnostic d'une dysfonction ventriculaire droite échographique secondaire à l'EPA.

Cependant, les conclusions de notre étude sont soumises aux limitations des méta-analyses d'études de petite taille. Il n'est pas rare qu'une publication de plus grandes tailles vienne contredire les conclusions de la méta-analyse, notamment par l'intermédiaire du biais de publication.¹⁴² Les conclusions de cette étude constitue donc plus des hypothèses de recherche pour des études prospectives que des preuves permettant à elles seules de modifier fondamentalement la prise en charge thérapeutique de l'EPA dans le cadre de l'urgence. Quatre problématiques posées par notre méta-analyse mériteraient des études dédiées à leurs résolutions. La première est de déterminer l'efficacité de la thrombolyse chez les patients présentant une double élévation des troponines et des peptides natriurétiques en l'absence de choc

hémodynamique. La deuxième est de déterminer le type de peptides natriurétiques (NT-proBNP ou BNP) le plus informatif dans la stratification du risque dans l'EPA. La troisième est de permettre de sélectionner le sous-groupe de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement ambulatoire. Le dernier est la validation prospective des seuils optimaux des biomarqueurs pour une escalade thérapeutique ou une prise en charge ambulatoire.

Bibliographie

1. Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:838-47.
2. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
3. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
4. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209-17.
5. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:e28-32.
6. Davies CW, Wimperis J, Green ES, et al. Early discharge of patients with pulmonary embolism: a two-phase observational study. *Eur Respir J* 2007;30:708-14.
7. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
8. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
9. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
10. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
11. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004;164:2260-5.
12. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
13. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-6.
14. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies. *Arch Intern Med* 1988;148:173-6.
15. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007;261:597-604.
16. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
17. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125:1539-45.
18. Chemla D, Castelain V, Simonneau G, Lecarpentier Y, Herve P. Pulse wave reflection in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:743-4.
19. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 1981;63:87-95.
20. McDonald IG, Hirsh J, Hale GS, O'Sullivan EF. Major pulmonary embolism, a correlation of clinical findings, haemodynamics, pulmonary angiography, and pathological physiology. *Br Heart J* 1972;34:356-64.

21. Dalen JE, Banas JS, Jr., Brooks HL, Evans GL, Paraskos JA, Dexter L. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969;280:1194-9.
22. McIntyre KM, Sasahara AA. Hemodynamic and ventricular responses to pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1974;17:175-90.
23. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
24. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J* 1998;135:868-74.
25. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* 1974;65:534-43.
26. The UKEP study: multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. The UKEP Study Research Group. *Eur Heart J* 1987;8:2-10.
27. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
28. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
29. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
30. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
31. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-72.
32. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-13.
33. Stein PD, Willis PW, 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981;47:218-23.
34. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
35. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob G, Comerata A. Antithrombotic Therapy of Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
36. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
37. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
38. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.

39. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;238:2509-11.
40. 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;29:2276-315.
41. Petruzzelli S, Palla A, Pieraccini F, Donnamaria V, Giuntini C. Routine electrocardiography in screening for pulmonary embolism. *Respiration* 1986;50:233-43.
42. Petruzzelli S, Palla A, Giuntini C. Limitations of ECG in diagnosing pulmonary embolism. *Chest* 1998;113:559.
43. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001;120:474-81.
44. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest* 1997;111:537-43.
45. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1--an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:1113-9.
46. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW, 3rd. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:247-57.
47. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007;100:1172-6.
48. Metafratzi ZM, Vassiliou MP, Maglaras GC, et al. Acute pulmonary embolism: correlation of CT pulmonary artery obstruction index with blood gas values. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:213-9.
49. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84:548-52.
50. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996;17:779-86.
51. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesia and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994;127:1371-5.
52. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479-87.
53. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882-8.
54. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-51.
55. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51.

56. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79:1433-5.
57. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
58. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
59. Giannitsis E, Katus HA. Risk stratification in patients with confirmed pulmonary embolism: what to do when echocardiography is not available. *Crit Care Med* 2006;34:2857-8.
60. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
61. Ashton RW, Daniels CE, Ryu JH. Thrombolytic therapy in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;348:357-9; author reply -9.
62. Marder VJ, Stewart D. Towards safer thrombolytic therapy. *Semin Hematol* 2002;39:206-16.
63. Lomis NN, Yoon HC, Moran AG, Miller FJ. Clinical outcomes of patients after a negative spiral CT pulmonary arteriogram in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:707-12.
64. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2160-7.
65. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002;222:483-90.
66. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004;230:329-37.
67. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2401-4.
68. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-80.
69. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235:798-803.
70. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
71. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003;13:1508-14.
72. Lu MT, Cai T, Ersoy H, et al. Comparison of ECG-gated versus non-gated CT ventricular measurements in thirty patients with acute pulmonary embolism. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008.
73. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.

74. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52.
75. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004-9.
76. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
77. Ohtsuki I, Morimoto S. Troponin: regulatory function and disorders. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;369:62-73.
78. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006;92:987-93.
79. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-8.
80. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
81. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6.
82. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947-52.
83. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002;48:673-5.
84. Wu AH, Feng YJ, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem* 1998;44:1198-208.
85. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
86. Giannitsis E, Katus HA. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation* 2005;112:1520-1.
87. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.
88. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:742-8.
89. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998;274:H1684-9.
90. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10:1111-4.
91. Houben AJ, van der Zander K, de Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:411-9.
92. He Q, Wu G, Lapointe MC. Isoproterenol and cAMP regulation of the human brain natriuretic peptide gene involves Src and Rac. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E1115-23.

93. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102:3074-9.
94. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
95. Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF-kappaB-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1999;104:1603-12.
96. Liang F, Wu J, Garami M, Gardner DG. Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1997;272:28050-6.
97. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004;126:1330-6.
98. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:529-40.
99. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Saito Y, Masuda I, Nakao K. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997;242:307-11.
100. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274-9.
101. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:22-30.
102. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992;92:29-34.
103. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.
104. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-7.
105. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-9.
106. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
107. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. BNP Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism: A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008.
108. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Acute Pulmonary Embolism. *Crit Care* 2008;12:R109.
109. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med* 2008.
110. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96-104.

111. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224-9.
112. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006;371:117-23.
113. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:11514-9.
114. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006;98:351-60.
115. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res* 2004;318:325-33.
116. Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054-60.
117. Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962-71.
118. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1018-25.
119. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473-9.
120. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;1:343-7.
121. Wood KE. The presence of shock defines the threshold to initiate thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2002;28:1537-46.
122. Zidane M, van Hulsteijn LH, Brenninkmeijer BJ, Huisman MV. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice. *Haematologica* 2006;91:1052-8.
123. Beer JH, Burger M, Gretener S, Bernard-Bagattini S, Bounameaux H. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003;1:186-7.
124. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000;83:209-11.
125. Lim AY, Parr DG, Stableforth DE, Fellows M, Fontaine R, Fegan CD. Early discharge and home supervision of patients with pulmonary embolism treated with low-molecular weight heparin. *Eur J Intern Med* 2003;14:89-93.
126. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004;91:1232-6.
127. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81.
128. Jimenez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.

129. Guyatt GH, Rennie D. User's guide to the medical literature: a manual for evidencebased clinical practice: American Medical Association Press; 2001.
130. Bland CJ, Meurer LN, Maldonado G. A systematic approach to conducting a non-statistical meta-analysis of research literature. *Acad Med* 1995;70:642-53.
131. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992;305:15-9.
132. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
133. Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkarinen V, et al. Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. Risk factor changes, incidence, and mortality. *JAMA* 1985;254:2097-102.
134. Lievre M, Cucherat M, Leizorovicz A. Pooling, meta-analysis, and the evaluation of drug safety. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002;3:6.
135. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224-33.
136. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.
137. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-80.
138. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
139. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med* 1991;10:1665-77.
140. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
141. Misakian AL, Bero LA. Publication bias and research on passive smoking: comparison of published and unpublished studies. *JAMA* 1998;280:250-3.
142. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed)* 1997;315:629-34.
143. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000;53:207-16.
144. Irwig L, Macaskill P, Berry G, Glasziou P. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Graphical test is itself biased. *BMJ* 1998;316:470; author reply -1.
145. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166-72.
146. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
147. Kruger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-5.
148. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
149. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:111-23.
150. Montori VM, Smieja M, Guyatt GH. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1284-8.
151. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-52.

152. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
153. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-316.
154. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
155. Enea I, Ceparano G, Mazzarella G, Di Sarno R, Cangiano G, Busino CA. [Biohumoral markers and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: the answer to thrombolytic therapy]. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:29-35.
156. Lee SJ LJ, Park JY, Jo WS, Kim JE, Kim KU, Park HK, Kim YS, Lee MK, Park SK. The prognostic role of B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:540-7.
157. Laiho M, Graner M, Mustonen P, Lassila R, Harjola V. NT-proBNP is a sensitive marker for right ventricular dysfunction both in screening of patients with acute pulmonary embolism and in follow-up. In: ESC, ed. *ESC Congress 2005*. Stockholm; 2005.
158. ten Wolde M, Tulevski, II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082-4.
159. Maziere F, Birolleau S, Medimagh S, et al. Comparison of troponin I and N-terminal-pro B-type natriuretic peptide for risk stratification in patients with pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2007;14:207-11.
160. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta* 2007;382:124-8.
161. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-90.
162. Pascu A, Radoi M, Coculescu M. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) increase is associated with acute right ventricular dysfunction in pulmonary embolism. *Acta Endocrinologica* 2005;1:393-410.
163. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
164. Yardan T, Altintop L, Baydin A, Yilmaz O, Guven H. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *International journal of clinical practice* 2008;62:1177-82.
165. Burazor I, Zivkovic M, Djordjevic J, Burazor N. Brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. In: *Copenhagen 2005 ERS annual congress; 2005; Copenhagen; 2005*.
166. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2007;33:286-92.
167. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35:2268-73.
168. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir Med* 2005;99:1286-91.

169. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H, et al. [Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders]. *Tuberk Toraks* 2007;55:225-30.
170. Sanchez O, Ricard G, Wermert D, et al. Prognostic value of echocardiography, BNP and cardiac troponin in normotensive patients with pulmonary embolism. In: *European Respiratory Society 15th Annual Conference [on CD-ROM]*, Abstract #1828; 2005; Copenhagen; 2005; 2005; 2005.
171. Tulevski, II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2007;116:161-6.
172. Ray P, Maziere F, Medimagh S, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide to predict complicated pulmonary embolism in patients aged 65 years and older: brief report. *Am J Emerg Med* 2006;24:603-7.
173. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576-8.
174. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101-13.
175. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive care medicine* 2008;34:2147-56.
176. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649-53.
177. Tulevski, II, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;86:1193-6.