

Prise en charge de l'embolie pulmonaire, les spécificités de la période périopératoire

G. Meyer^{1,2,3}, B. Planquette^{1,2,4}, O. Sanchez^{1,2,4}

¹ Service de pneumologie, soins intensifs Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, 20 rue Leblanc 75015 Paris

² Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

³ Inserm UMR_S 970 ; CIC-EC 1418, Paris

⁴ Inserm UMR_S 1140

Adresse pour correspondance: Guy Meyer

Courriel: guy.meyer@aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

1. L'embolie pulmonaire complique actuellement moins de 1% des interventions chirurgicales majeures.
2. Pendant la période postopératoire, l'algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire suit les mêmes principes qu'en dehors de cette période; seul le dosage des D-dimères n'est pas réalisé en raison de sa faible spécificité dans ce contexte.
3. L'estimation de la gravité de l'embolie pulmonaire repose sur l'examen clinique et le "pulmonary embolism severity index" (ou PESI) dans sa version simplifiée (ou sPESI).
4. Un "simplified pulmonary embolism severity index" égal à zéro définit les embolies à faible risque.
5. Les biomarqueurs cardiaques ne sont utiles que pour distinguer les embolies de gravité intermédiaire faible et les embolies de gravité intermédiaire haute.
6. Les embolies pulmonaires graves sont définies par l'existence de signes de choc ou d'une hypotension artérielle.
7. Sauf contre-indication, les anticoagulants sont débutés avant confirmation du diagnostic.
8. Les seules indications de la fibrinolyse et des autres techniques de désobstruction vasculaire sont les embolies pulmonaires graves en état de choc.
9. L'embolectomie chirurgicale et par cathéter reste une technique d'exception; le niveau de preuve de son efficacité est limité.
10. Quand une intervention chirurgicale majeure oblige à interrompre les anticoagulants, un filtre cave doit être mis en place si l'embolie pulmonaire date de moins d'un mois.

L'embolie pulmonaire (EP) reste une cause de préoccupation fréquente de la période postopératoire, la chirurgie restant un des facteurs de risque les plus importants de l'EP, même si la proportion des EP postopératoire est plus faible que celle des EP compliquant une pathologie médicale et des EP non provoquées. A une époque où la prophylaxie est devenue la règle, l'EP complique encore 0,5% des interventions carcinologiques majeures [1] et respectivement 0,14% et 0,27% des interventions sur la hanche et le genou [2]. La littérature disponible sur le diagnostic et la prise en charge des EP postopératoires reste relativement pauvre et nombre d'attitudes adoptées ou recommandées reposent sur l'extrapolation des données collectées en dehors du contexte postopératoire. Malgré ce handicap, nous tenterons d'aborder les problèmes suivants : quelle attitude diagnostique ? Comment évaluer la gravité ? Quelle prise en charge thérapeutique ? Quelle prise en charge des formes graves et quelle place réserver aux techniques de désobstruction pulmonaire ? Enfin, quelle prise en charge périopératoire des malades aux antécédents thromboemboliques traités par anticoagulants ?

Quelle est la prise en charge diagnostique actuelle de l'embolie pulmonaire ?

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire repose sur l'estimation de la probabilité clinique suivie par la mise en œuvre séquentielle d'examen complémentaires en débutant par les tests les moins invasifs. Plusieurs scores sont disponibles pour évaluer la probabilité clinique d'EP. Les formes simplifiées, qui ne comportent qu'un seul point par item, sont plus simples à mémoriser et possèdent des métriques superposables à celles des versions initiales plus difficiles à mettre en œuvre. Les deux scores les mieux validés sont détaillés dans le **tableau 1**. Les malades peuvent être classés en deux ou trois classes de probabilité : faible, intermédiaire et forte ou probable et improbable. Un score à trois classes est plus adapté quand un test de D-dimère très sensible est utilisé, ce qui est le cas en France ; un score à deux classes est plus adapté en association à un test de D-dimère moins sensible. Cinq à 10% des malades ont une forte probabilité clinique, 30 à 40% ont une probabilité faible et environ 50% ont une probabilité intermédiaire.

Les tests de D-dimères quantitatifs ont une excellente sensibilité qui permet d'éliminer le diagnostic d'EP quand la probabilité clinique n'est pas forte. Leur spécificité est en revanche médiocre et un test « positif » ne permet pas d'affirmer le diagnostic [3]. La spécificité est notamment très faible chez les malades âgés de plus de 75 ans quand le seuil conventionnel de 500 µg/L est utilisé. L'adaptation du seuil de positivité à l'âge au-delà de 50 ans selon la

formule : seuil = âge x 10 augmente nettement la spécificité sans altérer la sensibilité ; elle permet d'écartier le diagnostic chez environ 30% des malades contre seulement 6% en utilisant le seuil conventionnel de 500 µg/L [4]. Quand les D-dimères sont élevés ou quand la probabilité clinique est forte, il faut entreprendre des examens d'imagerie ; échographie veineuse proximale s'il existe des signes cliniques de thrombose et angioscanner spiralé ou scintigraphie dans le cas contraire [3].

La sensibilité des scanners spiralés comportant plusieurs séries de détecteurs (scanners dits multibarrettes) est suffisante pour éliminer le diagnostic d'EP ; en l'absence de traitement anticoagulant, la probabilité de survenue d'un événement thromboembolique dans les trois mois qui suivent un résultat négatif est de l'ordre de 0,3% [5]. En revanche, la spécificité de l'examen n'a jamais pu être analysée de façon rigoureuse et un certain nombre d'arguments laissent supposer que les EP sous-segmentaires détectées par cette technologie ne méritent pas toutes d'être traitées. La reproductibilité de lecture de ces embolies distales est relativement médiocre. Il faut également prêter attention à la qualité de l'injection, les cavités droites et l'artère pulmonaire devant être mieux injectées que les cavités gauches et l'aorte et aux éventuels artéfacts respiratoires, qui peuvent être visualisés sur les coupes parenchymateuses. Une injection sous-optimale et des artéfacts respiratoires peuvent diminuer la sensibilité mais également la spécificité et aboutir à des faux négatifs et des faux positifs.

En pratique, quand le scanner met en évidence une EP segmentaire ou plus proximale, le diagnostic peut être retenu. Quand il s'agit d'une EP sous-segmentaire, il faut vérifier la qualité de l'examen, le faire relire par un 2^e radiologue et si le diagnostic est confirmé, réaliser une échographie veineuse des membres inférieurs. Quand une thrombose veineuse est détectée, le diagnostic peut être retenu et le traitement débuté ; en revanche quand l'EP sous-segmentaire est isolée, sans thrombose veineuse associée, il faut évaluer le risque hémorragique et parfois savoir surveiller sans débiter les anticoagulants, surtout quand la probabilité clinique est faible, ce qui est souvent le cas pour les EP sous-segmentaires [6].

Chez un malade difficile à transporter ou quand existent des signes cliniques de thrombose veineuse, l'échographie des veines proximales peut être effectuée en deuxième intention, directement après le dosage de D-dimères. La découverte d'une thrombose veineuse proximale suffit alors à affirmer le diagnostic d'EP et à débiter le traitement [3]. En revanche, la découverte d'une thrombose distale n'a pas une spécificité suffisante pour affirmer le diagnostic d'EP [3].

La scintigraphie pulmonaire est actuellement moins pratiquée que le scanner. Ses performances diagnostiques sont excellentes, mais une proportion non négligeable des examens reste indéterminée. Le taux d'examens non-conclusifs augmente avec l'âge, les anomalies radiologiques et les antécédents cardiaques ou respiratoires. La scintigraphie est moins disponible que le scanner en urgence, ce qui explique également sa moindre utilisation. Une scintigraphie normale permet d'éliminer le diagnostic d'EP avec une grande sécurité ; une scintigraphie de haute probabilité confirme le diagnostic si la probabilité clinique n'est pas faible. Dans les autres cas, il faut poursuivre la démarche diagnostique. La tomoscintigraphie (ou *Single Photon, Emission Computed Tomography*, SPECT) devrait permettre de réduire la proportion des examens indéterminés, mais cette méthode n'a pas encore été suffisamment évaluée [7].

Quelles sont les spécificités de la période postopératoire ?

Les symptômes et signes cliniques, peu sensibles et peu spécifiques en dehors de la période post-opératoire, sont encore plus difficiles à interpréter dans cette circonstance. La survenue d'une hypoxémie, d'une tachycardie ou d'un décalage thermique inexpliqués sont des signes d'alerte classiques. Les scores de probabilité clinique n'ont pas été évalués dans ces circonstances, mais la probabilité clinique peut être estimée de façon empirique.

Les D-dimères n'ont en principe que peu d'utilité puisque souvent élevés. En chirurgie orthopédique majeure, le taux de D-dimères reste constamment élevé dans les sept jours suivant l'intervention, la pratique de ce test dans ces circonstances est donc inutile [8]. Il en va de même après réduction chirurgicale de fractures des membres inférieurs [9] et après la chirurgie du rachis [10]. Les valeurs observées sont toutefois plus élevées en cas de thrombose, mais aucun seuil n'a encore été validé.

En milieu obstétrical, avant l'accouchement, les D-dimères sont fréquemment inférieurs au seuil conventionnel au premier trimestre et encore au deuxième trimestre ; en revanche la probabilité que le test soit négatif au 3^e trimestre est extrêmement faible. Il en va de même en post-partum immédiat. Pendant la grossesse, la probabilité clinique est habituellement faible et les scores de probabilité clinique n'ont pas été validés formellement. Il est alors usuel de débiter les investigations par une échographie veineuse, qui confirme le diagnostic quand elle montre une thrombose proximale. Le scanner et la scintigraphie sont autorisés, le niveau d'irradiation de ces deux examens étant nettement inférieur aux doses maximales

recommandées pour le fœtus [3]. Le nombre d'examens indéterminés est toutefois plus élevé pendant la grossesse.

Quelle est la prise en charge thérapeutique actuelle des formes non graves d'embolie pulmonaire ?

L'évaluation de la gravité de l'EP repose tout d'abord sur la mesure de la pression artérielle ; sont considérées comme graves (ou à haut risque) les EP qui s'accompagnent de signes périphériques de choc ou d'hypotension prolongée (définie par une pression systolique < 90 mmHg). La vaste majorité des malades se présente toutefois sans signe de choc ni hypotension. L'utilisation d'un score clinique permet alors de définir un groupe à faible risque parmi ces malades non graves. Le score le mieux validé est le Pulmonary Embolism Severity Index ou PESI et sa forme simplifiée (sPESI) (**tableau 2**) [11, 12]. Un sPESI = 0 ou un PESI de classe I ou II définit les malades à faible risque qui peuvent, s'il n'y a pas d'autre raison de les hospitaliser, être rapidement traités en ambulatoire. Un sPESI > 0 définit les malades à risque intermédiaire chez lesquels on distingue les malades à risque intermédiaire bas, qui ont soit une dilatation des cavités droites, soit un biomarqueur cardiaque élevé soit aucun de ces critères et les malades à risque intermédiaire haut, qui ont une dilatation des cavités droites (sur le scanner ou l'échocardiographie) et un biomarqueur cardiaque (troponine, BNP ou NT proBNP) élevé [3]. Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie, les malades à risque intermédiaire faible doivent être hospitalisés en salle, les malades à risque intermédiaire haut doivent être admis en unité de surveillance continue [3].

Le traitement initial des EP à risque faible et intermédiaire repose sur les anticoagulants. En l'absence de contre-indication et en cas de forte probabilité clinique, le traitement doit être débuté avant la confirmation du diagnostic. Les molécules disponibles sont l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux, et les anticoagulants oraux directs.

Les HBPM se sont montrées supérieures à l'HNF en termes d'efficacité et de sécurité ; elles sont même associées à une réduction significative de la mortalité [13]. L'efficacité et la tolérance du fondaparinux sont sensiblement équivalentes à celles de l'HNF dont la seule indication est désormais l'insuffisance rénale sévère, à quelques exceptions près.

Les anticoagulants oraux directs ont été comparés à l'HBPM relayée par un antagoniste de la vitamine K (AVK) dans six essais qui ont inclus un total de près de 27 000 malades atteints de

maladie veineuse thromboembolique, dont environ un tiers d'embolies pulmonaires [14]. Si aucune molécule n'est supérieure au traitement de référence, toutes ont satisfait aux critères de non-infériorité en termes d'efficacité. En revanche, toutes les nouvelles molécules sont associées à une réduction du risque d'hémorragie majeure ou du risque d'hémorragie cliniquement significative. La réduction des hémorragies graves est de 39% en valeur relative et de 0,7% en valeur absolue. Le risque d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie mortelle est également diminué de façon significative [14]. Les schémas posologiques varient d'une molécule à l'autre, l'apixaban et le rivaroxaban sont administrés d'emblée, mais à posologie plus élevée pendant 7 jours pour le premier et 21 jours pour le second tandis que l'edoxaban et le dabigatran sont débutés à la posologie d'entretien après un traitement de 7 jours par HBPM (**tableau 3**). Toutes ces molécules sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale majeure. Des interactions médicamenteuses existent, mais sont bien moins nombreuses que celles des AVK. Enfin, l'action de ces molécules est immédiate.

Quelles sont les spécificités de la période postopératoire ?

La période postopératoire est marquée par une augmentation du risque hémorragique qui impose généralement une prise en charge particulière quand une EP survient après l'intervention (la prise en charge des malades anticoagulés pour une EP préopératoire sera traitée plus loin). Deux options sont possibles: débiter une anticoagulation ou mettre en place un filtre cave et retarder l'anticoagulation. La décision sera prise au cas par cas en fonction du type de chirurgie, des éventuelles complications hémorragiques postopératoires et du délai par rapport à la chirurgie. Si une anticoagulation est introduite, elle doit l'être à dose curative ; les doses infra-thérapeutiques s'accompagnant d'une augmentation des récurrences thromboemboliques sans réduire le risque hémorragique. Si le risque hémorragique est jugé élevé, sans constituer une contre-indication absolue, l'utilisation de l'HNF par voie veineuse semble constituer un choix logique, non qu'elle soit associée à un moindre risque hémorragique, mais en raison de sa courte demi-vie et de l'existence d'un antidote efficace. Quand le risque hémorragique est considéré comme trop élevé pour introduire une anticoagulation, force est de recourir à l'interruption cave par un filtre à option de retrait associé ou non à une anticoagulation préventive. L'anticoagulation pourra être introduite secondairement quand le risque hémorragique sera considéré comme raisonnable. Il est important de tracer la pose du filtre cave dans le compte-rendu et de prendre un rendez-vous pour que le filtre soit retiré.

Quelle prise en charge des formes graves et quelle place réserver aux techniques de désobstruction pulmonaire ?

Les formes graves sont définies par l'existence de signes périphérique de choc ou par une hypotension artérielle prolongée. Ce sont les seules formes d'EP qui nécessitent une désobstruction vasculaire pulmonaire [3]. Les EP de gravité intermédiaire haute doivent être admises en unité de surveillance continue, mais ont une évolution suffisamment favorable sous anticoagulant pour ne pas entreprendre une fibrinolyse, contre-indiquée pendant la période postopératoire immédiate ou une désobstruction mécanique.

La mortalité hospitalière des EP graves varie de 30 à 50%. Leur traitement symptomatique repose sur l'oxygénation, en évitant la ventilation mécanique et la pression expiratoire positive, les catécholamines en l'absence d'hypotension et les vasopresseurs si la pression artérielle ne se normalise pas sous catécholamines. Le rôle de l'expansion volémique reste controversé; elle doit être limitée à 500 ml et comporte vraisemblablement plus de risques que de bénéfices quand les cavités cardiaques droites sont franchement dilatées [15]. S'il n'y a pas de contre-indication, l'EP grave constitue une indication raisonnable de la fibrinolyse, même si le niveau de preuve concernant son efficacité n'est pas optimal [3]. Son effet hémodynamique est précoce, survenant en moins de deux heures. Dans cette circonstance caractérisée par une létalité très élevée, souvent supérieure à 25%, l'excès de complication hémorragique est largement contrebalancé par le bénéfice de la fibrinolyse en termes de mortalité.

En cas de contre-indication à la fibrinolyse, la persistance d'un état de choc malgré le traitement symptomatique fait traditionnellement recourir aux techniques d'embolectomie mécanique soit par voie chirurgicale soit par voie endovasculaire [3]. L'embolectomie chirurgicale effectuée sous circulation extracorporelle est actuellement grevée d'une lourde mortalité opératoire qui atteint encore 15% dans les séries les plus récentes [16]. L'expérience rapportée est essentiellement rétrospective, aucune étude n'a comparé cette approche à la poursuite du traitement symptomatique. L'embolectomie percutanée au moyen d'un cathéter constitue une méthode alternative à la chirurgie. Plusieurs dispositifs ont été testés dans cette optique, une fibrinolyse locale à faible dose administrée par le cathéter est le plus souvent associée, ce qui fait qu'il est difficile d'attribuer le résultat à l'intervention mécanique ou à la fibrinolyse. Là encore, la majorité des dispositifs n'a fait l'objet que de séries rétrospectives le plus souvent monocentriques [17]. Les résultats font état de taux de succès et de survies

hospitalières de l'ordre de 80%, mais la qualité méthodologique ne permet pas d'exclure des biais. Ces techniques d'embolectomie, qu'elles soient chirurgicales ou percutanées ne sont disponibles que dans certains centres [17]. Le seul essai disponible est une étude pilote randomisée dans laquelle un cathéter introduit dans chaque artère pulmonaire délivrant des ultrasons et une fibrinolyse localement était comparé à l'héparine chez des malades cliniquement stables atteints d'EP de gravité intermédiaire. L'utilisation du cathéter était associée à une réduction du rapport des diamètres ventriculaires, alors qu'aucune différence n'était observée sous héparine [18]. Ces données sont encore préliminaires et la durée du traitement, de l'ordre de 15 heures, paraît trop longue pour être proposée à des malades graves dont l'amélioration hémodynamique doit être beaucoup plus rapide.

Quelles sont les spécificités de la période postopératoire vis-à-vis de ces techniques ?

La chirurgie majeure de moins de dix jours, la neurochirurgie ou la chirurgie ophtalmologique de moins d'un mois constituent des contre-indications absolues à la fibrinolyse. La persistance d'un état de choc malgré le traitement symptomatique doit faire envisager la mise en œuvre de techniques d'assistance circulatoire de type ECMO. Si l'expérience de cette technique reste encore anecdotique dans l'EP, elle paraît parfaitement adaptée à la situation hémodynamique des EP graves [19]. Certaines équipes débutent actuellement ce type de thérapeutique même s'il existe une possibilité d'embolectomie chirurgicale ou par cathéter et attendent l'amélioration hémodynamique sous héparine qui survient habituellement dans un délai de quelques jours. L'autre option est, quand les circonstances le permettent, de profiter de la stabilisation de l'hémodynamique pour transférer le malade au bloc opératoire ou en salle de radiologie vasculaire pour effectuer l'embolectomie.

Quelle prise en charge périopératoire des malades aux antécédents thromboemboliques traités par anticoagulants?

La prise en charge des malades traités au long cours par anticoagulants oraux, qui doivent faire l'objet d'une intervention chirurgicale, a été détaillée par le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). En pratique, quand l'EP date de plus d'un mois, le risque de récurrence est faible et l'anticoagulation peut habituellement être interrompue sans prendre de relais par de l'héparine ni poser de filtre cave. La pratique des relais a été remise en cause récemment dans la fibrillation atriale dans laquelle elle entraîne plus de complications hémorragiques sans réduire sensiblement le risque de récurrence thromboembolique [20]. Quand l'EP date de moins d'un mois, il faut tout d'abord s'assurer que l'hypertension artérielle

pulmonaire a régressé ; la mise en place d'un filtre cave permet d'interrompre l'anticoagulation avant la chirurgie et de la relayer par un traitement prophylactique jusqu'à disparition du risque de saignement.

L'incidence de l'EP postopératoire est actuellement nettement inférieure à 1%. L'algorithme diagnostique bien documenté en dehors de la période postopératoire, peut être employé, à l'exception de l'utilisation des D-dimères. La gestion du traitement anticoagulant doit être adaptée au risque hémorragique et l'interruption cave garde encore un certain nombre d'indications dans ces circonstances. Les nouvelles techniques de suppléance hémodynamique viennent compléter le traitement symptomatique, notamment en cas de contre-indication à la fibrinolyse.

Tableau 1a. Scores de probabilité clinique Score de Wells simplifié

Item	Points
Cancer évolutif (tt en cours dans les 6 mois ou palliatif)	1
Symptômes cliniques de thrombose veineuse	1
Fréquence cardiaque supérieure à 100	1
Immobilisation ou chirurgie dans le mois précédent	1
Antécédent thromboembolique veineux	1
Hémoptysie	1
Absence d'alternative diagnostique	1

Score \leq 1: EP improbable ; Score $>$ 1: EP probable

Tableau 1b. Score de probabilité clinique de Genève simplifié

Item	Points
Age $>$ 65 ans	1
Antécédent de maladie veineuse thromboembolique	1
Chirurgie ou fracture $<$ 1 mois	1
Cancer actif $<$ 1 an	1
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	1
Hémoptysie	1
Fréquence cardiaque 74-94 b/min	1
Fréquence cardiaque \geq 95 b/min	2
Œdème douloureux unilatéral	1

Score \geq 1 : probabilité faible ; score 2 à 5 : probabilité intermédiaire ; score $>$ 5 : probabilité forte

Tableau 2a. Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Facteur de risque de mortalité	Points
<i>Age</i>	+ 1 par année
<i>Sexe masculin</i>	+ 10
Cancer	+ 30
Insuffisance cardiaque	+ 10
Insuffisance respiratoire chronique	+ 10
Fréquence cardiaque > 110/min	+ 20
Pression artérielle systolique < 100 mm Hg	+ 30
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
Température < 36°C	+ 20
Désorientation, obnubilation ou coma	+ 60
SaO ₂ < 90% avec ou sans oxygène	+ 20

Selon la valeur du score, les patients sont séparés en cinq classes. Classe I pour un score ≤ 65 , classe II pour un score compris entre 66 et 85, classe III pour une valeur comprise entre 86 et 105, classe IV pour une valeur entre 106 et 125 et classe V pour un score > 125.

Tableau 2b. Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)

Facteur de risque de mortalité	Points
<i>Age > 80 ans</i>	1
Cancer	1
Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique	1
Fréquence cardiaque > 110/min	1
Pression artérielle systolique < 100 mm Hg	1
SaO ₂ < 90% avec ou sans oxygène	1

Les patients n'ayant aucun de ces critères (sPESI = 0) sont considérés à faible risque

Tableau 3. Schémas posologiques des anticoagulants oraux directs dans la maladie veineuse thromboembolique

Molécule	Héparine avant l'AOD	Posologie initiale	Durée de la posologie initiale	Posologie d'entretien
Apixaban	Non	10 mg x 2	7 jours	5 mg x 2
Dabigatran*	Oui (7 jours)	-	-	150 mg x 2
Edoxaban*,**	Oui (7 jours)	-	-	60 mg x 1
Rivaroxaban	Non	15 mg x 2	21 jours	20 mg x 1

AOD: Anticoagulant oral direct

*: le dabigatran et l'edoxaban sont débutés après sept jours d'héparine de bas poids moléculaire, mais d'emblée à leur posologie d'entretien

** : la posologie d'edoxaban est réduite à 30 mg pour les malades dont le poids est < 60kg, ceux dont la clairance à la créatinine est > 30 ml/min mais < 50 ml/min et ceux qui reçoivent des médicaments inhibiteurs puissants de la p-glycoprotéine.

Références

1. Akl EA, Kahale LA, Schunemann HJ: Association between perioperative low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin and clinical outcomes in patients with cancer undergoing surgery. *Jama*. 2015;313:1364-5.
2. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, Colin C, Ghali WA, Burnand B: Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *Jama*. 2012;307:294-303.
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M: 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69, 69a-69k.
4. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G: Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*. 2014;311:1117-24.
5. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A: Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:1343-52.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
7. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, Jaffrelot M, Delluc A, de Saint-Martin L, Guillo P, Le Gal G, Salaun PY, Leroyer C: Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 2012;141:381-7.

8. Rafee A, Herlikar D, Gilbert R, Stockwell RC, McLauchlan GJ: D-Dimer in the diagnosis of deep vein thrombosis following total hip and knee replacement: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:123-6.
9. Yang Y, Zan P, Gong J, Cai M: d-Dimer as a Screening Marker for Venous Thromboembolism After Surgery Among Patients Younger Than 50 With Lower Limb Fractures. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015.
10. Hamidi S, Riazi M: Cutoff values of plasma d-dimer level in patients with diagnosis of the venous thromboembolism after elective spinal surgery. *Asian Spine J.* 2015;9:232-8.
11. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ: A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166:169-75.
12. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD: Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383-9.
13. Erkens PM, Prins MH: Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD001100.
14. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR: Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124:1968-75.
15. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H: Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999;27:540-4.
16. Samoukovic G, Malas T, deVarenes B: The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:265-70.
17. Kucher N: Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest.* 2007;132:657-63.
18. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Muller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Hartel D, Grunwald H, Empen K, Baumgartner I: Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129:479-86.

19. Lebreton G, Bouabdallaoui N, Gauduchon L, Mnif MA, Roques F: Successful use of ECMO as a bridge to surgical embolectomy in Life-Threatening Pulmonary Embolism. *Am J Emerg Med.* 2015;33:1332 e3-4.
20. Douketis JD, Hasselblad V, Ortel TL: Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;374:93-4.