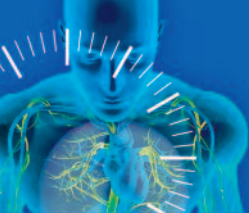


D-Dimères

pour **l'exclusion**
de la **MALADIE THROMBOEMBOLIQUE**
VEINEUSE





LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)

UNE « PATHOLOGIE SILENCIEUSE » ET UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE MAJEUR⁽¹⁾

→ UNE URGENCE CARDIOVASCULAIRE FRÉQUENTE

- Du fait de l'augmentation des facteurs de risque tels que l'âge, l'immobilité, la chirurgie, l'obésité, la MTEV est devenue un problème de santé publique majeur⁽¹⁾.
- Elle survient quelque soit l'ethnie, le groupe d'âge ou le sexe.
- Dans la population caucasienne, l'incidence annuelle est estimée à 1 à 2 pour 1000 habitants^(1,3,4), passant de moins de 1 pour 10 000 avant 15 ans à environ 1 pour 100 après 75 ans.
- Une embolie pulmonaire (EP) est retrouvée dans un tiers des cas et la thrombose veineuse profonde (TVP) dans deux tiers des cas⁽³⁾. Près de deux tiers des cas de MTEV sont liés à une hospitalisation.

→ UNE MALADIE POTENTIELLEMENT FATALE MAIS TRAITABLE

- La mortalité précoce (30 jours) est de 6 % après une TVP et de 12 % après une EP⁽²⁾.
- Aux États-Unis et en Europe, le nombre annuel total de décès liés à la MTEV serait de 840 000, faisant de la MTEV la 2^e cause la plus fréquente de mortalité cardiovasculaire^(3,4).
- Les MTEV acquises à l'hôpital sont responsables d'environ 2/3 des décès liés à la MTEV, entraînant plus de décès évitables que les infections nosocomiales, plus médiatisées^(3,4).

→ UNE MALADIE CHRONIQUE RECIDIVANTE AVEC UNE MORBI-MORTALITÉ ÉLEVÉE

- Après une MTEV, 11 % des patients développent une récurrence dans un délai d'un an, et 40 % dans un délai de 10 ans⁽⁵⁾.
- Un **syndrome post-thrombotique** (SPT) apparaît chez 30 à 50 % des patients souffrant de TVP dans un délai de 2 ans⁽⁶⁾. Les symptômes du SPT (douleur, hyperpigmentation, lourdeur, œdème et ulcère cutané) sont sévères dans environ 10 % des cas.
- Après une EP, près de 50 % des patients développent des événements indésirables dans un délai de 4 ans⁽⁷⁾.
- Une **hypertension artérielle pulmonaire** (HTAP) post-embolique survient chez moins de 5 % des patients souffrant d'une EP dans un délai de 2 ans et peut évoluer vers une insuffisance cardiaque droite⁽⁸⁾.

→ UNE MALADIE QUI PESE LOURD SUR LE PLAN ECONOMIQUE

- 2 à 10 milliards de dollars, c'est le total annuel estimé des coûts de santé associés à la MTEV aux États-Unis⁽¹⁾.
- 640 millions de livres sterling, c'est le total des coûts de santé liés à la MTEV enregistrés au Royaume-Uni⁽³⁾.

INTRODUCTION



Ces 20 dernières années, la performance diagnostique et l'utilité clinique du dosage des D-dimères dans la prise en charge des patients admis aux urgences pour une suspicion de MTEV ont été largement validées dans de nombreuses études notamment des études pragmatiques avec suivi ⁽⁹⁾.

Du fait de sa sensibilité élevée, un test de D-dimère négatif permet d'exclure une MTEV. Pour **exclure en toute sécurité une MTEV** par un dosage de D-dimères, celui-ci **doit être réservé aux patients dont la probabilité pré-test de MTEV est faible ou intermédiaire**. En revanche, en raison de sa faible spécificité, le dosage de D-dimères **ne permet pas de confirmer** une MTEV. Le test est intégré dans un **algorithme diagnostique séquentiel** comprenant l'évaluation de la probabilité pré-test et des examens d'imagerie ^(10, 11).

L'exclusion rapide de la MTEV au moyen des D-dimères comporte des avantages importants pour le système de santé :

- Elle est particulièrement utile dans les services d'urgences, car 20 % au moins des suspicions de MTEV dans ce contexte sont confirmées⁽¹²⁾.
- Elle réduit d'au moins 30 % le recours à des examens complémentaires longs et coûteux et évite des traitements inutiles par anticoagulants.

De nombreux tests de D-Dimères sont disponibles, mais leurs performances analytique, opérationnelle et clinique varient considérablement ⁽⁹⁾. Cliniciens et biologistes doivent prendre en compte ces éléments avant de choisir un test D-dimères d'exclusion de la MTEV. De plus, les cliniciens doivent comprendre les limites du dosage des D-dimères dans le contexte clinique du patient ^(9, 13).

Ce livret propose aux urgentistes et aux biologistes des informations actualisées, complètes et concises sur « ce qu'il faut faire et ne pas faire » pour une utilisation à bon escient des D-Dimères.

NOUS REMERCIONS TOUT PARTICULIÈREMENT

Le Prof. Arnaud Perrier, M.D., F.C.C.P. (Division de Médecine Interne Générale, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse)

et

le Prof. Grégoire le Gal, M.D., Ph.D. (Département de Médecine Interne et de Pneumologie, CHRU de la Cavale Blanche, Brest, France)

pour leur avis d'expert dans la réalisation de ce livret.



LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE



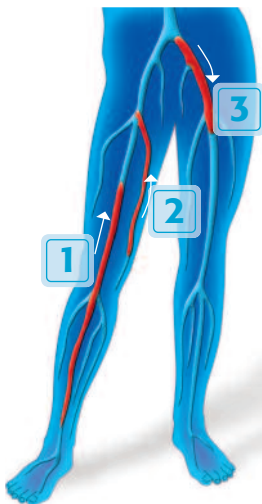
Définition et classification

- La **maladie thromboembolique veineuse** (MTEV) résulte de la présence d'un **thrombus dans la circulation veineuse** (en particulier dans les **veines des membres** inférieurs ou supérieurs) et/ou de l'embolisation de fragments du thrombus dans la circulation artérielle pulmonaire ⁽¹⁴⁾.
- Par conséquent, la **thrombose veineuse profonde** (TVP) et l'**embolie pulmonaire** (EP) sont deux manifestations cliniques de la même maladie. Une EP asymptomatique est présente chez environ 50 % des patients souffrant d'une TVP proximale, tandis qu'une TVP asymptomatique peut être détectée chez 70 % des patients souffrant d'une EP ⁽¹⁵⁾.
- Des thrombi peuvent se former dans les veines des jambes, à différents endroits (**Figure 1**). La TVP des membres supérieurs, définie comme étant un thrombus de la veine sous-clavière, de la veine axillaire ou de la veine brachiale, représente 4 à 10 % des thromboses veineuses et est souvent asymptomatique ⁽¹⁶⁾.



Figure 1 : Types de TVP aiguë ⁽¹⁴⁾

1. La **TVP ascendante** est le type de TVP le plus fréquent. Le thrombus se forme dans les veines collectrices du mollet (TVP distale) et s'étend jusqu'aux veines fémorales ou iliaques proximales. La propagation aux veines proximales peut se produire en quelques jours ou même quelques heures, mais elle peut aussi s'étaler sur plusieurs semaines.
2. La **thrombose trans-aponévrotique** prend naissance dans les veines superficielles de la jambe (veine saphène externe ou interne). Elle peut se propager de façon proximale et la thrombose veineuse superficielle peut se transformer en thrombose veineuse profonde.
3. La **TVP ilio-fémorale descendante** prend naissance dans les veines iliaques, principalement la veine iliaque gauche. Une obstruction thrombotique de la veine iliaque peut se développer en quelques heures, entraînant un œdème important, une douleur et une rougeur de la jambe.

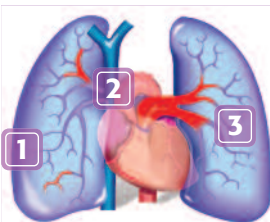


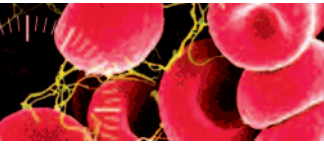
Le risque d'EP devient significatif en présence d'un thrombus qui s'étend aux veines poplitées ou plus haut (**TVP proximale**). Des fragments peuvent se détacher d'un thrombus actif dans les veines de la jambe, être transportés ensuite dans la circulation veineuse, puis passer par le cœur droit et emboliser la circulation pulmonaire.

Selon les symptômes présentés, l'EP peut être classifiée en trois syndromes : infarctus pulmonaire (77 % des cas), dyspnée isolée (20 % des cas) ou collapsus circulatoire (3 % des cas) ⁽¹⁷⁾. La nature et la gravité des symptômes dépendent de la taille et de l'emplacement du thrombus embolisé (**Figure 2**).

Figure 2 : Types d'EP aiguë ^(14, 17)

1. **EP périphérique sous-segmentaire** avec atteintes du poumon et de la plèvre (infarctus pulmonaire).
2. **EP centrale, lobaire ou segmentaire** avec atteinte de la fonction respiratoire (décalage perfusion/ventilation).
3. **EP centrale** avec **obstruction artérielle pulmonaire massive**, associée à un dysfonctionnement cardiaque (insuffisance ventriculaire droite).





Facteurs de risque Physiopathologie

Les facteurs de risque liés à la thrombose veineuse se divisent en trois catégories, connues sous le nom de **triade de Virchow** ⁽¹⁴⁾:

- Modification du débit sanguin (stase veineuse).
- Modification de la paroi du vaisseau sanguin.
- Modification de l'hémostase.

La MTEV est une **maladie multifactorielle** et dans la plupart des cas plusieurs facteurs de risque peuvent être identifiés⁽¹⁸⁾. Le risque de MTEV est proportionnel au nombre de facteurs de risque et à l'importance du risque associé à chacun de ces facteurs.

Les facteurs de risque de MTEV actuellement reconnus et leurs importances sont indiqués dans le **Tableau 1**. Les facteurs de risque les plus fréquents comprennent **l'âge, l'obésité, des antécédents de MTEV, le cancer, un alitement prolongé et une chirurgie majeure** ⁽¹⁸⁾. Ces facteurs de risque peuvent être classés en facteurs de risque transitoires (par exemple : un traumatisme, une chirurgie) ou permanents (par exemple : un cancer métastatique, une thrombophilie). De plus, les facteurs de risque peuvent être **génétiques** (thrombophilie héréditaire) ou **acquis**.

Chez 26 à 47 % des patients présentant un **premier épisode de MTEV**, on ne retrouve pas de circonstance favorisante ou de facteur de risque. On dit de ces patients qu'ils souffrent d'une **MTEV idiopathique ou non provoquée** ⁽²⁾.

La connaissance des facteurs de risque est importante dans la gestion clinique de la MTEV :

- **PRÉVENTION**
Pour identifier les groupes à risque élevé chez lesquels un **traitement prophylactique** est indiqué ⁽¹⁹⁾.
- **DIAGNOSTIC**
Pour **évaluer la probabilité pré-test clinique** (voir les règles de prédiction cliniques), première étape pour engager une stratégie diagnostique optimale ^(10, 11).
- **TRAITEMENT**
Pour déterminer la **durée optimale du traitement anticoagulant** après un épisode de MTEV ⁽²⁰⁾.



Tableau 1: Facteurs de risque de MTEV ^(14, 18)

FACTEURS DE RISQUE	ÉVALUATION
CHIRURGIE	
Fracture (hanche ou jambe)	ÉLEVÉ
Prothèse de la hanche ou du genou	ÉLEVÉ
Chirurgie générale majeure	ÉLEVÉ
Chirurgie arthroscopique du genou	MODÉRÉ
Chirurgie par cœlioscopie	FAIBLE
TRAUMATISMES	
Traumatisme majeur	ÉLEVÉ
Lésion de la moelle épinière	ÉLEVÉ
AFFECTIONS MÉDICALES	
Cancer	MODÉRÉ
Insuffisance cardiaque ou respiratoire	MODÉRÉ
Accident vasculaire cérébral	MODÉRÉ
Antécédent de MTEV	MODÉRÉ
Alitement > 3 jours	FAIBLE
FACTEURS IATROGÉNIQUES AUTRES QUE LA CHIRURGIE	
Voie veineuse centrale	MODÉRÉ
Chimiothérapie	MODÉRÉ
Contraceptifs oraux	MODÉRÉ
Traitement hormonal substitutif	MODÉRÉ
ÉTATS NON PATHOLOGIQUES	
Grossesse et post-partum	MODÉRÉ
Âge	FAIBLE
Varices des membres inférieurs	FAIBLE
Position assise prolongée (voyages en avion ou en voiture)	FAIBLE
Obésité	FAIBLE
THROMBOPHILIE BIOLOGIQUE	
Syndrome des antiphospholipides	ÉLEVÉ
Déficit sévère en antithrombine	ÉLEVÉ
Déficit sévère en protéine C avec antécédents familiaux	ÉLEVÉ
Déficit sévère en protéine S avec antécédents familiaux	ÉLEVÉ
Mutation Leiden du facteur V, homozygote	ÉLEVÉ
Mutation Leiden du facteur V, hétérozygote	MODÉRÉ
Mutation G20210A de la prothrombine	MODÉRÉ
Niveaux élevés des facteurs VIII et IX	MODÉRÉ
Hyperhomocystéinémie	MODÉRÉ

■ **ÉLEVÉ** : odds ratio > 10

■ **MODÉRÉ** : odds ratio 2-9

■ **FAIBLE** : odds ratio < 2



Clinique

Les symptômes habituels de **TVP** comprennent un œdème et/ou une **douleur de la jambe concernée** ainsi qu'une douleur à la palpation, une augmentation de la **chaleur locale**, un **érythème** ou une dilation des veines superficielles. La TVP peut également être asymptomatique. Étant donné que l'EP est une conséquence de la TVP, des signes de TVP peuvent aussi être présents chez les patients souffrant d'une EP.

Une **EP** est suspectée chez les patients présentant une dyspnée/**polypnée**, une **douleur thoracique d'allure pleurale**, une syncope, une hémoptysie ou une instabilité hémodynamique soudaine (état de choc ou hypotension). En règle générale, une suspicion d'EP peut être définie comme toute dyspnée et/ou douleur thoracique d'apparition ou d'aggravation récente sans diagnostic alternatif évident ⁽²¹⁾.

Ces signes et symptômes ne sont ni sensibles ni spécifiques à la TVP ou à l'EP et plusieurs autres diagnostics doivent être pris en considération (**Tableau 2**). Les antécédents médicaux et la présence de facteurs de risque (voir **Tableau 1**) sont d'autres éléments importants pour évaluer la probabilité clinique de la MTEV.

→ L'intégration de plusieurs données cliniques dans une **règle de prédiction clinique (RPC)** est une façon rapide et facile de classer les patients présentant une suspicion de MTEV en trois catégories de **probabilité pré-test (PPT)** : faible (prévalence < 10 %), intermédiaire (prévalence 10-30 %) et forte (prévalence > 40 %).

→ La probabilité clinique **oriente la démarche diagnostique**.

Tableau 2 : Diagnostic différentiel

SUSPICION DE TVP	SUSPICION D'EP
Élongation ou claquage musculaire	Pneumonie
Arthrite du genou ou de la hanche, y compris la goutte	Bronchite aiguë
Rupture d'un kyste poplité	Pneumothorax
Hématome	Œdème aigu du poumon
Lymphangite	Cancer du poumon
Lymphœdème	Infarctus du myocarde
Cellulite	Dissection aortique
Varices des membres inférieurs	Contracture musculaire
Reflux veineux	Fracture de côte
Modifications vasomotrices (par exemple dans un membre paralysé)	
Thrombose veineuse superficielle	
Syndrome post-thrombotique	



Les règles de prédiction clinique (RPC) les plus souvent utilisées et les mieux validées sont les scores de Wells pour la TVP (Tableau 3) et l'EP (Tableau 4) et le score de Genève révisé pour l'EP (Tableau 5). Les scores de Wells permettent également la division en deux catégories : TVP/EP improbable et TVP/EP probable. La distribution habituelle des catégories de PPT et la prévalence de la maladie dans chaque catégorie est résumée au Tableau 6.

Tableau 3 : Règle de prédiction clinique pour la TVP : le score de Wells ^(22, 23)

Chez les patients présentant des symptômes dans les deux jambes, la jambe la plus symptomatique est utilisée pour le calcul du score.

CARACTÉRISTIQUE CLINIQUE	POINTS
FACTEURS DE RISQUE	
• Cancer actif (traitement en cours, au cours des 6 mois précédents ou palliatif)	1
• Paralysie, parésie ou immobilisation récente des membres inférieurs par un plâtre	1
• Alitement récent > 3 jours ou chirurgie majeure requérant une anesthésie générale ou régionale au cours des 12 semaines précédentes	1
• Antécédent documenté de TVP	1
SIGNES CLINIQUES, SYMPTÔMES	
• Douleur localisée sur le trajet du système veineux profond	1
• Œdème de toute la jambe	1
• Œdème du mollet avec différence de diamètre de plus de 3 cm par rapport au mollet du côté asymptomatique (mesuré à 10 cm en dessous du genou)	1
• Œdème prenant le godet uniquement du côté symptomatique	1
• Circulation veineuse collatérale superficielle (non variqueux)	1
JUGEMENT CLINIQUE	
• Un autre diagnostic est au moins aussi probable que la TVP	-2
PROBABILITÉ CLINIQUE (3 NIVEAUX)	
● Faible	≤ 0
● Intermédiaire	1 ou 2
● Forte	≥ 3
PROBABILITÉ CLINIQUE (2 NIVEAUX)	
■ TVP improbable	< 2
■ TVP probable	≥ 2

Tableau 4 : Règles de prédiction clinique pour l'EP : le score de Wells ⁽²⁴⁾

TABLEAU CLINIQUE	POINTS
FACTEURS DE RISQUE	
• Antécédent documenté de TVP ou EP	1,5
• Alitement récent > 3 jours ou chirurgie majeure requérant une anesthésie générale ou régionale au cours des 12 semaines précédentes	1,5
• Cancer actif (traitement au cours des 6 mois précédents ou palliatif)	1
SIGNES CLINIQUES, SYMPTÔMES	
• Hémoptysie	1
• Fréquence cardiaque > 100/min	1,5
• Signes cliniques de TVP	3
JUGEMENT CLINIQUE	
• Autre diagnostic moins probable que l'EP	3
PROBABILITÉ CLINIQUE (3 NIVEAUX)	TOTAL
● Faible	0-1
● Intermédiaire	2-6
● Forte	> 6
PROBABILITÉ CLINIQUE (2 NIVEAUX)	TOTAL
■ EP improbable	≤ 4
■ EP probable	> 4

Tableau 5 : Règles de prédiction clinique pour l'EP : le score de Genève révisé ⁽²¹⁾

TABLEAU CLINIQUE	POINTS
FACTEURS DE RISQUE	
• Âge > 65 ans	1
• Antécédent documenté de TVP ou EP	3
• Chirurgie ou fracture au cours du mois précédent	2
• Cancer actif	2
SIGNES CLINIQUES, SYMPTÔMES	
• Douleur spontanée du mollet	3
• Hémoptysie	2
• Fréquence cardiaque 75-94/min	3
≥ 95/min	5
• Douleur à la palpation profonde du mollet et œdème unilatéral	4
PROBABILITÉ CLINIQUE (3 NIVEAUX)	TOTAL
● Faible	0-3
● Intermédiaire	4-10
● Forte	≥ 11



Tableau 6 : Distribution de la probabilité pré-test et prévalence de la TVP/EP

Catégorie de PPT	Score de Wells ⁽²⁵⁾		Score de Wells ⁽²⁶⁾		Score de Genève révisé ⁽²⁶⁾	
	% du total	TVP (%)	% du total	EP (%)	% du total	EP (%)
SCORE À 3 NIVEAUX						
Faible	44	5	59	6	36	9
Intermédiaire	36	17	35	23	59	26
Élevé	20	53	6	49	5	76
TOTAL	100	19	100	12	100	22

SCORE À 2 NIVEAUX	Score de Wells ⁽²⁵⁾		Score de Wells ⁽²⁶⁾	
	% DU TOTAL	TVP (%)	% DU TOTAL	EP (%)
Improbable	54	6	69	8
Probable	46	28	31	34
TOTAL	100	16	100	16



Diagnostic ALGORITHME NON INVASIF

Un diagnostic précis et rapide est essentiel chez les patients présentant une suspicion de MTEV. Le fait de passer à côté du diagnostic peut conduire à une EP potentiellement fatale, tandis qu'un diagnostic faussement positif conduit à un traitement anticoagulant inutile avec un risque d'hémorragie majeure ou fatale.

De plus, du fait d'un indice de suspicion clinique de plus en plus faible, la **prévalence de la maladie chez les patients non hospitalisés** vus pour suspicion d'embolie pulmonaire a considérablement diminuée. Elle est **inférieure à 10 %** dans certaines populations⁽¹²⁾. Ceci explique la nécessité d'une **approche efficace non invasive afin d'exclure en toute sécurité la MTEV** et d'identifier les patients chez lesquels un traitement anticoagulant est inutile.

Chez la grande majorité de patients, une **stratégie d'investigation non invasive** est réalisable. Elle consiste en une utilisation séquentielle d'une RPC pour l'évaluation de la **probabilité pré-test**, des **D-dimères** et de techniques **d'imagerie** comme l'écho doppler (ED) et l'angio-scanner pulmonaire (CTPA) (Figure 3)^(9,11). Bien que le scanner soit l'examen le plus fiable pour le diagnostic de l'EP, les algorithmes qui utilisent la scintigraphie pulmonaire de **ventilation/perfusion** sont sûrs et peuvent être préférés pour les populations chez lesquelles une exposition à des radiations est problématique (risque de cancer du sein chez les femmes jeunes).

PASSER À CÔTÉ DU DIAGNOSTIC

➔ EP potentiellement fatale

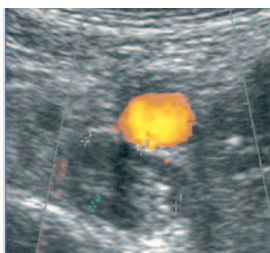
RÉSULTAT FAUSSEMENT POSITIF

➔ Anticoagulants inutiles

- **L'évaluation de la probabilité clinique et le dosage des D-dimères sont recommandés comme première étape diagnostique chez les patients présentant une suspicion de MTEV** ^(27,28). Cette stratégie est efficace en termes de coûts ⁽²⁹⁾ et permet d'exclure en toute sécurité une MTEV chez 30 à 50 % des patients non hospitalisés présentant une suspicion de MTEV ⁽³⁰⁾.
- En cas de **probabilité pré-test forte** ou de **D-dimères positifs**, il est **nécessaire** de poursuivre par un **écho-doppler (ED)** si l'on suspecte une TVP ⁽⁹⁾ ou par un **angio-scanner multi-barrette** si l'on suspecte une EP ⁽¹¹⁾.

Du fait d'une valeur prédictive négative (VPN) élevée, le dosage des D-dimères est déterminant pour exclure rapidement une MTEV. La VPN étant influencée à la fois par la sensibilité mais également par la prévalence de la maladie, le niveau de probabilité clinique auquel un test D-dimère peut être appliqué dépend de sa sensibilité.

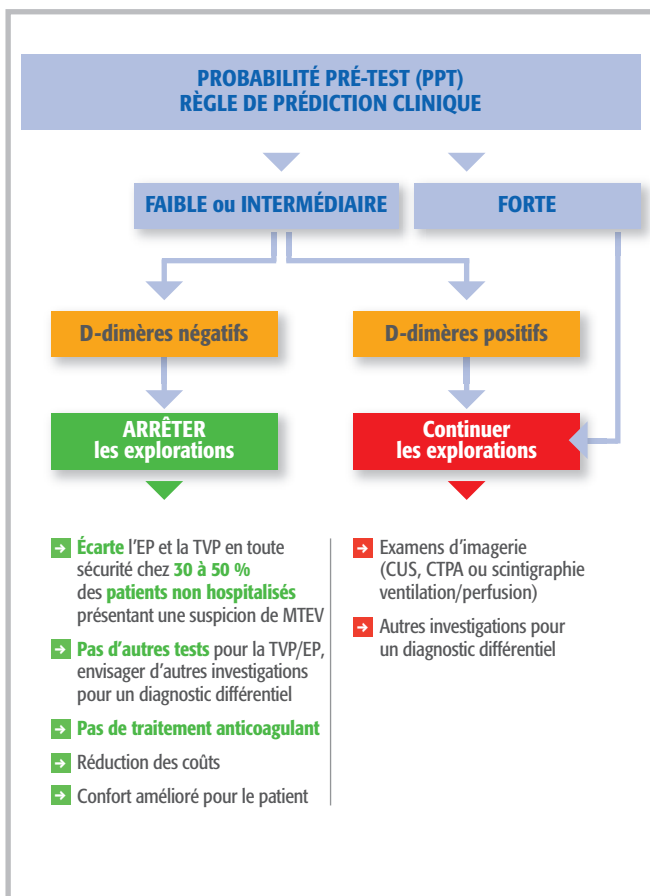
- **Un test D-dimère très sensible permet d'exclure une MTEV en toute sécurité chez les patients dont la PPT est faible ou intermédiaire, tandis qu'un test D-dimère moins sensible ne permet l'exclusion diagnostique que chez les patients dont la PPT est faible** ⁽⁹⁾ (voir également **Tableau 9**).
- **Le test D-dimère ne doit PAS être utilisé chez les patients dont la PPT est forte**, car dans cette situation environ 1 patient sur 10 est susceptible d'avoir une EP même en cas de D-dimères négatifs ⁽³¹⁾.



Détection de la TVP par échographie de compression (image de gauche) et de l'EP par scanner (image de droite).



Figure 3 : Algorithme diagnostique pour les patients non hospitalisés avec suspicion de **TVP** ou d'**EP** ^(9, 11)



→ Dans cet algorithme, le résultat des D-dimères **fait référence à un test hautement sensible**. Avec des tests moins sensibles, l'exclusion n'est possible que chez les patients dont la probabilité pré-test est faible.

→ L'utilisation d'une stratégie diagnostique validée est cruciale pour l'exclusion de l'EP car si une telle stratégie n'est pas poursuivie jusqu'à son terme, le risque d'EP et de décès au cours des semaines suivant la suspicion initiale est multiplié par 4 ⁽³²⁾.

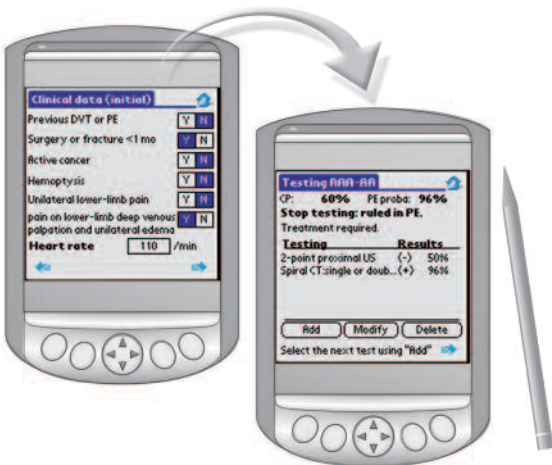
Diagnostic SYSTÈMES D'AIDE À LA DÉCISION CLINIQUE

Malgré l'existence de recommandations basées sur des preuves, le **diagnostic de MTEV** reste un défi pour les médecins ⁽³²⁾.

Des **systèmes d'aide à la décision assistée par ordinateur** et utilisant des algorithmes générant des recommandations spécifiques peuvent constituer une aide à décision.

- **SPEED** (*Suspected Pulmonary Embolism in Emergency Department* ou Embolie pulmonaire suspectée aux Urgences) est un logiciel d'aide à la décision pour la suspicion d'**embolie pulmonaire**, mis au point par l'équipe du C.H.U. d'Angers (disponible sur www.thrombus.fr).
- **SPEED** est embarqué sur des ordinateurs de poche et guide la décision diagnostique pas à pas, jusqu'à ce que le risque d'erreur soit suffisamment faible pour exclure ou affirmer le diagnostic d'une embolie pulmonaire en toute sécurité.

L'algorithme du logiciel SPEED guide le médecin dès la saisie des données cliniques et jusqu'au diagnostic final.



- Un essai randomisé multicentrique a démontré que l'utilisation du logiciel SPEED conduit à une meilleure approche diagnostique que le matériel de formation sur support papier ⁽³³⁾.



Pronostic de l'EP IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

L'EP est une maladie potentiellement mortelle, mais le risque de mortalité à court terme varie énormément. Chez les patients en état de choc ou présentant une instabilité hémodynamique (EP massive ou à risque élevé), la mortalité est de 15 à 40 % et le décès peut survenir dans l'heure suivant l'apparition des symptômes. Chez les 30 % de patients ayant un risque intermédiaire (EP submassive) qui sont stables sur le plan hémodynamique mais qui montrent des signes de dysfonction ventriculaire droite, la mortalité est de 3 à 15 %. En revanche, chez la majorité des patients ayant une fonction ventriculaire droite normale, la mortalité est < 1 % ⁽²⁷⁾.

La stratification individuelle du risque est un outil utile pour guider la prise de décision clinique, et elle comprend l'évaluation des critères cliniques, de la dysfonction ventriculaire droite et des signes de souffrance myocardique (**Tableau 7**) ^(27, 34).

Les patients souffrant d'EP massive ont le risque de décès le plus élevé et le recours à la thrombolyse ou à l'embolctomie doit être envisagé ⁽²⁷⁾.

Identifier les patients stables sur le plan hémodynamique et présentant un risque de mortalité précoce faible pourrait permettre d'orienter ces patients vers une prise en charge ambulatoire ⁽³⁴⁾. Les **patients à faible risque d'EP** peuvent être identifiés par le "*Pulmonary Embolism Severity Index*" ou PESI ⁽³⁴⁾, un score clinique fondé sur 11 paramètres habituellement recueillis en routine.

Un essai randomisé contrôlé a démontré la faisabilité et la sécurité de décider d'une prise en charge ambulatoire de l'EP sur la base du score PESI ⁽⁵⁷⁾. La mesure du marqueur cardiaque **NT-proBNP** est elle aussi un outil utile. Une étude pragmatique avec suivi a montré que 45 % des patients présentant une EP aiguë et stable sur le plan hémodynamique avaient de faibles niveaux de NT-proBNP et pouvaient être traités en toute sécurité en ambulatoire ⁽³⁵⁾.

Tableau 7 : Stratification du risque de l'EP (recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC)) ⁽²⁷⁾

RISQUE DE MORTALITÉ PRÉCOCE LIÉE À L'EP	MARQUEURS DE RISQUE			CONSÉQUENCES POTENTIELLES DU TRAITEMENT
	Clinique (état de choc ou hypotension)	Dysfonction du VD (*)	Souffrance myocardique (**)	
ÉLEVÉ (> 15%) 5-10 % des cas	Oui	Pos. (***)	Pos. (***)	Thrombolyse ou embolctomie
INTERMÉDIAIRE (3-15 %) Jusqu'à 30 % des cas	Non	Pos. Pos. Neg.	Pos. Neg. Pos.	Hospitalisation
FAIBLE (< 1%) Jusqu'à 60 % des cas	Non	Neg.	Neg.	Sortie rapide ou prise en charge ambulatoire

* Dysfonction du VD : dysfonction ventriculaire droite évaluée par échocardiographie et/ou peptides natriurétiques de type type B (BNP, NT-proBNP).

** La souffrance myocardique est révélée par un dosage de troponine cardiaque élevé.

*** En présence d'un état de choc ou d'une hypotension, il n'est pas nécessaire de confirmer la dysfonction du VD / souffrance myocardique pour établir un niveau de risque élevé.



LES D-DIMÈRES



Définition - Biochimie

Les **D-dimères** sont des **marqueurs** de l'activation de la **coagulation** et de la **fibrinolyse** (Figure 4). La coagulation entraîne la formation d'un caillot de fibrine, tandis que la dégradation ultérieure par le système fibrinolytique génère un mélange hétérogène de **produits de dégradation de la fibrine** caractérisé par la présence de multiples épitopes de **D-dimères**.

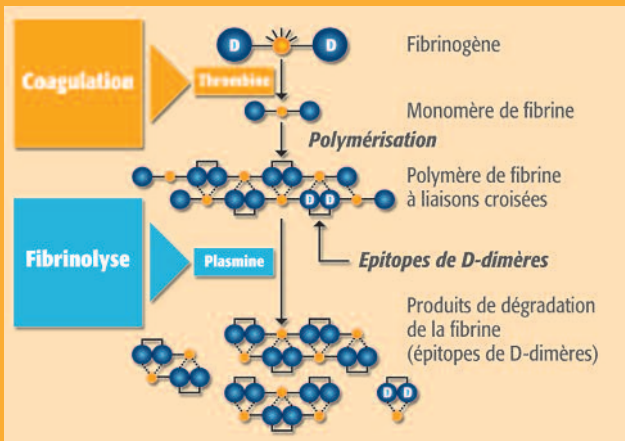


Figure 4 : Les D-dimères sont des marqueurs de la formation et de la dissolution d'un caillot de fibrine ⁽³⁶⁾.

Le fibrinogène est composé de deux domaines D séparés par un domaine E central. Le caillot de fibrine insoluble est formé par la polymérisation de monomères de fibrine, générés par la thrombine. La fibrine est stabilisée par la formation de liaisons croisées covalentes entre deux domaines D adjacents (ceci crée l'épitope de D-dimères). La lyse de la fibrine par la plasmine entraîne la création d'un mélange de produits de dégradation de la fibrine soluble de tailles variables, contenant de multiples épitopes de D-dimères.



De petites quantités de D-dimères sont présentes dans le plasma des personnes en bonne santé, en raison de l'activité physiologique continue de formation et de lyse de la fibrine qui concerne en permanence 2 à 3 % du fibrinogène plasmatique.

→ Chez les patients souffrant de MTEV, la lyse de thrombi **multiplie environ par 8 les niveaux de D-dimères plasmatiques**, lesquels diminuent avec la durée des symptômes et du traitement anticoagulant (la demi-vie plasmatique est d'environ 8 heures)⁽⁹⁾.

→ Étant donné que les niveaux de D-dimères sont élevés chez presque tous les patients souffrant d'une MTEV aiguë testés à l'aide d'un **test hautement sensible**, un patient ayant un **niveau plasmatique normal** (c'est à dire en dessous d'un niveau seuil prédéfini) **a un risque très faible d'avoir une TVP ou une EP**. Par conséquent, l'utilité du dosage des D-dimères réside dans sa capacité à **exclure la présence d'une MTEV**.

Les D-dimères ne sont pas spécifiques de la MTEV et des concentrations élevées sont également observées dans de nombreuses autres situations où l'activation de coagulation et de la fibrinolyse se produit (Tableau 8). Ceci rend les D-dimères moins utiles pour l'exclusion de la MTEV chez les patients hospitalisés, en raison de la fréquence des co-morbidités associées à une élévation des D-dimères.

Tableau 8 : D-dimères élevés en l'absence de MTEV^(9, 36, 37)

Infection
Inflammation
Cancer
Chirurgie
Traumatisme, brûlures étendues
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
Grossesse
Âge
Insuffisance rénale
Antécédents de MTEV
Troubles cardio-/cérébro-vasculaires
• Syndrome coronarien aigu
• Insuffisance cardiaque
• Accident vasculaire cérébral
• Fibrillation auriculaire
• Thrombose veineuse cérébrale
• Dissection de l'aorte



Les tests diagnostiques : CRITÈRES DE VALIDITÉ D'UN TEST D'EXCLUSION

Les concentrations de D-dimères peuvent être mesurées par de nombreux tests disponibles sur le marché, à base **d'anticorps monoclonaux spécifiques des épitopes de D-dimères** présents dans les produits de dégradation de la fibrine sans réactivité croisée avec le fibrinogène⁽⁹⁾. La technologie de détection est fondée sur le **test ELISA de type sandwich**, l'agglutination de particules de latex ou l'agglutination directe sur sang total.

Leurs performances diagnostiques pour la MTEV sont variables d'un test à l'autre. Ils peuvent être quantitatifs ou qualitatifs, manuels ou entièrement automatisés, et pratiqués sur des échantillons de plasma ou de sang total. La précision, pour la MTEV, est variable d'un test à l'autre. Les tests automatisés quantitatifs ont une forte sensibilité (> 95 %) et une faible spécificité (40-50 %), tandis que les tests manuels d'agglutination sur du sang total ont une sensibilité plus faible (~ 85 %) mais une spécificité plus élevée (~ 70 %)⁽³⁸⁾.

En raison des variations de sensibilité et spécificité, les cliniciens doivent connaître les performances diagnostiques du test utilisé dans leur établissement (Tableaux 10 et 11; voir pages 18-19).

- La **sensibilité** détermine la **sécurité** du test D-dimère pour l'exclusion de la MTEV et doit être proche de 100 % pour réduire autant que possible le nombre de faux négatifs (VPN > 97 %) sur une grande échelle de probabilité pré-test. Les **recommandations des sociétés savantes** (Clinical and Laboratory Standards Institute) préconisent une **sensibilité minimum de 97 %** et une **VPN d'au moins 98 %** pour les patients classés en probabilité pré-test faible ou intermédiaire⁽³⁹⁾.
- La **spécificité** détermine l'**utilité clinique** (efficacité) du test en terme de nombre de patients présentant une suspicion de MTEV et pouvant être exclus. Plus la spécificité est faible, plus le nombre de positifs exigeant le recours à d'autres examens est élevé.

Les tests D-dimères **manquent de standardisation** et les résultats dépendent du test utilisé⁽⁹⁾. Les tests D-dimères sont habituellement corrélés, mais les résultats ne sont pas identiques du fait de différences dans la spécificité des anticorps, la sensibilité analytique, les calibrateurs et les unités statistiques. Ceci signifie que chaque test possède sa propre valeur seuil, spécifique à une méthode, laquelle doit être validée cliniquement pour l'exclusion de la MTEV.



La **validation clinique** finale est une **étude diagnostique pragmatique** avec un suivi de **3 mois des patients** chez lesquels le diagnostic a été exclu, afin de détecter d'éventuels événements thrombotiques retardés et d'établir la véritable performance diagnostique du test. La procédure d'exclusion (c'est à dire la combinaison de la PPT et des D-dimères négatifs) est considérée comme étant sûre si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du taux de récurrence thromboembolique à 3 mois ne dépasse pas 3 %⁽⁴⁰⁾.

→ Le choix du test D-dimère le plus approprié pour l'**exclusion de la MTEV** implique une évaluation des performances analytique, opérationnelle et clinique (**Tableau 9**). La préférence doit être donnée aux tests qui ont été soumis à une **validation clinique adéquate et dont le coefficient de variation (CV) est suffisamment faible pour la valeur seuil (cutt-off)**⁽⁹⁾.

Tableau 9 : Qualités requises d'un test de dosage des D-dimères pour l'exclusion de la MTEV^(9, 39)

QUALITES	OBJECTIF
ANALYTIQUES	<ul style="list-style-type: none">• Résultats précis du test autour de la valeur seuil<ul style="list-style-type: none">- Tests qualitatifs : variabilité inter-observateurs faible- Tests quantitatifs : faible CV < 7,5 %
OPÉRATIONNELLES	<ul style="list-style-type: none">• Facile d'emploi : disponible 24 h /24 et 7 jours/7• Temps de réponse (TR) rapide : < 1 heure
CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none">• Sensibilité élevée (≥ 97 %) : exclusion en toute sécurité chez les patients dont la PPT est faible ou intermédiaire. (VPN ≥ 98 %)• Spécificité raisonnable (> 40 %) : réduit le nombre de positifs nécessitant une imagerie pour confirmer ou infirmer le diagnostic• Validé par une étude diagnostique pragmatique avec suivi : le taux de récurrence thromboembolique à 3 mois chez les patients exclus ne doit pas dépasser 3 % (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %)



Performances diagnostiques des différents tests de dosage des D-dimères

Impact sur la sécurité et l'efficacité de l'exclusion de la MTEV

La **sécurité** (valeur prédictive négative, VPN) et l'**efficacité** (taux d'exclusion) des tests de dosage des D-dimères sont des critères essentiels pour exclure en toute sécurité le diagnostic de MTEV chez des patients suspects vus en ambulatoire, **c'est à dire réduire le recours à d'autres investigations et éviter un traitement anticoagulant chez le plus grand nombre de patients**. Ces deux critères sont déterminés par la prévalence de la MTEV (probabilité pré-test, PPT) et les performances diagnostiques du test en terme de sensibilité et de spécificité. L'impact de ces deux critères peut être illustré à partir de deux exemples typiques de tests de dosage des D-dimères ⁽³⁸⁾ :

- ➔ **Test A : test de sensibilité élevée** (par exemple dosage quantitatif ELISA) ; sensibilité **99 %** et spécificité **40 %**.
- ➔ **Test B : test de sensibilité modérée** (par exemple un test d'agglutination sur sang total) ; sensibilité **88 %** et spécificité **70 %**.

Pour les deux tests A et B, la **VPN** (Tableau 10) et le **taux d'exclusion** (Tableau 11) peuvent être calculés pour une prévalence de MTEV de 10 %, 30 % et 70 % comme typiquement observées respectivement chez les patients ambulatoires avec PPT faible, intermédiaire et forte. Ces calculs sont faits à partir d'un tableau de contingence 2x2 se basant sur la sensibilité / spécificité du test ainsi que sur la prévalence de la MTEV.

Tableau 10 : Impact de la sensibilité des tests sur la sécurité d'exclusion de la MTEV (fondé sur les valeurs typiques de sensibilité) ⁽³⁸⁾

GROUPE PPT (% du total - valeurs typiques)	PRÉVALENCE DE LA MTEV (%)	SÉCURITÉ ; VPN (%)	
		Test A	Test B
		Sensibilité 99 %	Sensibilité 88 %
FAIBLE (30 %)	10	99,7	98,1
INTERMÉDIAIRE (60 %)	30	98,7	93,2
FORTE (10 %)	70	94,5	71,4

INTERPRÉTATION :

Une exclusion en toute sécurité nécessite une VPN ≥ 98 % (zone verte) ⁽³⁹⁾

- ➔ Le **Test A** s'il est négatif permet d'exclure le diagnostic **en toute sécurité** chez les patients des groupes de PPT faible et intermédiaire, soit 90 % du total de la cohorte.
- ➔ Le **Test B** ne permet d'exclure le diagnostic que chez les patients classés en PPT faible, soit seulement 30 % du total de la cohorte.



Tableau 11 : Impact de la spécificité des tests sur l'efficacité (pourcentage de patients chez lesquels le test exclut la MTEV) (fondé sur les valeurs typiques de spécificité) ⁽³⁸⁾

GROUPE DE PPT (% du total - valeurs typiques)	PRÉVALENCE DE MTEV (%)	EFFICACITÉ (% d'exclusion)			
		Test A		Test B	
		Spécificité 40 %		Spécificité 70 %	
		% du groupe de PPT	% du total	% du groupe de PPT	% du total
FAIBLE (30 %)	10	36	11	64	19
INTERMÉDIAIRE (60 %)	30	28	17		
FORTE (10 %)	70				
		TOTAL : 28 %		TOTAL : 19 %	

INTERPRÉTATION :

- Le **Test A** permet d'exclure en toute sécurité respectivement 36 % et 28 % des patients classés en PPT faible et intermédiaire. En tenant compte de la répartition entre les groupes de PPT cela revient à exclure **la MTEV chez 28 % de l'ensemble** des patients suspectés de MTEV.
- Le **Test B** permet d'exclure en toute sécurité 64 % des patients du groupe à PPT faible (une proportion plus élevée que le test A en raison de sa plus grande spécificité). Toutefois, en raison de la faible sensibilité du test B, ce test **ne peut pas être utilisé pour exclure** les patients ayant une **PPT intermédiaire**. En conséquence **la proportion de patients chez lesquels le diagnostic est exclu par le test B sur l'ensemble de la cohorte** des patients suspects de MTEV n'est que de 19 %.

- Les **performances diagnostiques** des tests de dosage des D-dimères ont un impact évident sur la prise en charge des patients.
- La performance du test doit atteindre **un équilibre optimal entre sensibilité et spécificité** afin d'exclure une MTEV en toute sécurité (VPN \geq 98 %) tout en évitant le recours aux examens d'imagerie complémentaires chez le plus grand nombre possible de patients.
- Comme illustré ci-dessus, un **test ELISA quantitatif hautement sensible** peut être utilisé pour exclure les patients **dans les deux groupes de PPT faible et intermédiaire**, et non pas uniquement dans le groupe de PPT faible qui ne représente en moyenne que 30 % des cohortes de patients suspects de MTEV, avec une prévalence moyenne de 10 %.



QUESTIONS / RÉPONSES

La limite de 500 ng/mL est-elle une valeur seuil universelle pour l'exclusion de la MTEV par les tests de dosage des D-Dimères ?

VIDAS® D-dimer Exclusion™, avec une valeur seuil nominale de 500 ng FEU/mL est la méthode de dosage des D-dimères la plus largement validée pour l'exclusion de l'EP. Une méta-analyse de 7 études diagnostiques pragmatiques a montré qu'un dosage des D-dimères VIDAS inférieur à ce seuil était obtenu chez 40 % des 5 622 patients ayant une PPT faible/intermédiaire ou « improbable »⁽⁴¹⁾. Le taux de récurrence thromboembolique à 3 mois dans cette cohorte de 2 248 patients chez lesquels l'EP a été exclue était de seulement 0,14 % (VPN 99,9 %).

Cependant, il est important de souligner qu'il n'existe **pas de standardisation** de tous les tests D-dimères et que par conséquent, chaque méthode possède sa propre valeur seuil d'exclusion de la MTEV, **laquelle devrait être cliniquement validée par des études diagnostiques pragmatiques avec suivi**⁽⁹⁾. De plus, les résultats du test D-dimère sont exprimés **en unités de D-dimères ou en unités d'équivalent fibrinogène** (FEU ; 1 ng de D-dimère est égal à 2 ng de FEU).

La MTEV peut-elle être exclue en toute sécurité sur la base d'un résultat de test D-dimère négatif ?

Le dosage des D-dimères **ne doit jamais être utilisé seul pour exclure une MTEV**. Tout résultat négatif doit être interprété **dans le cadre d'une probabilité pré-test et dans le contexte clinique du patient**.

Des études diagnostiques pragmatiques avec suivi, combinant l'évaluation de la probabilité clinique et le dosage des D-dimères ont clairement confirmé que l'on pouvait, **en toute sécurité, ne pas traiter par anticoagulants** les patients suspects de MTEV ayant un test **D-dimère négatif** et une probabilité clinique faible ou intermédiaire^(30, 41).

Ceci peut être le cas chez certains patients présentant une **TVP distale** ou une **EP sous-segmentaire**. Cependant, la pertinence clinique de tels petits thrombi fait l'objet de débats. Qui plus est, la sécurité du non-traitement des patients dont le test D-dimère est normal et la probabilité clinique faible ou intermédiaire a été largement démontrée par un risque thromboembolique faible à 3 mois, indépendamment de la présence de ces petits thrombi^(30, 41).

Dans certaines circonstances cependant, le dosage des D-dimères peut être plus faible qu'attendu, donnant lieu à de faux négatifs.

Par exemple, il ne faut pas utiliser le dosage des D-dimères pour l'exclusion de la MTEV chez les patients dont la PPT est forte, dont les symptômes sont anciens (plus d'une semaine), ou sous traitement anticoagulant^(13, 31).





Des D-dimères positifs indiquent-ils que le patient présente une MTEV ?

Les D-dimères ont une **spécificité modérée pour la MTEV**, et des niveaux élevés de D-dimères (c'est à dire au-dessus du seuil d'exclusion de la MTEV) sont observés dans plusieurs états cliniques (voir **Tableau 8**). La probabilité de MTEV augmente avec le niveau de D-dimères, suggérant l'intérêt potentiel d'un seuil d'affirmation diagnostique⁽⁹⁾. Toutefois, **aucune valeur seuil d'affirmation diagnostique suffisamment fiable n'a été établie**. Bien qu'il existe une limite au-dessus de laquelle les D-dimères sont suffisamment spécifiques pour établir le diagnostic de MTEV, très peu de patients ont un dosage de D-dimères au-dessus de ce niveau. Les cliniciens seraient de toutes façons réticents à poser le diagnostic de TVP ou d'EP en fonction du seul dosage des D-dimères et demanderaient tout de même une imagerie complémentaire de confirmation.

Par conséquent, **le test D-dimère ne doit être uniquement utilisé que comme test d'exclusion.**

Les D-dimères peuvent-ils être utilisés pour l'exclusion de la MTEV dans des populations spécifiques ?

Les D-dimères sont élevés chez les **personnes âgées, les patients atteints d'un cancer, la plupart des patients hospitalisés** ainsi que chez **une proportion importante des patients ayant des antécédents de MTEV**⁽⁹⁾. Associés à une règle de prédiction clinique, les D-dimères permettent l'**exclusion diagnostique en toute sécurité dans ces différentes populations**^(9, 13). Cependant, l'**utilité clinique diminue** puisqu'une proportion plus faible de suspicions de MTEV peut être exclue. Le nombre de sujets à tester (NNT) pour exclure un événement de MTEV est d'environ 3 chez les patients non hospitalisés tout venant, mais ce chiffre est de 2 à 10 fois supérieur chez les patients avec antécédent de MTEV (NNT = 6), cancer (NNT = 9), chez les patients âgés (NNT = 20) et les patients hospitalisés (NNT = 30)⁽⁹⁾.

Quoi qu'il en soit, le dosage des D-dimères demeure coût-efficace chez les **personnes âgées** même si 5 % seulement d'entre eux ont un résultat négatif⁽²⁹⁾. Pour améliorer la spécificité chez les patients âgés, sans compromettre la sécurité, l'utilisation d'une **valeur seuil des tests D-dimères ajustée à l'âge** a été étudiée rétrospectivement au sein de cohortes de patients présentant une suspicion d'EP⁽⁴²⁾. Chez les patients âgés de plus 50 ans, la nouvelle valeur seuil (ng/mL, **VIDAS® D-Dimer Exclusion**) est définie par **l'âge du patient x 10**. Toutefois, une étude diagnostique pragmatique de validation de cette valeur seuil est nécessaire avant qu'elle ne puisse être introduite dans la routine clinique.

La **grossesse** entraîne une augmentation progressive des D-dimères, qui atteignent une valeur maximale à l'accouchement et diminuent ensuite jusqu'à revenir à la normale dans les 4 semaines suivant l'accouchement^(43, 44).

En raison du manque d'études de validation adéquates, **le dosage des D-dimères ne fait pas encore partie des recommandations sur les tests diagnostiques à utiliser chez les femmes enceintes** présentant une suspicion de MTEV⁽⁴⁵⁾. Pour améliorer la spécificité, sans compromettre la sensibilité, des **valeurs seuils plus élevées** (1 890 ng/mL pour le **VIDAS® D-Dimer**

Exclusion) ont été établies pour **l'exclusion de la TVP dans cette population** ⁽⁴⁶⁾. Toutefois, à nouveau, une étude complémentaire sera nécessaire avant que cette valeur ne puisse être utilisée en pratique clinique.

Quelle est la différence entre les RPC de Wells à deux niveaux et à trois niveaux ?

La VPN est influencée par la prévalence de la maladie. Le but d'une RPC comme le score de Wells est donc d'identifier les patients dont la probabilité pré-test est suffisamment faible pour permettre une exclusion diagnostique en toute sécurité par un dosage des D-dimères. Ainsi les scores de Wells pour la TVP et l'EP permettent la stratification en **trois catégories (faible, intermédiaire, forte) ou en deux catégories (improbable ou probable)** ; voir **Tableau 6**. Les deux approches ont une précision similaire, avec une prévalence de TVP/EP de moins de 10 % dans les catégories faible ou improbable. Pour la pratique, il est également important de considérer la proportion de patients classés dans une catégorie donnée, car ceci détermine la proportion de patients chez lesquels les D-dimères peuvent être utilisés.

Avec un test D-dimère hautement sensible, la règle à trois niveaux sera plus efficace. Ce test peut en effet être utilisé dans **les catégories de PPT faible et intermédiaire**, qui représentent 80 à 90 % de tous les patients présentant une suspicion, contre 50 à 70 % de la catégorie improbable (**Tableau 6**). A l'inverse, pour **des D-dimères moins sensibles**, le rendement diagnostique peut être amélioré en choisissant **une règle de Wells à deux niveaux**. Dans ce cas, la proportion de patients chez lesquels les D-dimères peuvent être utilisés en toute sécurité pour l'exclusion diagnostique augmentera, passant d'environ 50 % à environ 60 % (**Tableau 6**).

Les D-dimères peuvent-ils être utilisés pour déterminer la durée du traitement anticoagulant ?

Lorsque le diagnostic de MTEV est posé, un traitement anticoagulant oral est nécessaire pour prévenir la récurrence. Ce bénéfice du traitement doit cependant être mis en balance avec le risque hémorragique engendré par le traitement. En fonction des facteurs de risque thromboemboliques sous-jacents, **la durée de traitement varie entre 3 mois (en cas de circonstance déclenchante transitoire), à une durée indéterminée dans le cas de facteurs de risque persistants comme le cancer, tandis qu'un minimum de 6 mois est recommandé chez les patients présentant une MTEV idiopathique**⁽²⁰⁾. Les données concernant la durée optimale du traitement anticoagulant chez les patients présentant une MTEV idiopathique ne permettent pas de trancher de façon définitive, et la durée de traitement constitue toujours un sujet de recherche clinique ⁽⁴⁷⁾. Le but de cette recherche est d'identifier des marqueurs prédictifs de risque qui permettraient de diviser les patients en sous-groupes dont le risque de récurrence serait suffisamment faible ou élevé pour interrompre ou poursuivre le traitement anticoagulant après la période initiale standard de 6 mois.

Bien que les D-dimères soient un prédicteur puissant du risque de récurrence chez les patients avec MTEV idiopathique, ils ne sont pas suffisants à eux seuls, pour déterminer la durée optimale du traitement anticoagulant⁽⁴⁸⁾.



Récemment, le **groupe de travail REVERSE** a identifié **d'autres marqueurs prédictifs cliniques et les a associés aux D-dimères** dans une **règle de décision clinique simple** (Tableau 11)⁽⁴⁷⁾. Cette règle permet d'identifier environ 25 % des patients présentant un premier événement de MTEV idiopathique dont le risque annuel de récurrence de MTEV est suffisamment faible (< 3 %) pour interrompre le traitement en toute sécurité au bout de 5 à 7 mois. La sécurité et l'efficacité de cette règle sont en cours de validation dans une **grande étude de cohorte**.

Tableau 11 : Règle de décision clinique « Men and HERDOO2 » pour l'arrêt du traitement anticoagulant chez les patients présentant une MTEV idiopathique⁽⁴⁷⁾

Les **femmes** présentant **0 ou 1** des caractéristiques suivantes peuvent interrompre le traitement anticoagulant en toute sécurité :

- Signes de maladie post-thrombotique :

Hyperpigmentation

Edema (œdème) ou

Redness (rougeur), sur l'une ou l'autre jambe

- **D**-dimères ≥ 250 ng/mL (VIDAS® D-Dimer Exclusion II)

- **O**bésité : IMC ≥ 30 kg/m²

- **O**lder age (âge avancé) : âge ≥ 65 ans

NOTES :

- La valeur seuil de 250 ng/mL est valable uniquement pour VIDAS D-Dimer Exclusion II.
- Tous les marqueurs prédictifs sont évalués alors que le patient est toujours sous traitement anticoagulant après 5 à 7 mois.
- À l'heure actuelle, la sécurité de cette règle n'a pas été établie.

Les D-dimères ont-ils leur place dans d'autres situations cliniques ?

En association avec d'autres paramètres de laboratoire disponibles en routine, les D-dimères font partie d'un score pour le diagnostic de **coagulation intravasculaire disséminée** (CIVD)⁽⁴⁹⁾. La CIVD est une complication grave du sepsis, du cancer et d'autres situations diverses associées à une activation systémique de la coagulation.

Les indications émergentes des D-dimères comprennent la **stratification du risque des patients présentant une pneumonie extrahospitalière**⁽⁵⁰⁾ et l'**exclusion de pathologies telles que la dissection aortique aiguë**⁽⁵¹⁾ ou la **thrombose veineuse cérébrale**⁽⁵²⁾. Les D-dimères ont également été étudiés comme marqueur global du risque de MTEV en population⁽⁵³⁾ et comme un marqueur prédictif d'événements thromboemboliques et cardiovasculaires chez les patients en fibrillation auriculaire⁽⁵⁴⁾.

Les D-dimères sont **élevés en cas de cancer, situation dans laquelle ils ont une valeur pronostique**⁽⁵⁵⁾. Des D-dimères élevés pourraient être associés à la présence d'un cancer chez les patients présentant une TVP⁽⁵⁶⁾.



RÉFÉRENCES

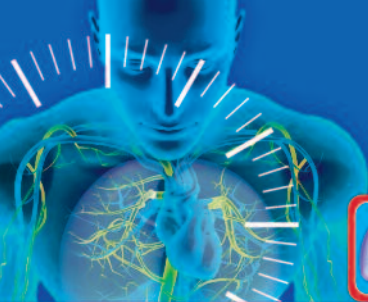
1. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010;38(Suppl):S495-501.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (Suppl.1): I4-8.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756-64.
4. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA, VTE Impact Assessment Group. Venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood.* 2005; 106: Abstract 910.
5. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007; 92: 199-205.
6. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.* 2009; 145: 286-95.
7. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:501-6.
8. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:499-503.
9. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1059-71.
10. Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Huisman MV. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2009;146:347-60.
11. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7 (Suppl 1):312-7.
12. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1244-6.
13. Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med.* 2009;20:441-6.
14. Schellong SM, Bounameaux H, Büller HR. Venous thromboembolism. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 1st edition. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (eds), Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2006.
15. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(Suppl. 1): I22-30.
16. Flinterman LE, Van Der Meer FJ, Rosendaal FR, Doggen CJ. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1262-6.
17. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997;112:974-9.
18. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (Suppl.1): I9-16.





19. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(Suppl): 381S-453S.
20. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(Suppl): 454S-545S.
21. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
22. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, Dryer J, Ward J, Wells PS. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost*. 2003;1:645-51.
23. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-35.
24. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
25. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006 ;295:199-207.
26. Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:957-70.
27. Torbicki A, 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.
28. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol*. 2004;124:15-25.
29. Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1869-77.
30. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 2465-70.
31. Gibson NS, Sohne M, Gerdes VE, Nijkeuter M, Buller HR. The importance of clinical probability assessment in interpreting a normal D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest*. 2008;134:789-93.
32. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2006;144:157-64.
33. Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, Le Gall C, Armand-Perroux A, Martino L, Hachelaf M, Dubart AE, Schmidt J, Cristiano M, Chretien JM, Perrier A, Meyer G. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:677-86.
34. Aujesky D, Hughes R, Jiménez D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2009;7 (Suppl 1):318-21.
35. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1235-41.
36. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1203-4.

37. Karami-Djurabi R, Klok FA, Kooiman J, Velthuis SI, Nijkeuter M, Huisman MV. D-dimer testing in patients with suspected pulmonary embolism and impaired renal function. *Am J Med.* 2009 ;122:1050-3.
38. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296-304.
39. CLSI. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2011.
40. Kruij MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138:941-51.
41. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886-92.
42. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruij MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ.* 2010;340:c1475.
43. Chablotz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfield P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115:150-2.
44. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, Irion O, De Moerloose P. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost.* 2005;3:268-71.
45. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2006;4:496-500.
46. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next "level" in the diagnosis of DVT. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1004-11.
47. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickers L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179:417-26.
48. Bruinstroop E, Klok FA, Van De Ree MA, Oosterwijk FL, Huisman MV. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:611-8.
49. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32:2416-21.
50. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2009;53:633-8.
51. Suzuki T, Distante A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, De Luca Tupputi Schinosa L, Renzulli A, Sabino F, Nowak R, Birkhahn R, Hollander JE, Counselman F, Vijayendran R, Bossone E, Eagle K; IRAD-Bio Investigators. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation.* 2009;119:2702-7.
52. Cucchiara B, Messe S, Taylor R, Clarke J, Pollak E. Utility of D-dimer in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:387-9.
53. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, Heckbert SR. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood.* 2003;101:1243-8.
54. Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2225-31.
55. Di Nisio M, Klerk CP, Meijers JC, Büller HR. The prognostic value of the D-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1531-3.
56. Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica.* 2005;90:214-9.
57. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'Gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-8.



LISTE DES ABRÉVIATIONS

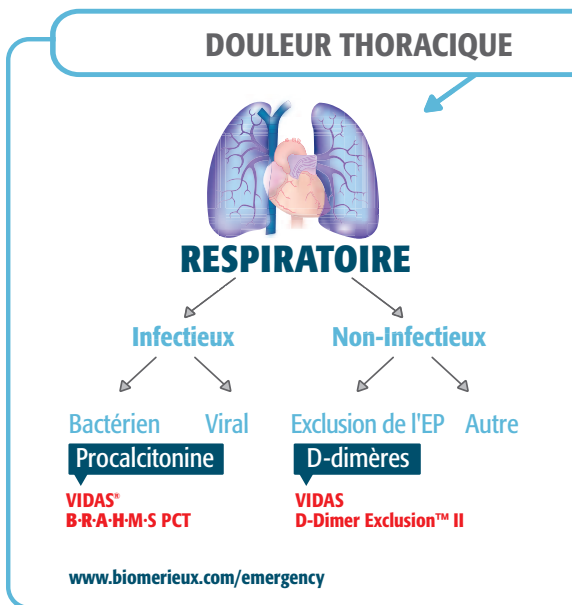
BNP	<i>Brain (or B-type) natriuretic peptide</i> , peptide natriurétique de type B
CDSS	<i>Clinical decision support system</i> , système d'aide à la décision clinique
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CTEPH	<i>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> , hypertension artérielle pulmonaire post-embolique
CTPA	<i>Computerized tomographic pulmonary angiography</i> , l'angio-scanner thoracique
CUS	<i>Compression ultrasound</i> , écho-Doppler (ED) veineux
CV	Coefficient de variation
EP	Embolie pulmonaire
FEU	<i>Fibrinogen equivalent unit</i> , unités d'équivalent fibrinogène (500 ng FEU/mL = 250 ng D-dimère/mL)
HERDOO	Acronyme pour la règle de prédiction clinique fondée sur des signes post-thrombotiques (hyperpigmentation, oedème, rougeur, D-dimère, obésité et âge avancé)
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire thrombo-embolique chronique
NNT	<i>Number needed to test</i> , nombre de sujets à tester pour exclure un événement de MTEV (p. ex. NNT = 3 si 33 % des résultats du test D-dimère sont inférieurs à la valeur limite)
NT-proBNP	<i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i> , peptide natriurétique N-terminal de type B
PESI	<i>Pulmonary Embolism Severity Index</i> , indice de gravité de l'embolie pulmonaire
PPT	Probabilité pré-test
REVERSE	Acronyme de l'étude sur la MTEV récurrente : <i>REcurrent VEnous thromboembolism Risk Stratification Evaluation</i>
RPC	Règle de prédiction clinique
ESC	Société européenne de cardiologie
SAU	Services d'admission aux urgences
SPEED	Acronyme de <i>Suspected Pulmonary Embolism in Emergency Department</i> (Embolie pulmonaire suspectée aux Urgences), un système logiciel d'aide à la décision assistée par ordinateur pour orienter le processus diagnostique concernant les patients présentant une suspicion d'embolie pulmonaire (disponible sur www.thrombus.fr)
SPT	Syndrome post-thrombotique
TAO	Traitement anticoagulant oral
MTEV	Maladie Thromboembolique veineuse
TVP	Thrombose veineuse profonde
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive



VIDAS®

SOLUTIONS DIAGNOSTIQUES D'URGENCE

Contribution d'un test de diagnostic se présentant aux urgences



* Quatre des symptômes les plus fréquemment rencontrés dans les services des urgences hospitalières. Niska R, Bhulya F, and Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Emergency Department Summary. National health statistics reports; n°26. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2010.

VIDAS® D-Dimer Exclusion™ est largement considéré comme le **test ELISA de référence** pour l'exclusion de la MTEV chez les patients à **risque faible et modéré**.

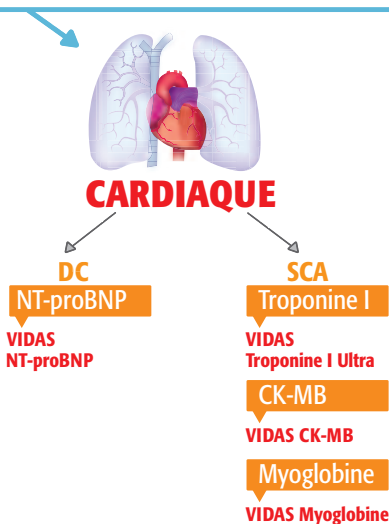
- ➔ Il est **agréé par la FDA et marqué CE** pour l'exclusion de l'EP et de la TVP lorsqu'il est utilisé en association avec un modèle de probabilité pré-test pour une valeur seuil de 500 ng/mL.
- ➔ Pour une sécurité maximale, il possède une **sensibilité élevée : VPN > 99 %**.
- ➔ **Test D-dimère validé à grande échelle** : 7 études interventionnelles portant sur > 8 000 patients présentant une suspicion d'EP⁽⁴¹⁾.





**rapide pour le tri efficace des patients
avec des symptômes suivants :**

ESOUFLEMENT - FIÈVRE - TOUX*



DC: défaillance cardiaque – SCA : syndrome coronaire aigu - EP: embolie pulmonaire

AUTRES TESTS D'URGENCE DISPONIBLES *

CARDIAQUE	VIDAS Troponine I Ultra	Réf. 30 448
	VIDAS CK-MB	Réf. 30 421
	VIDAS Myoglobine	Réf. 30 446
	VIDAS NT-proBNP	Réf. 30 449
THROMBOSE	VIDAS D-Dimer Exclusion™ II	Réf. 30 455
INFECTIONS	VIDAS B.R.A.H.M.S PCT	Réf. 30 450
AUTRES	VIDAS Digoxine	Réf. 30 603
	VIDAS hCG	Réf. 30 405

* Certains de ces réactifs n'ont pas encore obtenu d'agrément réglementaire dans certains pays.
Pour de plus amples informations et pour connaître la disponibilité des produits, veuillez contacter votre représentant local bioMérieux.





06-12 / 93 04 033 / 010 / FR / C / Document non contractuel. bioMérieux se réserve le droit de modifier les caractéristiques indiquées sans préavis. / BIOMÉRIEUX, le logo bleu, Empowering Clinical Decisions et VIDAS sont des marques déposées, ou des dénominations commerciales appartenant à bioMérieux S.A. ou à l'une de ses filiales. / B.R.A.H.I.M.S PCT est une marque déposée par B.R.A.H.I.M.S Aktiengesellschaft. / bioMérieux S.A. RCS Lyon 673 620 399 / Imprimé en France / THERA Conseil / RCS Lyon B 398 160 242.

Les informations contenues dans le présent livret sont données à titre indicatif et ne sont pas exhaustives. Elles ne lient nullement bioMérieux S.A. au diagnostic établi ou au traitement prescrit par le médecin.

bioMérieux S.A.
69280 Marcy l'Etoile
France
Tél. : 33 (0)4 78 87 20 00
Fax : 33 (0)4 78 87 20 90
www.biomerieux.fr
www.biomerieux.com/d-dimer

