

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2009

THESE N° : 02

DOSA GE Pl a sma t i que DES d-Dimèr es :
COMPA RA ISON de l 'a x sym d-dimer
Avec l e l i a t est d-dimer ,
Comment pour r a it -on opt imiser l 'usage des
d-dimèr es pour l e diagnost ic de l a Mt ev ?

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../2009

PAR

Mr. NDAYIRAGIJE Benjamin

Né le 31 Mars 1981 à Nyaḳabiga-Bujumbura (Burundi)

P our l 'obtention du D octorat en P harmacie

MOTS CLES : D-dimères – MTEV – Diagnostic.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. C. BENABDALLAH

Professeur d'Hématologie

Mr. M.H. ISMAILI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} **JUGES**

Dédicaces



Je dédie cette thèse

A ma Mère, à toute ma famille et tous mes amis, merci de m'avoir soutenu, je vous aime et espère toujours vous témoigner de mon affection.

A tous mes collègues africains de promotion : L. Abdelaziz, A. issa, Faye Ngor Mack , A. Bayé, K. Méliké, Y. Sandrine, T. Younoussa, Sangaré, A. Gabrielle, M. Djenéba, T. Adama, Aïcha, O. Paulette, O. Samiratou, Idylle, A. hadiza, Fouad, N. Roland

A tous mes collègues marocains de promotion

A toute la communauté burundaise au Maroc

A tous ceux qui ont contribué à ma formation et à mon éducation

A l'Amicale des Médecins et Pharmaciens Etrangers à Rabat (AMPER)

A l'Agence Marocaine de coopération internationale

Au Burundi, ma chère patrie

Au Maroc, merci pour l'hospitalité

Remerciements



J'adresse mes plus vifs remerciements :

- A notre Maître et Rapporteur, le **Pr. C. BENABDELLAH**. Ce fut un grand honneur d'avoir accepté de me confier ce travail. Merci pour l'excellence de votre encadrement et pour tous les efforts inestimables consentis pour mener à terme ce projet de fin d'étude. Nous vous remercions de votre disponibilité, de votre attention toujours présente.
- A notre Maître et Président du jury, le **Pr. M. ZOUHDI**. Merci pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse;
- A notre Maître et Membre de jury, le **Pr. H.M. ISMAILI**. C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi les membres de jury de cette thèse ;
- A notre Maître et Membre de jury, le **Pr. A. BELEKKI** Merci pour le grand honneur de vous avoir à juger cette thèse ;

- A la société MASTERLAB, Merci pour le Kit AxSYM D-dimer
- A tout le personnel du laboratoire de l'Hôpital Cheikh Zaïd.
- A tous ceux qui de près ou de loin contribué à l'élaboration de ce travail, en particulier A. Lawal, I. Baye, M. Mostapha et B. Mohamed.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. MATERIEL ET METHODES.....	4
II.A MATERIEL	6
A.1 . Patients-Prélèvements.....	6
A.2 . Appareils et réactifs	7
A.2.1. AxSYM®	7
A.2.2. STA® – Stago	11
II.B METHODES.....	13
B.1 Patients	13
B.2 Comparaison des performances	15
2.1. Etude de corrélation	15
2.2. Concordance globale et étude des discordances.....	15
2.3 Etude des performances diagnostiques	16
III. RESULTATS.....	18
III.A Patients	19
III.B. Comparaison des performances: AxSYM®-DD et Liatest®-DD	25
III.C Etude globale des concordances.....	28
III.D Etude des Performances diagnostics de l’AxSYM®-DD.....	30
IV. DISCUSSION.....	31
IV.A Les résultats de corrélation des tests AxSYM®-DD et STA Liatest®-DD	34
IV.B Choix des patients	38
IV.C. Intérêt des DD dans le diagnostic des MTEV.....	40
IV.D Les limites de l’étude	48

IV.E. Recommandations	49
V. CONCLUSION-----	50
Résumés-----	53
Références bibliographiques-----	57
Annexe	

ABREVIATIONS

DD	: D-dimère
EP	: Embolie pulmonaire
TVP	: Thrombose veineuse profonde
ACO	: Anticoagulant
MEIA	: <i>Microparticle Enzyme Immunoassay</i>
VPP	: <i>Valeur prédictive positive</i>
VPN	: <i>Valeur prédictive négative</i>
ELISA	: <i>Enzyme- Linked immunosorbent assay</i>
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
MI	: Membres inférieurs
TEV	: Thromboembolie veineuse
IC	: intervalle de confiance
ATCD	: Antécédents
CRP	: Protéine C réactive
MI	: Membres inférieurs
LAM	: Leucémie Aigue Myéloblastique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Processus de la technique MEIA	8
Figure 2 : réalisation du dosage des DD avec STA compact.....	12
Figure 3 : Fréquence des patients ayant bénéficié d'un dosage de D-dimères en fonction de l'âge.....	22
Figure 4 : Effectif (%) des patients hospitalisés ayant bénéficié d'un dosage des D-dimères en fonction des services cliniques.	23
Figure 5 : régression linéaire.....	25
Figure 6 : comparaison de deux méthodes AxSYM® et STA® selon la régression de Passing et Bablock	26
Figure 7A : Comparaison des deux méthodes Axsym® et STA® selon la représentation de Bland et Altman	27
Figure 7B : Histogramme des différences.....	28
Figure 8 : Agrément AxSYM®-DD et Liatest®-DD ; Valeur <i>kappa</i>	29
Figure 9 : Exemple d'un Algorithme décisionnel simplifié.....	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Patients hospitalisés.....	19
Tableau 2 : Patients externes	24
Tableau 3 : Résultats discordants entre AxSYM et STA.....	29
Tableau 4 : tableau de contingence	30
Tableau 5: Caractéristiques de divers Techniques de dosage des D-Dimère (liste non exhaustive).....	35
Tableau 6 : Index d'utilité clinique des DD	43
Tableau 7: Règles de prédiction les plus généralement utilisées dans la suspicion de l'EP	47

I. INTRODUCTION

La médecine moderne utilise des arbres diagnostiques complexes associant aux critères cliniques de multiples examens complémentaires. Leur maîtrise suppose une bonne connaissance des critères de décision nécessitant la collaboration de différentes spécialités. Le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qui peut se manifester par une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP) est à ce titre un bon exemple ^[1]. L'arbre de décision associe des étapes appartenant à la discipline clinique, à l'imagerie et à la biologie avec l'introduction des D-Dimères (DD).

Les D-dimères sont des espèces moléculaires hétérogènes qui comportent toutes le même motif protéique résultant de l'action de trois enzymes sur les molécules de fibrinogène à savoir la thrombine, le facteur XIII et la plasmine ^[2]. La présence d'un thrombus met en jeu dans l'organisme le cycle insolubilisation du fibrinogène par la thrombine, consolidation des monomères de fibrine par le facteur XIIIa puis lyse par la plasmine qui explique l'augmentation des DD en cas de TVP ou d'EP.

Un grand nombre d'espèces moléculaires de taille très variable répondent à cette définition. Ce qui les définit est essentiellement leur réactivité vis-à-vis d'anticorps développés à leur encontre qui peuvent montrer des différences entre eux et qui ont été utilisés pour le dosage des D-dimères ^[3].

Les différentes techniques de dosage actuellement disponibles ont beaucoup évolué depuis les DD latex des dernières années 1980 jusqu'aux techniques, beaucoup plus sensibles, basées sur l'ELISA, qui ont prouvé l'intérêt du dosage des DD dans l'exclusion de thrombose ^[2] ; cependant elles ne peuvent pas être utilisées en routine de laboratoire car réalisées sur 40 échantillons à la fois et leur réalisation est longue, ce qui signifie qu'un diagnostic ne peut pas être rendu rapidement et à un prix raisonnable.

Seules les techniques unitaires de deuxième génération apparues à partir de 1995 ont ouvert le dosage des D-dimères à l'exclusion des thromboses en pratique. Les laboratoires d'hématologie sont sollicités par les différents industriels fournisseurs assurant offrir une excellente sensibilité et une commodité suffisante pour permettre l'insertion du dosage dans la routine hospitalière. Il faut des tests unitaires adaptés à la prescription individuelle, de coût raisonnable, rapides à réaliser et suffisamment fiables pour être inclus dans la stratégie diagnostique de la MTEV.

C'est dans cet objectif que nous avons voulu tester le Kit D-dimères Abbott de commercialisation relativement récente dont nous avons comparé les performances à celles de la technique déjà utilisée en routine dans le laboratoire et validée dans l'exclusion des thromboses.

Le dosage des D-dimères dans l'exclusion d'une MTEV a fait l'objet de nombreuses études qui ont permis de vérifier en pratique quotidienne son intérêt chez les malades ambulatoires. Mais la MTEV est essentiellement une pathologie intra-hospitalière, contexte dans lequel les D-dimères n'ont en théorie qu'une place limitée du fait des très nombreuses circonstances pouvant positiver ce dosage et donc le rendre inutile ^[2, 4].

Nous voulons suggérer une réflexion multidisciplinaire au sein de l'hôpital pour optimiser la prescription du dosage des D-dimères ; ceci dans l'objectif d'éviter une inflation des demandes de ce titrage qui ne peut que nuire à son efficacité.

II. MATERIEL ET METHODES

INTRODUCTION

Le problème majeur rencontré pour le dosage des DD est l'absence de standardisation des dosages liée à de nombreux facteurs : hétérogénéité des DD détectés, des différents anticorps employés, des calibrateurs utilisés et des types de techniques. Il en résulte une faible corrélation entre techniques utilisant des méthodes analytiques différentes et l'impossibilité d'extrapoler directement les résultats d'une trousse à l'autre.

II.A MATERIEL

A.1 . Patients-Prélèvements

L'étude a porté sur 47 patients consécutifs parmi lesquels on dénombrait 19 patients admis aux urgences de l'hôpital Cheikh Zaid, 5 patients pris en charge à l'hôpital Avicenne et 23 hospitalisés à l'hôpital Cheikh Zaid, sur une période d'environ quatre mois (du 16 novembre 2006 à 18 mars 2007).

Les échantillons de sang ont été recueillis par ponction veineuse franche au pli du coude sur tube sous vide citraté à remplissage total : Vacutainer® BD 3,2% soit 0,109M, c'est-à-dire 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang. Le citrate est tamponné à pH 5,1 à 5,3 de façon à assurer un pH entre 7,3 et 7,45 dans l'échantillon plasmatique. Les prélèvements étaient effectués dans le laboratoire de l'hôpital Cheikh Zaid ou dans le service d'hospitalisation, directement acheminés au laboratoire et centrifugés immédiatement pendant 10 minutes à 3000 tours/min (2500 g). Le dosage des D-dimères était réalisé immédiatement après centrifugation en parallèle sur deux appareils : l'AxSYM® (Abbott Diagnostics) et STA® Compact (Diagnostica Stago). Les échantillons prélevés en dehors de l'hôpital étaient traités dans les 2 heures suivantes.

Le recrutement des patients est hospitalier à 49 %, avec une prédominance des services de réanimation et de cardiologie, les patients externes (patients ambulatoires) représentant 51 % du total. Le sex-ratio était en faveur des hommes ; 60 % d'hommes *versus* 40 % de femmes.

Les dosages ont été réalisés dans le processus normal de prescription des examens et n'ont pas nécessité le prélèvement d'échantillons supplémentaires ;

c'est la raison pour laquelle, nous n'avons pas fait de demande de consentement éclairé.

A.2 . Appareils et réactifs

A.2.1. AxSYM®

C'est un automate d'immunoanalyse suivant la technologie immunoenzymatique microparticulaire (MEIA : *Microparticle Enzyme Immunoassay*) type sandwich en deux étapes.

Le dosage est quantitatif, la zone de mesure est de 0 à 9000 ng/ml FEU (unité d'équivalent fibrinogène) sans dilution et sur plasma citraté. Le premier résultat est rendu en 15 minutes avec une cadence de 57 tests par heure. La méthode de dosage utilise trois réactifs liquides prêts à l'emploi, stables 14 jours à bord de l'AxSYM.

➤ Principe de la technique

Une phase solide de microparticules de latex est enduite d'anticorps monoclonaux anti-D-dimères (AGEN 3B6) ; ces particules se lient à l'antigène humain (D-dimère) lorsqu'il est présent pour former des complexes antigène-anticorps. Un deuxième anticorps anti D-dimères conjugué à la phosphatase alcaline est utilisé pour prendre en sandwich, d'une façon non compétitive, l'antigène (D-dimère). Le substrat, le phosphate de methyl-4-ombelliferyl, est ajouté sur la matrice réactionnelle. Le conjugué marqué à la phosphatase alcaline catalyse la séparation d'un groupe phosphate du substrat, conduisant à

l'obtention d'un produit fluorescent, le methyl-4-ombelliférone (MUP). Ce dernier est mesuré par le système optique de l'automate. La concentration de l'analyte est proportionnelle à la quantité de signal mesurée.

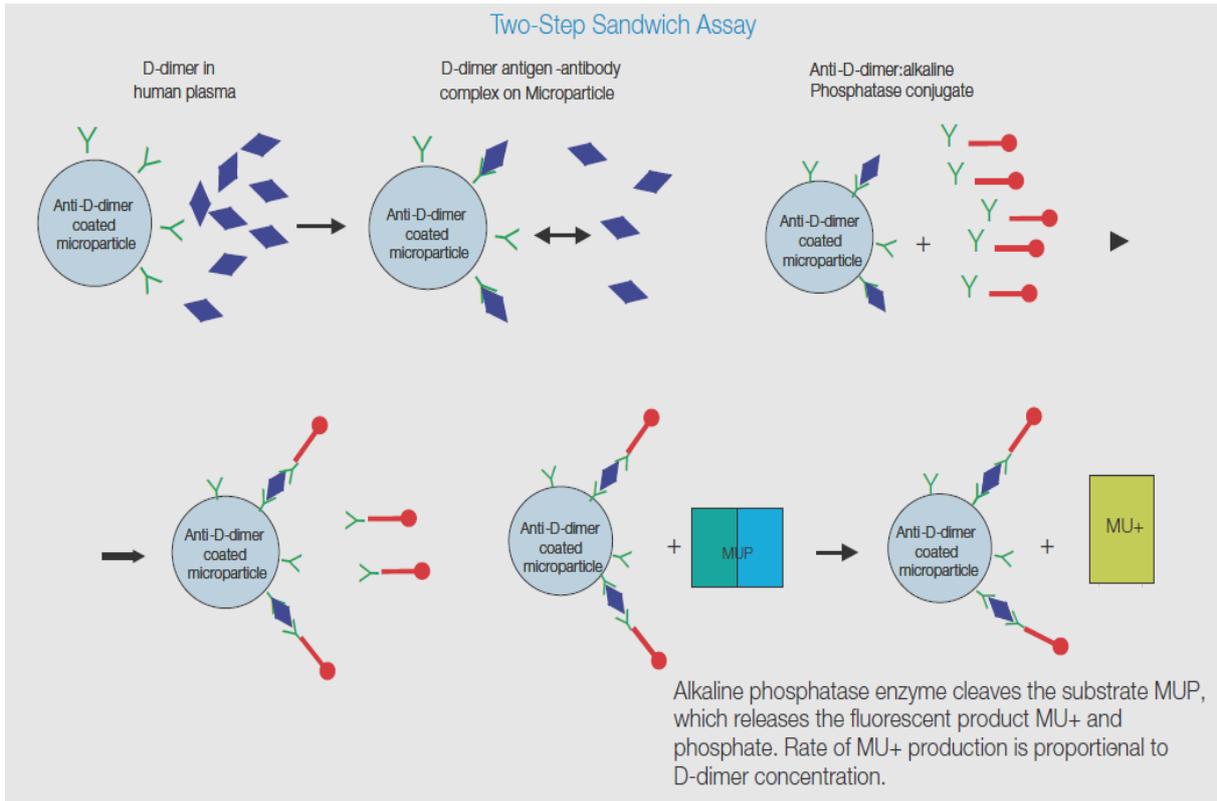


Figure 1 : Processus de la technique MEIA

➤ Réactifs

Réactif 1 : flacon (13,2 ml) de tampon de lavage contenant un détergent.

Réactif 2 : flacon (12,9 ml) de conjugué d'anticorps anti-D-dimères : phosphatase alcaline dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines). Concentration minimale : 0,5 µg/ml. Conservateur : azide de sodium.

Réactif 3 : flacon (15,3 ml) de microparticules de latex recouvertes d'anticorps anti-D-dimères (AGEN 3B6) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines (bovines). Concentration minimale : 0,075 % de particules solides (m/v). Conservateur : azide de sodium.

➤ Mode opératoire

Le dosage AxSYM® D-Dimer est basé sur la technologie immunoenzymatique microparticulaire (MEIA). Les réactifs AxSYM® D-dimer et l'échantillon sont pipetés dans l'ordre suivant :

UNITE D'ECHANTILLONNAGE

- L'échantillon et tous les réactifs AxSYM® D-dimer nécessaires pour un dosage sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits de la cartouche de réaction (CR).
- Un mélange réactionnel se forme lors de la mise en présence de l'échantillon dilué et des microparticules recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-D-dimères dans le puits-échantillon de la CR.

- Si l'antigène humain D-dimère est présent dans l'échantillon, il se lie aux microparticules pour former des complexes antigène-anticorps sur les microparticules.
- Le conjugué d'anticorps monoclonaux anti-D-dimères : phosphatase alcaline est pipeté dans un deuxième puits de la CR.
- Le tampon de lavage D-dimer est pipeté dans un troisième puits de la CR.

La CR est immédiatement transférée dans l'unité de traitement, où le pipetage continue à l'aide de l'aiguille de traitement.

UNITE DE TRAITEMENT

- Une partie aliquote du mélange réactionnel, contenant les complexes antigène-anticorps liés aux microparticules, est transférée sur la matrice. Les microparticules se lient irréversiblement à la matrice en fibre de verre.
- La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié aux microparticules.
- Le conjugué d'anticorps anti-D-dimères : phosphatase alcaline est distribué sur la matrice et se lie aux complexes antigène-anticorps.
- La matrice est lavée afin d'éliminer le conjugué non lié aux microparticules.
- Le substrat, du phosphate de méthyl-4-ombelliféryl, est ajouté sur la matrice. Le conjugué marqué à la phosphatase alcaline catalyse la séparation d'un groupe phosphate du substrat, conduisant à l'obtention d'un produit fluorescent, le méthyl-4-ombelliférone. Ce dernier est mesuré par le système optique MEIA.

A.2.2. STA® – Stago

Le dosage quantitatif des D-dimères a été effectué aussi sur un automate STA® Compact, (STAGO), avec des réactifs STA® LIATEST®-DD utilisé en routine au laboratoire. Cette technique a été validée par de nombreux travaux qui la placent au même titre que les techniques ELISA.

Il s'agit d'un dosage immunologique en phase solide dispersée des D-dimères plasmatiques. La zone de mesure est de 0 à 4000 ng/l FEU sans dilution ; elle est de 0 à 20000 ng/ml FEU avec dilution.

Le dosage s'effectue sur plasma pur citraté. La méthode de dosage utilise deux réactifs liquides prêts à l'emploi, stables 15 jours à bord du STA. Le réactif est précalibré et validé par deux plasmas de contrôles titrés en D-dimères à 2 niveaux de concentration. La réaction s'effectue en 7 minutes.

➤ Principe de la technique

STA® Liatest®-DD est un dosage basé sur la mesure de l'augmentation de la turbidité d'une suspension de microparticules de latex (immunoturbidimétrie) par photométrie.

Deux anticorps monoclonaux anti D-Dimères (8D2 et 2-1-16) sont fixés par liaison covalente sur des microsphères de latex d'un diamètre de 0,1 µm et stabilisés pour en permettre une conservation prolongée. En l'absence d'antigène, les microparticules étant de diamètre inférieur à la longueur d'onde, le milieu est quasi transparent et la lumière faiblement absorbée.

En présence de D-dimères, la réaction antigène/anticorps entraîne une agglutination des microparticules, ce qui induit une augmentation de la turbidité

du mélange réactionnel et donc une élévation de l'absorbance du milieu. Cette augmentation de turbidité est mesurée sur l'analyseur STA[®] à 540 nm et elle est proportionnelle à la quantité de D-dimères présente dans le plasma testé.

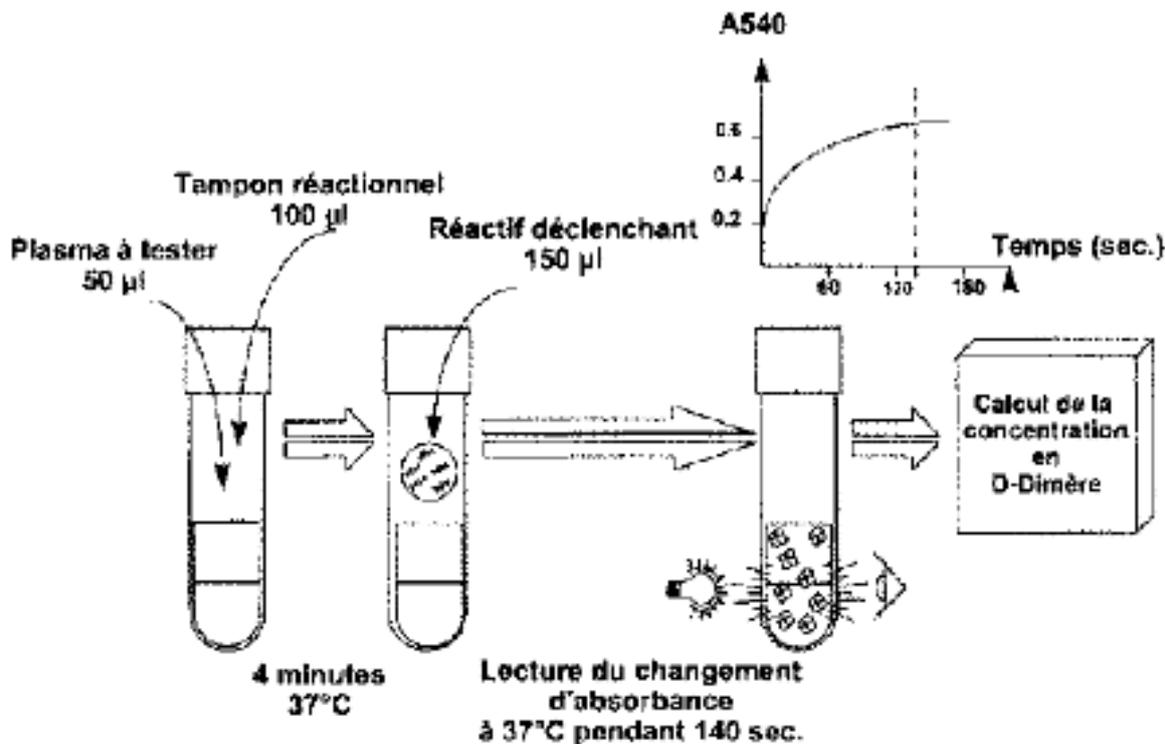


Figure 2 : réalisation du dosage des DD avec STA[®] Compact

➤ Réactifs

Réactif 1 : flacon contenant 5 ml de tampon tris ; Conservateur : azide de sodium.

Réactif 2 : flacon contenant 6 ml de suspension de microparticules de latex recouvertes de deux types d'anticorps monoclonaux de souris anti-D-dimère humain (8D2 et 2.1.16). Conservateur : azide de sodium

II.B METHODES

B.1 Patients

47 échantillons dont 24 issus des patients externes et 23 des patients hospitalisés ont été utilisés. Nous avons, recueilli dans un première temps les identités des patients, les résultats d'analyse ainsi que les numéros de dossiers à partir des registres des examens. Nous avons ensuite, à l'aide d'une fiche d'exploitation, complété les renseignements cliniques des patients et les résultats des explorations (imagerie) effectuées ainsi que d'autres résultats paracliniques pouvant nous intéresser (tel le bilan inflammatoire) par consultation des dossiers clinico-radiologiques. Concernant les patients externes, les dossiers médicaux n'étant pas archivés à l'hôpital Cheikh Zaid, nous n'avons pas pu prendre connaissance des résultats des explorations complémentaires effectuées.

Tous les dosages ont été effectués selon les recommandations du fabricant.

FICHE D'EXPLOITATION

Nom et prénom du malade:

Sexe:.....

Age:.....

Service:

Numéro d'entrée:.....

Motif d'hospitalisation :

.....

Renseignements cliniques:

.....
.....
.....

Résultats des examens paracliniques effectués:

.....
.....
.....
.....

Analyses biologiques:

DOSAGE DES D-DIMERES:

- STA =

- AXSYM =

AUTRES:

Observations :

.....
.....
.....
.....

B.2 Comparaison des performances

2.1. Etude de corrélation

La comparaison entre les deux techniques a été réalisée selon plusieurs approches. Dans un premier temps nous avons établi la droite de régression avec calcul du coefficient de corrélation, selon Passing et Bablock ^[5], à partir des couples de valeurs. Puis nous avons comparé les deux techniques par la méthode des différences selon les recommandations de Bland et Altman ^[6].

Cette partie de l'étude a concerné tous les échantillons inclus dans l'étude. Les calculs statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Analyse-it® pour Excel (édition d'évaluation)

Nous avons exclu de l'étude, tous les échantillons dont les résultats dépassaient la limite de détection pour l'AxSYM (>9000 ng/ml).

2.2. Concordance globale et étude des discordances

a) Concordance globale

Nous avons étudié la concordance globale entre les deux techniques en termes de positivité ou de négativité par rapport au seuil fixé par le fabricant pour l'interprétation des résultats, sans préjuger de l'absence ou de la présence d'une MTEV. Cette partie de l'étude a concerné tous les échantillons inclus dans l'étude.

Le seuil de décision est de 500 ng/ml FEU aussi bien pour l'AxSYM®-DD que pour STA Liatest®-DD. Est considéré comme positif, un résultat supérieur à 500ng/ml.

b) Etude des discordances

Nous avons analysé les discordances par rapport aux données cliniques afin de vérifier que le diagnostic de MTEV avait été écarté selon les critères cliniques et l'imagerie. Les renseignements cliniques et les résultats des examens d'imagerie ont été recueillis à l'aide de la fiche d'exploitation pour les patients hospitalisés. Du fait de l'absence des dossiers médicaux pour les patients externes, cette partie de l'étude a concerné uniquement les patients hospitalisés pour lesquels nous avons eu accès aux dossiers médicaux.

2.3 Etude des performances diagnostiques

Nous avons calculé, à partir du tableau de contingence, la sensibilité et la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN).

	Maladie présente	Maladie absente	
Test positif	a	b	$a/(a+b) = \text{VPP}$
Test négatif	c	d	$d/(c+d) = \text{VPN}$
	$a/(a+c) = \text{Se}$	$d/(b+d) = \text{Sp}$	

Se=Sensibilité ; Sp= spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ;
VPN : valeur prédictive négative

La **Sensibilité** (Se) du test est la proportion de tests positifs (VP) chez les sujets malades : **Se= VP/VP+FN**

Moins les faux négatifs sont nombreux, plus le test est sensible.

La **Spécificité** (Sp) du test est la proportion de tests négatifs (VN) chez les sujets non malades : **Sp= VN/ FP+VN**

III. RESULTATS

III.A Patients

Les renseignements cliniques ainsi que les résultats des dosages des DD sont représentés dans le tableau 1

Tableau 1: Patients hospitalisés

Noms et Prénoms (initiales)	service	Age (Ans)	Sexe	Durée d'hospitalisation	Motif d'hospitalisation	Renseignements cliniques	Explorations radiologiques	Bilan inflammatoire	Diagnostic de sortie	D-dimères (ng/ml)	
										STA	AxSYM
M. G.	Réa poly	66	M	J4	Détresse respiratoire aigue	ATCD de BPCO avec plusieurs épisodes de compensation de type infectieux	Rx	CRP:29mg/l	Infection pulmonaire et décompensation de la BPCO	620	880
M. Z.	cardio	47	M	J0	Insuffisance cardiaque	-	Non Réalisé (NR)	Insuffisance cardiaque	3900	5707,1
M. B.	Méd.A	51	F	J2	Syndrome fébrile	Leucémie aigue myéloblastique, diabète	Echodoppler des MI, Echo trans-thoracique	Fib.:6,73g/	LAM, tuberculose pulmonaire	9610	>9000
C.R.	Cardio.	60	F	J3	Suspicion de phlébite	Diabète, arthrosique	Echodoppler MI	CRP : 105mg/l, fib : 5,27	Neuropathie diabétique	700	1016,5
B.A.	Réa. CCV	61	M	J3	Syndrome fébrile+ confusion	-----	Echographie des parties molles, TDM cérébrale, RX	NR	Septicémie à streptocoque, hypoplasie médullaire	2470	3164,5
A.M.	Cardio.	71	M	J0	BPCO	ATCD d'adénocarcinome de la prostate traité par radiothérapie et hormonothérapie	Echo trans thoracique, Echodoppler	CRP : 42mg /l, fib :6.08g/l, VS:77mm	Non renseigné	800	1243,8
B.Y.	Méd.A	32	M	J0	Suspicion de TVP	Leucémie aigue myéloblastique	Echo-doppler MI	Fib : 5.43g/l	Thrombose	4960	6732,7

A.H.	Cardio	50	M	J0	Suspicion d'atélectasie	Diabète, tabagisme chronique sévère	TDM thoracique, echo trans-thoracique	NR	IDM antero septo apical	2980	2603,8
N.A.	Méd.A	40	M	J5	Syndrome fébrile	Tabagisme chronique	Echo. Trans-abdo-thoracque, echo trans-thoracique	CRP : 132mg/l, fib : 4.37	Syndrome fébrile	3020	2182,5
B.G.	Réa. Poly	73	F	J0	Dyspnée sévère	DID, hypercholestérolémie non traitée, tabagisme chronique, HTA	Rx, TDM thoracique	NR	pneumopathie	4310	4359,6
A.A.	Réa CCV	60	M	J0	Dyspnée évoluant depuis un mois	Chirurgie colique droite+stomie sur problème infectieux	---	VS : 85 mm	Insuffisance Cardiaque sur infection pulmonaire	700	745
M. S.	MédA	88	M	J2	DHA	Angioplastie et stent artère iliaque, polyartériel	Echographie abdominale, angioscanner abdominal	CRP:96,4mg/l, VS:36mm	Non renseigné	2080	2143
C. Y.	Réa poly	48	F	J0	Sepsis sévère	-	--	CRP : 36,9mg/l	Non renseigné	230	236,2
M.B.	Réa CCV	67	M	J7	Suspicion de thrombose	EP ancienne, DID, HTA, sous ACO	Echodoppler cardiaque	NR	Pas de TVP	180	192
F. B.	Cardio	70	M	J0	Détresse resp. aigue	Dyslipidémie, insuffisance cardiaque droite	Echocardiographie, angio., Echodoppler	NR	Insuffisance respiratoire avec surinfection pulmonaire	2850	1890,8
F.R.	ophtalmo	62	F	J1	..	ATCD d'HTA, diabète	Echo transthoracique	CRP:230mg/l	Mesothelinome malin	980	1358,1
A. F.	Chir.I	58	M	J8	AVP	Traumatisme du rachis, fracture et tassement des os	Rx	NR	----	4470	6098

T.M.	Réa CCV	68	M	J1	Tachy-ACFA	---	Echodoppler cardiaque, coronarographie, Angio.	NR	Pas de thrombus visible ni cardiopathie	150	191,1
A.B.	Cardio.	69	M	J1	Malaise + absence (ATCD de phlébite en 2006)	ATCD de Phlébite, AVC, HTA, DNID	Echodoppler cardiaque	NR	Sous AVK	90	58,9
L.S.	Réa Poly	80	F	J0	Détresse resp. + arythmie	HTA	TDM, Rx pulmonaire	NR	Infection broncho-pulmonaire	2830	2535,6
M. H.	Réa Poly	79	M	J1	Suspicion d'EP	Hématurie, collapsus cardiovasculaire	Rx pulm., echo, abdominale	NR	Tumeur infiltrante de la vessie	6160	>9000
M. M.	Méd. B	63	F	J0	Dyspnée sur insuffisance Cardiaque gauche	Néphropathie diabétique,	Echodoppler MI normal	NR	Non renseigné	1190	1069,2
E.A.	Gyneco	40	F	J0	accouchement		---		Mort fœtale in utéro	2620	2400

La figure 3 montre la répartition des patients hospitalisés ayant bénéficié du dosage des DD en fonction de l'âge.

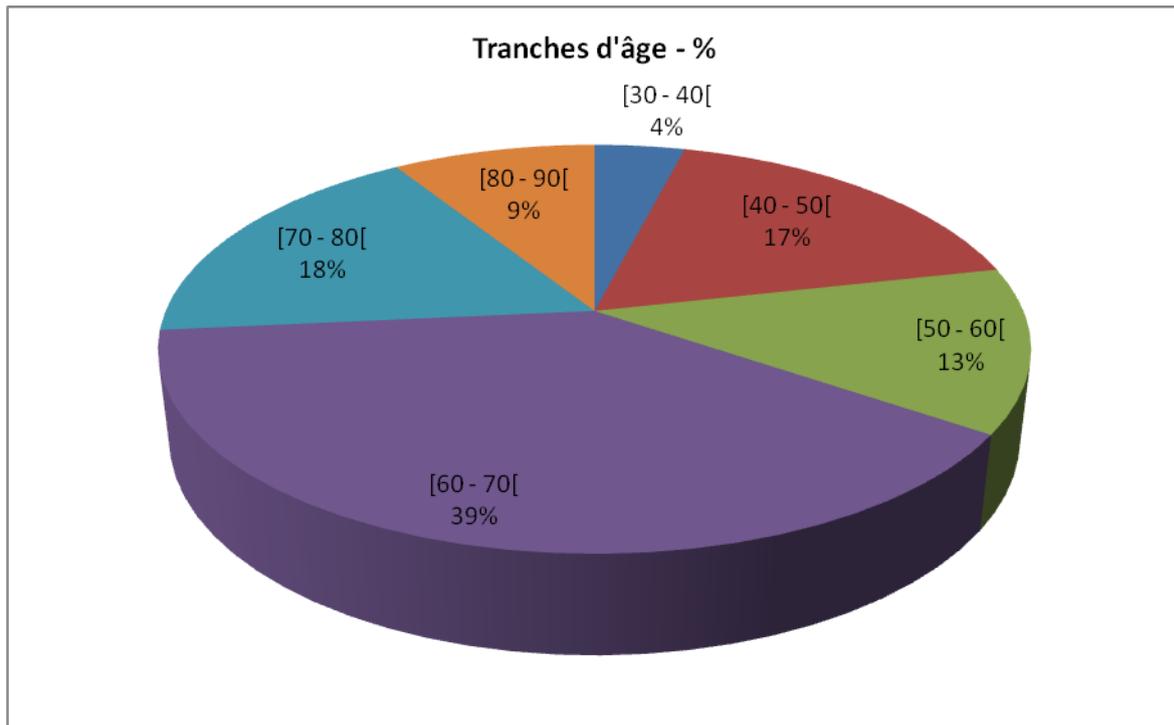


Figure 3 : Fréquence des patients ayant bénéficié d'un dosage de D-dimères en fonction de l'âge

La figure 4 montre la prédominance du service de réanimation (40%) dans la prescription du dosage des DD.

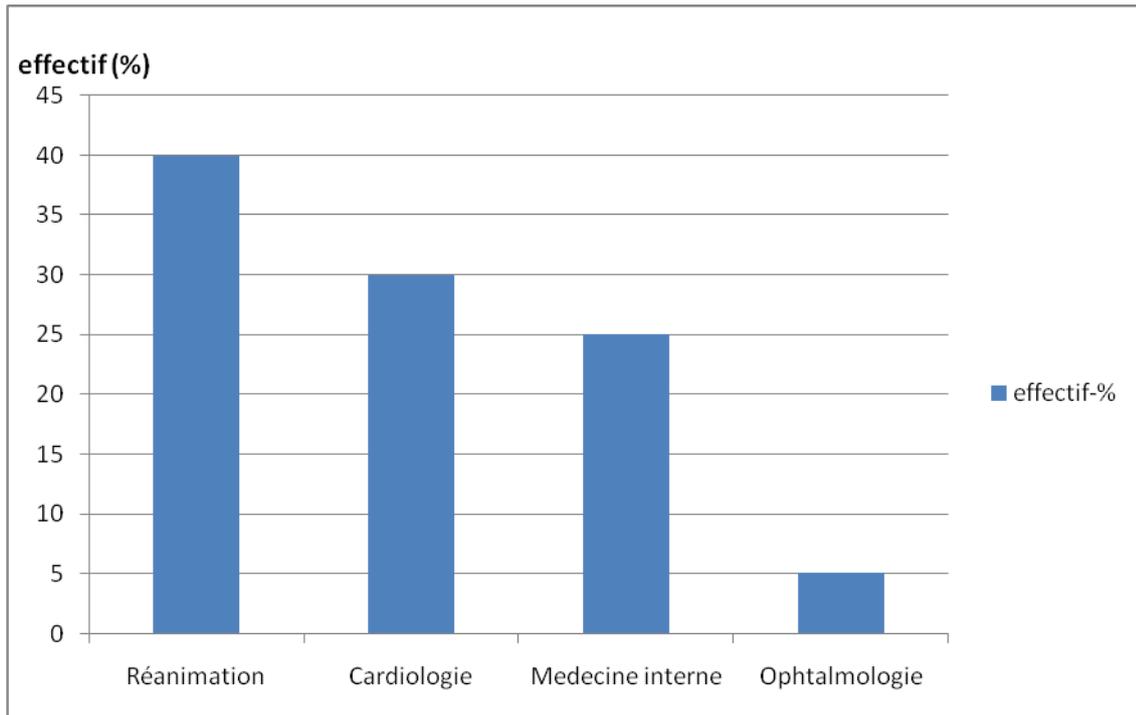


Figure 4 : Effectif (%) des patients hospitalisés ayant bénéficié d'un dosage des D-dimères en fonction des services cliniques.

Le tableau 2 représente les résultats ainsi que le motif de dosage des D-dimères pour les patients externes.

Tableau 2 : Patients externes

	Noms et Prénoms	Age (Ans)	Sexe	Renseignements cliniques (RC)	DD-STA (ng/ml)	DD-Axsym (ng/ml)
1	M.A.		M	Suspicion d'EP	180	248,3
2	E.K.		M	Suspicion d'EP	7260	8517
3	B.F.		M	Choc cardiaque	2880	2152,2
4	E.A.		M	Pas de RC	4630	6244,8
5	B.T.	80	F	Cedème aigu des poumons	8600	7238,5
6	H.Y.		M	Suspicion d'EP	220	487
7	S.F.		F	Pas de RC	3340	4107,9
8	E.B.	73	M	Pas de RC	640	1103,8
9	S.A.		M	Pas de RC	2180	2372
10	H.R.		F	Suspicion d'EP	3390	5094
11	A.C.	57	F	Suspicion d'EP	820	1098,3
12	A.O.	60	M	Suspicion d'EP	1690	2101,8
13	G.M.	77	M	Suspicion d'EP	600	662,8
14	A.I.	75	M	Pas de RC	1070	1097
15	B.F.		F	Pas de RC	3180	3128,3
16	R.N.	47	F	Pas de RC	320	544
17	E.F.		F	Suspicion d'EP	2000	1308,3
18	G.M.		F	Suspicion d'EP	1310	1351,3
19	Z.J.	43	F	Suspicion d'EP	130	116,3
20	BL		M	Suspicion d'EP	1100	1200
21	E.T.	58	F	Suspicion d'EP	980	1358,1
22	A.A.	75	F	Syndrome oedemato-ascitique	1020	977
23	H.O.		M	Suspicion d'EP	1240	1132,6
24	B.O.	42	M	Pas de RC	470	400

III.B. Comparaison des performances: AxSYM®-DD et Liatest®-DD

L'analyse par régression linéaire (figure 5 et 6) des résultats obtenus par les deux méthodes fournit un coefficient de corrélation $r=0,94$. L'équation de la droite de régression est : Y (AxSYM®-DD) = $1,08 \times$ (Liatest®-DD) + $15,97$. Les moyennes obtenues avec Liatest®-DD et AxSYM®-DD sont respectivement 2015 ± 1908 ng/ml et 2197 ± 2096 ng/ml.

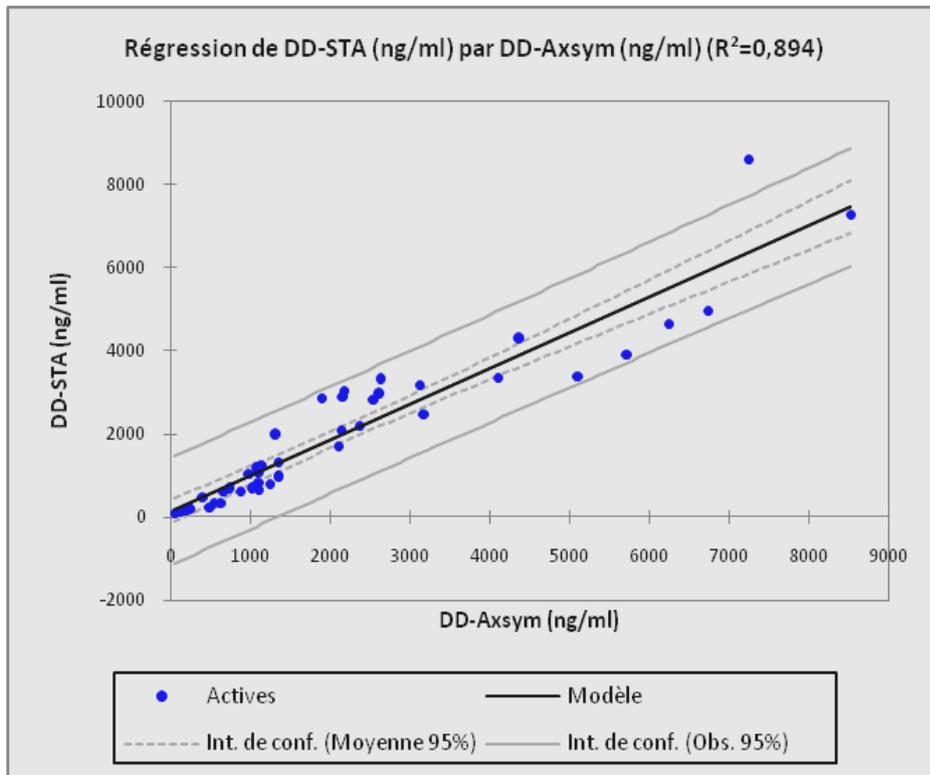


Figure 5 : régression linéaire

Le graphe de corrélation entre les concentrations de D-dimères pour les patients inclus dans l'étude est représenté sur la figure 6

La corrélation entre les deux techniques est satisfaisante avec toutefois des valeurs légèrement plus élevées pour la technique AxSYM® (pente=1.08)

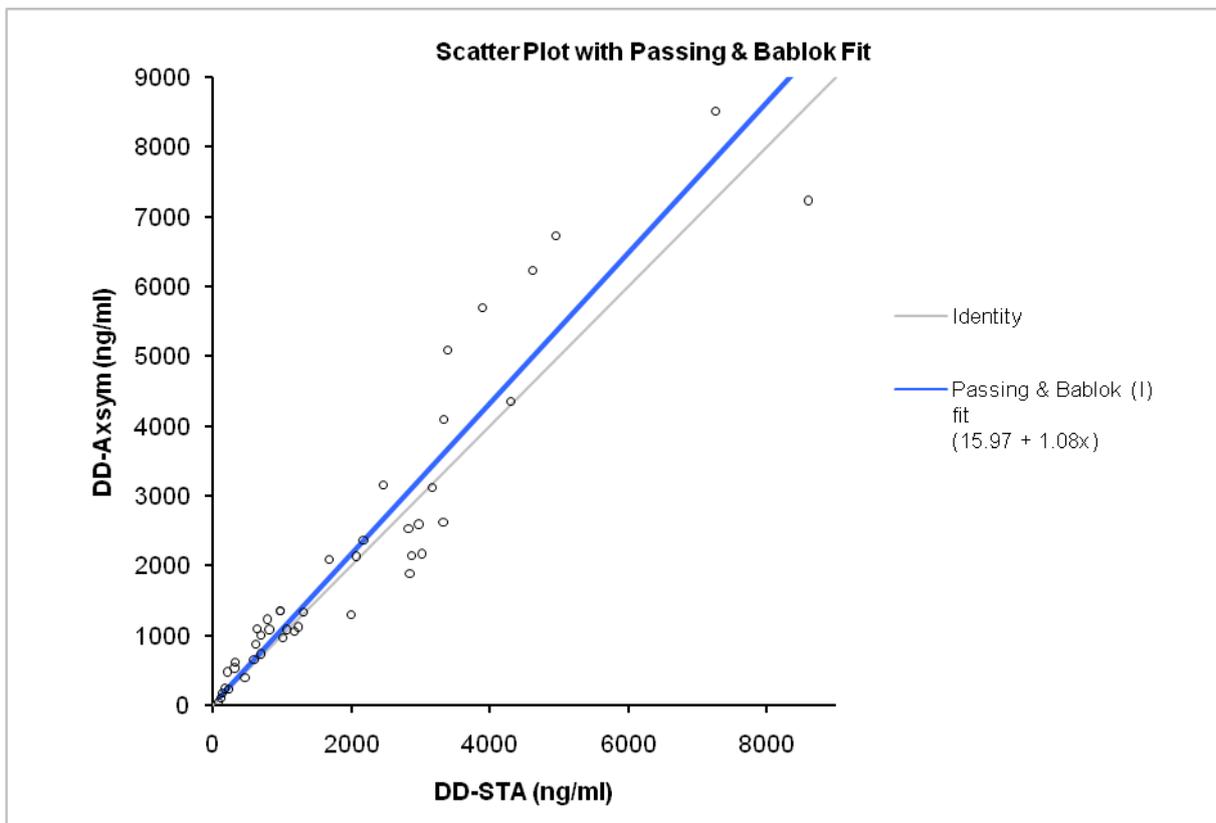


Figure 6 : comparaison de deux méthodes AxSYM® et STA® selon la régression de Passing et Bablock, $Y (\text{AxSYM}^{\text{®}}) = 1,08 \times (\text{STA}^{\text{®}}) + 15,97$; $r^2=0.894$

Le graphique global des différences représentées sur la figure 7A montre une dispersion importante des valeurs pour les concentrations supérieures à 2000 ng/ml. La moyenne des différences observée entre le réactif AxSYM®-DD et STA Liatest®-DD (biais moyen) est de 175,6 ng/ml. Le réactif AxSYM®-DD présente donc un biais positif par rapport au STA Liatest-DD®. Les limites d'acceptabilité à 95% de cette moyenne (moyenne des différences \pm 2DS calculée selon Bland et Altman ^[6]) sont comprises entre -1172,1 et 1523,2 ng/ml. On note que 5 sur 45 résultats sortent des limites statistiques d'acceptabilité pour les concentrations supérieures à 4000 ng/ml (figure 7A).

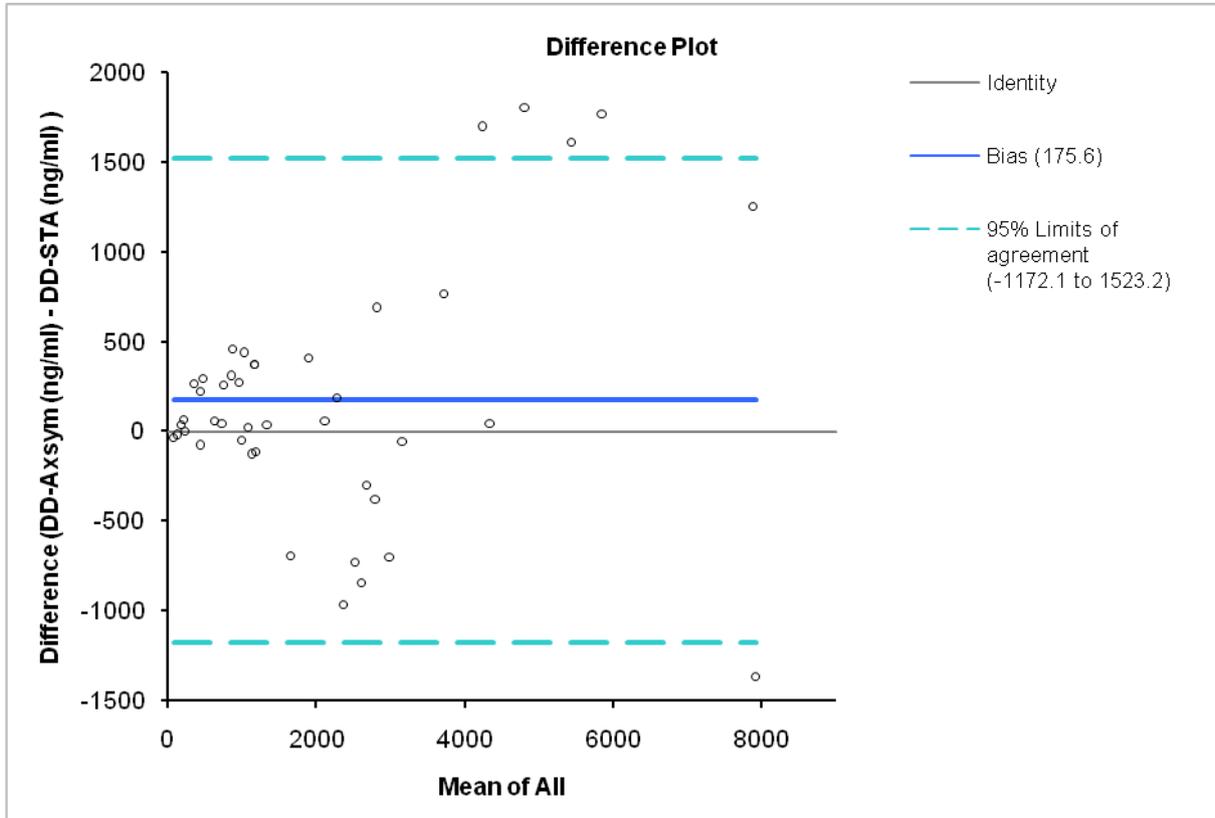


Figure 7A : Comparaison des deux méthodes Axsym® et STA® selon la représentation de Bland et Altman ^[6]. Les limites d'agrément (intervalle de confiance à 95%) des différences sont représentées en pointillés longs.

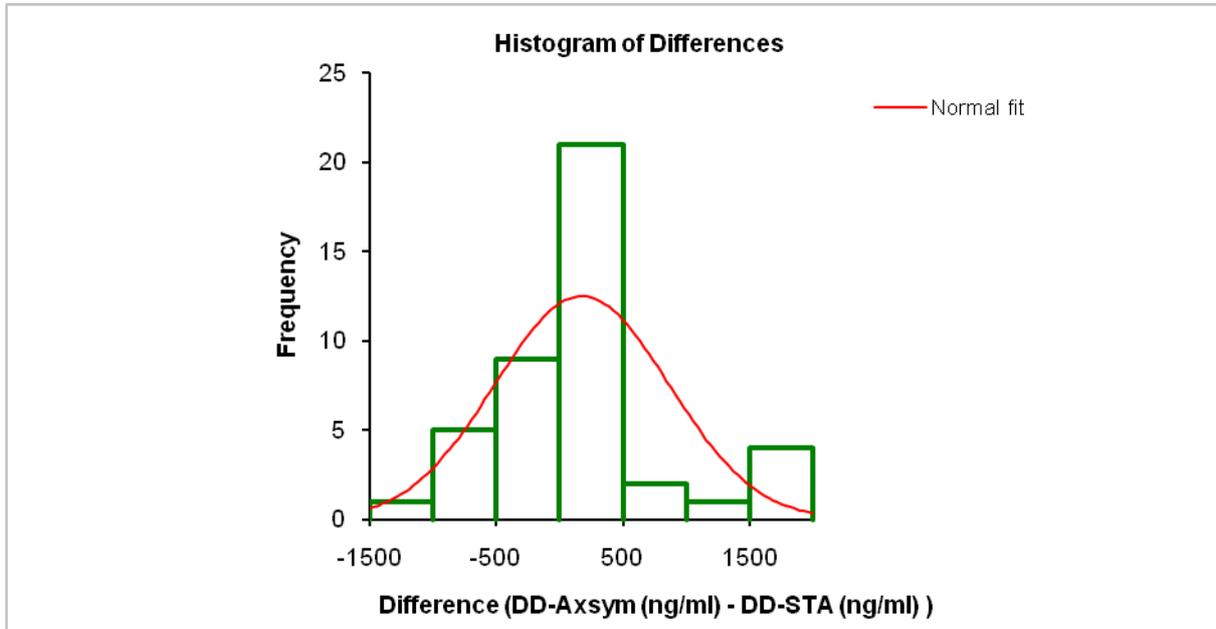


Figure 7B : Histogramme des différences

III.C Etude globale des concordances

➤ concordance globale

Dans les tableaux 1 et 2 sont indiqués les résultats des concordances pour les 43 échantillons analysés. La comparaison des résultats en terme de négativité ou de positivité montre que 46 échantillons sur 47, soit environ 98% sont concordants c'est-à-dire classés de la même manière dans les deux méthodes (par rapport au seuil qui est de 500 ng/ml pour AxSYM®-DD et de 500 ng/ml pour STA Liatest®-DD).

		n 43	
DD-STA (ng/ml)	DD-AxSYM (ng/ml)		Total
	Negatif	Positif	
Negatif	8	1	9
Positif	0	34	34
Total	8	35	43
Observed agreement	0,977		
Expected agreement	0,683		
Kappa statistic	0,93		
95% CI	0,79 to 1,07		(normal approximation)
SE	0,072		
SE ₀	0,152		
Z statistic	6,09		
2-tailed p	<0.0001		(normal approximation)

Figure 8 : Agrément AxSYM®-DD et Liatest®-DD ; Valeur *kappa*

➤ Etude des discordances

Tableau 3 : Résultats discordants entre AxSYM et STA

DD-STA (ng/ml)	DD-AxSYM (ng/ml)
320	544

Un seul résultat était discordant, il s'agissait d'un patient externe et l'analyse de cette discordance pour vérifier si le diagnostic de MTEV avait été écarté n'a pas été effectuée du fait de l'absence du dossier clinique et radiologique pour ce patients.

III.D Etude des Performances diagnostics de l'AxSYM®-DD

Les comptes rendus des explorations d'imagerie ont été obtenus pour 20 des 23 patients hospitalisés (tous services confondus)

Tableau 4 : tableau de contingence

	Maladie présente	Maladie absente
Test Positif	1	15
Test négatif	0	4

Sensibilité : $1/1 = 100\%$

Spécificité : $4/16 = 25\%$

VPP : $1/16 = 0,0625$

VPN : $4/4 = 1$

IV. DISCUSSION

La suspicion de MTEV nécessite la mise en œuvre d'explorations objectives telles que l'échodoppler ou l'angioscanner pour confirmer ou

écarter la maladie ^[7]. Etant donné la fréquence des symptômes de MTEV, cette pathologie est souvent suspectée. La prévalence de la maladie parmi les sujets suspectés a fortement baissé atteignant une moyenne de 19.8% dans une méta-analyse récente et des valeurs de 10% dans certaines études ^[8,9].

Le plus important est donc d'écarter ce diagnostic. Ainsi, la disponibilité d'un test simple qui permettrait l'exclusion de la maladie sans la nécessité de tests complémentaires dans une proportion substantielle de patients est du plus grand intérêt. Le dosage des D-dimères s'est révélé très utile pour les patients adressés au service des urgences pour une suspicion de MTEV ^[10]. Cependant, le taux des D-dimères doit être intégré dans un arbre diagnostique qui doit être correctement appliqué ^[11]. Des techniques indépendantes de l'observateur doivent être utilisées préférentiellement compte tenu du fait que des résultats obtenus dans des études cliniques avec des techniciens bien entraînés ne peuvent pas être extrapolés à la pratique clinique quotidienne impliquant un staff fonctionnant 24 heures sur 24.

C'est ce qui a justifié l'application en routine du kit STA® liatest-DD de Stago qui est utilisé sur l'automate STA® Compact dont dispose le laboratoire de l'Hôpital Cheikh Zaïd. Après la commercialisation au Maroc du kit AxSYM®-DD, nous avons voulu évaluer ses performances. Ces deux automates sont fonctionnels 24 heures sur 24 au laboratoire.

De nombreux tests sont à la disposition du biologiste, notamment le test ELISA classique, considéré comme *Gold standard* ^[3] et pour des raisons de praticabilité, le test Vidas® basé sur ELISA, largement utilisé est considéré aujourd'hui comme test de référence ^[2]. Le test Liatest-DD de Stago, immunoturbidimétrique, dispose d'un nombre considérable de données ^[12] contrairement à l'AxSYM®-DD qui est de commercialisation très récente et qui

n'a donc pas fait l'objet d'autant de publications. Cependant, par rapport aux autres tests basés sur ELISA, ce dernier présente l'avantage d'être complètement automatisé avec un délai de rendu de résultat de quinze minutes.

Nous voudrions insister d'abord sur le fait que l'introduction de ce dosage dans la routine du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Cheikh Zaïd s'est révélée obligatoire compte tenu des conséquences morbides voire mortelles d'une TVP ou d'une EP bien que la cadence des demandes ne soit pas favorable à une bonne rentabilité. Cette remarque est valable pour les deux réactifs qui, soulignons le, exigent de tester systématiquement un contrôle de qualité interne qui demeure valable pour les 24 heures suivantes. Les kits de dosage ne peuvent pas être stockés en permanence à bord des automates ; ils sont conservés à +4°C ce qui nécessite l'équilibre de la température des réactifs lors de leur installation à bord de l'analyseur et donc rallonge les délais annoncés pour le rendu des résultats.

Notons à ce propos que le STAliatest-DD permet une réponse dans un délai correspondant à 50% de celui du kit Abbott.

Le kit Liatest®-DD présente également l'avantage d'être pré-calibré c'est-à-dire que le fabricant a déjà établi une courbe de calibration que l'on enregistre sur l'automate par lecture d'un code-à-barres et qui doit être validé par des contrôles de qualité interne de deux niveaux de concentration.

Le réactif AxSYM®-DD requiert au contraire une calibration qui doit être réalisée sur douze points. Il n'est pas impossible que la calibration échoue la première fois ce qui entraîne la consommation de douze autres tests ; c'est ce qui

est arrivé lorsque le technicien a voulu calibrer l'automate du laboratoire et qui par conséquent majore le prix de revient du test.

La commodité de mise en œuvre des deux méthodes est équivalente puisque la programmation est aisée sur les automates et que les manipulations sont comparables. L'évaluation du coût de revient d'un test montre qu'il est quasiment le même pour les 2 kits.

IV.A Les résultats de corrélation des tests AxSYM®-DD et STA Liatest®-DD

Les techniques de dosage des DD se distinguent à la fois par leurs principes de fonctionnement et par les caractéristiques de l'anticorps monoclonal servant à la détermination des D-dimères solubles ^[2]. Il en résulte une sensibilité et une spécificité variables, lorsqu'il s'agit d'obtenir des résultats clairement positifs ou clairement négatifs. La sensibilité et la spécificité de la méthode peuvent également être influencées par les caractéristiques du collectif de patients examinés (milieu ambulatoire, patients hospitalisés), l'âge (les patients âgés possèdent des valeurs normales plus élevées), ou la probabilité clinique de la MTEV ^[13].

Le tableau 5 représente les caractéristiques techniques des différents tests présents sur le marché.

Tableau 5: Caractéristiques de divers Techniques de dosage des D-Dimère (liste non exhaustive) ^[2,14]

Technique	Exemple	Sensibilité	Spécificité	Temps de réalisation	Commentaires
ELISA Microplaque	ELISA Assechrom Ddi (Stago)	Haute	Basse	>2 heures	Considéré comme <i>gold-standard</i> ; approprié à l'analyse en lots et non utile pour l'essai simple en urgence ; observateur-indépendant
ELISA et Fluorescence	Vidas DD 5Biomérieux) AxSYM D-dimer (Abbott) Stratus D-dimer (Dade-Behring)	Haute	Basse	15 à 35 min.	Sensibilité similaire à celle de l'ELISA classique sur microplaque; quantitatif ; approprié pour l'usage en temps réel ; observateur-indépendant
ELISA et Chemiluminescence	Immulite (Siemens) Pathfast (Mistubishi)	Haute	Basse		Sensibilité semblable à celle de l'ELISA classique sur microplaque ; quantitatif ; approprié pour l'usage en temps réel ; observateur-indépendant
ELISA et fluorescence en temps résolu	Innotrac Aio !	-	-		Aucune étude clinique disponible ; observateur-indépendant
Immunofiltration et type Sandwich	NycoCard (Nycomed)	Haute-Intermédiaire	Basse-Intermédiaire	<10 min	sensibilité réduite comparée à ELISA classique sur microplaque; quantitatif ; approprié pour l'usage en temps réel ; observateur-indépendant
	Cardiac D-dimer (Roche)	Haute	Haute		Peu d'études cliniques disponibles, résultats prometteurs
Latex Semi-quantitative /agglutination	Dmertest Latex (IL)	Intermédiaire	Intermédiaire	3 à 4 min	Rapide, mais insuffisamment sensible pour être cliniquement utile ; observateur-dépendant

Latex Quantitative/Immuno- turbidimétrie	TinaQuant (Roche), Latest (Stago) Automated Dimertest (Agen) MDAD D-dimer (bioMérieux) Turbiquant (Dade –Behring) Miniquant D-dimer (Trinity) HemososIL Dimertest HS (IL)	Haute	Intermédiaire	7 à 15 min	Rapide et quantitatif ; sensibilité comparable à ELISA classique sur microplaque; observateur-indépendant
Sang complet- agglutination	SimpliRED (Agen) Clearview Simplify D-dimer (Agen)	Haute- Intermédiaire	Intermédiaire	<5 min	Rapide, peut être exécuté sur le sang total. Exclusion de MTEV seulement en association avec une basse probabilité clinique ; observateur-dépendant

Dans notre étude, l'analyse des résultats effectués en simple par les deux méthodes, STA Liatest®-DD et AxSYM®-DD a montré une parfaite corrélation comme le prouvent les figures 5 et 6. Le coefficient de corrélation était $r=0.94$. La corrélation entre les deux techniques semble être satisfaisante compte tenu de la grande différence de leurs principes méthodologiques, avec toutefois des valeurs élevées pour l'AxSYM®-DD (pente=1,08). La moyenne des différences montre un biais positif pour l'AxSYM®-DD (175,6 ng/ml). Seuls 5 résultats sur 45 sortent des limites d'acceptabilité, soit 11% et se situent à des valeurs supérieurs à 4000 ng/ml, donc loin du seuil de décision qui est de 500ng/ml pour les deux techniques. L'étude des concordances entre les deux techniques a montré un fort agrément avec une valeur de $kappa = 0,93$. Un seul résultat, le pair 320/544ng.ml⁻¹ était discordant et n'a pas pu être analysé sur le plan clinique (patient externe) pour savoir s'il était favorable au Liatest-DD® ou AxSYM®-DD.

Une étude ^[15] ayant comparé l'AxSYM®-DD avec une méthode ELISA automatisée (Vidas®) a montré une plus forte corrélation entre les deux techniques ($r=0,96$).

Dans une autre étude ; La'ula et al. ^[16] rapportent une bonne précision analytiques pour l'AxSYM® D-dimère en particulier au voisinage de la valeur seuil avec un coefficient de variance de 5,3% à une concentration moyenne de 495 ng/ml.

IV.B Choix des patients

Il existe plusieurs facteurs de risques thromboemboliques indépendants qui, lorsqu'ils sont présents, suggèrent le diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Ceux-ci sont l'âge avancé, une chirurgie récente, une immobilisation plâtrée, un traumatisme, une hospitalisation prolongée (> 3jours) ou l'institutionnalisation, une néoplasie active traitée ou non par chimiothérapie, un cathéter veineux central ou un pacemaker endo-veineux, un antécédent de thrombose veineuse profonde ou superficielle, des varices ou une maladie neurologique impliquant une paralysie d'un ou plusieurs membres [17,18,19]. Environ 60% des évènements thromboemboliques surviennent chez des patients hospitalisés ou institutionnalisés [20]. Les chirurgies considérées à haut risque sont la neurochirurgie, une intervention orthopédique majeure du membre inférieur, une chirurgie abdominale, pelvienne ou thoracique pour une néoplasie, une transplantation rénale ou une chirurgie cardio-vasculaire [21]. Le cancer actif quant à lui est associé à environ 20% des évènements thromboemboliques, particulièrement chez les patients atteints d'une tumeur pancréatique, d'un lymphome ou d'une leucémie, d'une tumeur maligne cérébrale, d'un hépatocarcinome, d'un cancer colorectal ou d'autres tumeurs digestives [18, 22]. Cependant, ces mêmes facteurs de risque thromboembolique veineux sont responsables de l'augmentation du taux plasmatique des DD même en absence de la MTEV.

Dans notre série, 4 patients étaient hospitalisés depuis plus de 3 jours ; parmi eux, un seul avait un taux de D-dimères inférieur au cut-off alors que dans ses antécédents on notait une TVP ; ce dosage pouvait permettre d'écarter la MTEV, mais compte tenu de ses antécédents, l'échodoppler a été réalisé et a

infirmé la suspicion de MTEV. Pour les trois autres patients de ce groupe, nous n'avons pas retrouvé de compte-rendu d'échodoppler ; la durée de leur hospitalisation ne nous permet pas de considérer comme significative d'une MTEV l'augmentation de leur taux de D-dimères bien que l'un d'entre eux présentait une détresse respiratoire. Le traumatisme subit par le troisième patient est lui reconnu comme facteur étiologique de D-Dimères augmentés ^[10]. Enfin pour le quatrième, nous n'avons retrouvé que le syndrome fébrile comme renseignement clinique.

Trois patients cancéreux (2 LAM et un adénocarcinome de la prostate sous radiothérapie et hormonothérapie) avaient tous un taux plasmatique de DD supérieur au seuil ; un seul cas de thrombose, d'ailleurs l'unique de la série, a été confirmé par l'échodoppler veineux pour l'un des deux propositus leucémiques ; rappelons qu'une affection maligne évolutive peut à elle seule augmenter le taux de ce marqueur ^[23].

Huit autres patients souffrant de troubles cardiovasculaires, infections pulmonaires, des détériorations neurologiques présentaient un titre élevé de la CRP ainsi qu'un taux plasmatique de DD élevé ; aucun cas de MTEV n'a été retrouvé dans ce sous-groupe. ^[24, 25, 26, 27]

Il est bien établi qu'entre la 30ème et la 42ème semaine de grossesse, seules 25 % des femmes enceintes ont un taux normal de DD ^[28, 29]. Un dosage des DD a été demandé pour une femme admise pour accouchement, son taux été largement supérieur au seuil. Les informations que nous avons pu recueillir dans le dossier de cette parturiente ne nous ont pas permis de comprendre la raison de cette prescription ni son implication clinique.

Les D-dimères ont une faible spécificité diagnostique ; les patients hospitalisés présentent souvent plusieurs facteurs de comorbidité responsables de l'augmentation du taux plasmatique des DD. Une prudence s'impose dans la prescription du dosage des DD chez ces patients.

IV.C. Intérêt des DD dans le diagnostic d'exclusion des MTEV

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie chronique et grave par sa morbidité, sa mortalité, ses séquelles et les éventuelles complications iatrogènes survenant sous traitement anticoagulant. Aux Etats-Unis, l'incidence de la MTEV est d'environ 120 pour 100.000 personnes /an ^[30, 31, 32]. Dans 30% des cas, la MTEV est mortelle dans un délai de trois mois ^[33]. Un quart des patients atteints d'EP et sans prophylaxie meurent soudainement, et 40% meurent dans les trois mois suivants.

Le diagnostic de certitude de l'EP est souvent difficile à établir ; sa clinique est considérée comme non fiable. Quand elle n'est pas d'emblée mortelle, l'EP se présente sous la forme d'un des trois tableaux cliniques suivants : douleur pleurétique avec dyspnée (environ 50% des cas), dyspnée progressive sans douleur pleurétique (30%), syncope (10%). Lorsqu'on les considère isolément, les symptômes et les signes cliniques sont à la fois peu sensibles et peu spécifiques ^[34].

Sa prévalence parmi les sujets suspectés atteint 10% dans certaines études ^[35, 36]. C'est-à-dire qu'il faut des stratégies qui soient plus rationnelles et plus économiques.

L'intégration du dosage des DD en amont de la stratégie diagnostique peut contribuer à une meilleure approche diagnostique de la MTEV. Une telle intégration du test de DD dans la prise en charge du diagnostic de la MTEV n'est cependant valide que dans le strict respect de l'indication et de l'utilisation du test, notamment de la définition de la population de malades à laquelle il s'applique.

L'évaluation clinique, fondée sur l'état du risque de chaque patient vise à identifier des patients à faible risque de MTEV chez lesquels on peut alléger la démarche diagnostic. En confrontant les signes et symptômes, dans une approche empirique, à la présence de facteurs de risque et aux antécédents personnels et familiaux du patient, ils permettent de classer le malade dans une catégorie à risque faible, intermédiaire ou élevé correspondant à des prévalences respectives d'EP ou de TVP de l'ordre de 10%, 30% et 60%.

Or plus la prévalence est élevée, plus le risque d'exclure à tort l'hypothèse thromboembolique est grand (risque de faux-négatif). Inversement, plus la prévalence est faible, plus le risque de retenir à tort le diagnostic est important (risque de faux positif).

Différents scores de probabilité clinique prétest ou règles de prédiction ont été élaborés et deux ont été particulièrement étudiés dans la littérature internationale, le score de Wells et le score révisé de Genève sont représentés dans le tableau 7 ^[2]

Actuellement, les techniques ELISA, hautement sensibles et qui ont fait l'objet de nombreuses études cliniques sont validées dans le diagnostic d'exclusion de la MVTE avec probabilité clinique intermédiaire ou faible ^[37]. Plus récemment, une revue systématique de la littérature ^[38] suggère qu'il en est

de même avec les tests latex immunoturbidimétriques en l'occurrence Liatest® D-dimer. Les autres tests présentent en général une grande hétérogénéité dans les réponses, dépendante essentiellement du matériel de calibration mais aussi de la valeur seuil [39, 40]. Certaines d'entre elles sont validées cliniquement dans le diagnostic d'exclusion de MVTE à faible probabilité seulement.

Aucun test de dosage des D-dimères ne permet d'exclure la MTEV en cas de forte probabilité clinique. Les examens d'imagerie sont réalisés d'emblée.

Il est donc important, et pour une meilleure prise en charge que le clinicien soit informé des performances diagnostic du test utilisé pour réaliser le dosage afin de l'adapter à la population examinée. Un dialogue entre clinicien et biologiste est indispensable. Il contribuerait non seulement à la sécurité d'utilisation du dosage des D-dimères dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV, mais aussi au rendement du test.

Tableau 6: Règles de prédiction les plus généralement utilisées dans la suspicion de l'EP

Score de Wells		Score de Genève		Score de Genève révisé	
Items	Score	Items	Score	Items	Score
Antécédents d'EP ou de TVP	1.5	Antécédents d'EP ou de TVP	2	Age >65 ans	1
Fréquence cardiaque >100	1.5	Fréquence cardiaque >100	1	Antécédents de TVP ou d'EP	3
Chirurgie récente ou immobilisation	1.5	Chirurgie récente	3	Chirurgie ou fracture dans un délai de 1 mois	2
Signes cliniques de TVP	3	Age		Cancer active	2
Diagnostic alternatif moins probablement que l'EP	3	60 – 79	1	Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
Hémoptysie	1	≥80	2	Hémoptysie	2
Cancer	1	Gaz artériel sanguin		Fréquence cardiaque	
		CO ₂ (kPa)		75 – 94	3
		<4.8	2	≥95	5
		4.8 – 5.19	1	Douleur à la palpitation du réseau veineux profond et œdème unilatéral d'un membre inférieur	4
		O ₂ (kPa)			
		<6.5	4		
		6.5 – 7.99	3		
		8 – 9.49	2		
		9.5 – 10.99	1		
		Radiographie thoracique			
		Atélectasie	1		
		Surélévation d'une coupole diaphragmatique	1		
Probabilité clinique		Probabilité clinique		Probabilité clinique	
Faible	<2	Faible	0 – 4	Faible	1 – 3
Intermédiaire	2 – 6	Intermédiaire	5 – 8	Intermédiaire	4 –
Forte	>6	Forte	≥9	Forte	10
Dichotomisée					
EP probable	≤4				≥11
EP no probable	>4				

Différentes stratégies faisant intervenir dans l'ordre, la clinique, les DD et l'imagerie ont été proposées [41,42]. La figure 9 représente un exemple d'algorithme diagnostique associant score de probabilité clinique au dosage des D-dimères et utilisé chez les patients suspects d'EP [43]. Lorsqu'un test à forte valeur d'exclusion est utilisé, l'utilité des D-dimères peut s'étendre aux patients à probabilité clinique intermédiaire.

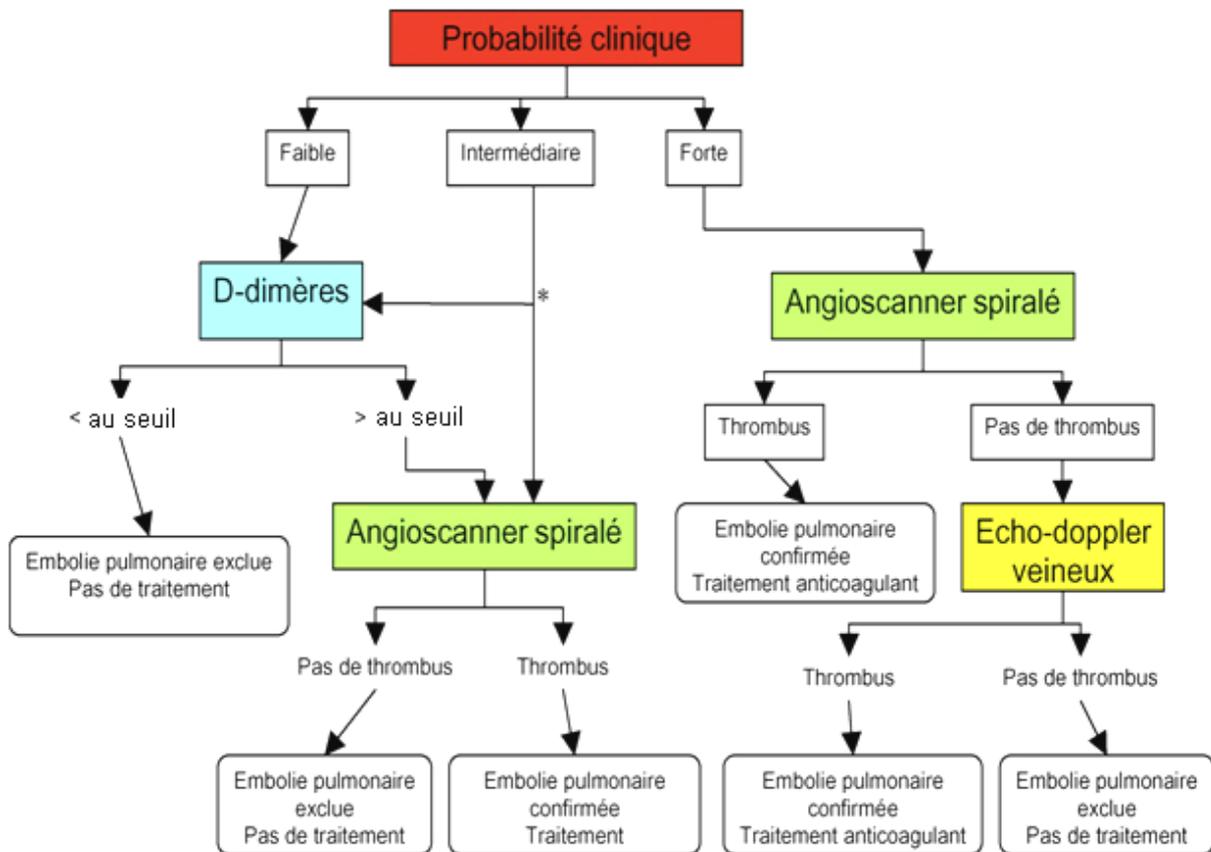


Figure 9 : Exemple d'un Algorithme décisionnel simplifié.

* Lorsque la probabilité clinique est intermédiaire, la réalisation d'un test d-dimères dépend de la technique utilisée. Un dosage est indiqué en cas de technique quantitative à forte valeur d'exclusion. Dans les autres cas, un angioscanner est indiqué en première intention [43].

Le test Vidas® D-dimer considéré actuellement comme méthode de référence permet d'exclure de façon fiable au seuil de 500 ng/ml (VPN proche de 100%) une MTEV associée à une probabilité clinique faible ou intermédiaire

Dans une étude récente [15], l'AxSYM® DD a montré une forte valeur d'exclusion au seuil fixé à 500ng/ml (sensibilité : 100% et spécificité : 34%), comparable à celle des autres tests basés sur ELISA utilisés dans la même étude, en l'occurrence Vidas® (Se : 100% et Sp : 42%) et Asserachrom® (Se : 100% et Sp : 40%). La sensibilité et la spécificité de STALiatest® DD étaient respectivement de 100% et 37%, toujours dans la même étude.

Les performances de l'AxSYM® -DD étaient améliorées par une valeur seuil fixée à 765 ng/ml ; la sensibilité restait à 100% et la spécificité passait à 50%. Un suivi sur 3 mois des patients avec l'AxSYM® -DD négatif au seuil de 765 n'a révélé aucun cas d'échec.

Dans notre travail, sur les 20 patients pour lesquels nous avons pu avoir les dossiers médicaux. 4 patients sur 20 ont eu un diagnostic de MTEV infirmé par les DD. Sur les 16 patients avec un taux des D-dimères supérieur au seuil, un seul cas de thrombose a été trouvé. La sensibilité était de 100% et la spécificité de 25%. Les seuils utilisés étaient de 500ng/ml pour l'AxSYM®-DD conformément aux recommandations du fabricant et 500ng/ml pour Liatest®-DD qui est le seuil utilisé au Laboratoire de l'Hôpital Cheikh Zaid.

Nous avons retrouvé un taux d'exclusion de 100% ; la littérature rapporte la même valeur ; cependant, nous voulons insister sur le fait que notre étude ne peut pas valider cette donnée car nous n'avons pas établi de critères d'inclusion

de nos patients. Notre objectif était d'étudier la corrélation des résultats d'un kit nouvellement commercialisé avec ceux d'une technique validée dans le diagnostic de la MTEV.

La majorité des études publiées quant à l'utilisation des DD ont été limitées pour la plupart à des patients présélectionnés issus des services d'urgence (externes) pour lesquels la prévalence de la MTEV est la plus faible et la valeur prédictive négative (VPN) la plus élevée [44]. Pour ces patients ambulatoires, la prescription des DD est donc une demande très ciblée qui rentre dans un protocole bien établi de prise en charge des EP ou TV.

La restriction de l'utilisation des DD aux seuls *outpatients* est discutable en pratique clinique. L'incidence de la TVP et l'EP augmente en effet avec la présence de facteurs de risque que nous avons énumérés à la section IV.B, ce qui explique sa forte prévalence en milieu hospitalier (chez les *inpatients*) [45]. Malheureusement, le rendement de l'utilisation des DD dans la population hospitalisée est classiquement médiocre, permettant d'exclure la MTEV dans moins de 10% des cas contre 30% pour les patients ambulatoires [46]. En effet les D-dimères ont une faible spécificité diagnostique ; leur taux plasmatique augmente dans diverses situations cliniques où il y a activation de la coagulation suivie de fibrinolyse secondaire, tableau relativement fréquent chez les patients hospitalisés.

Pour améliorer l'utilité clinique des DD (*Number needed to test*:NNT) (tableau 6)^[2], qui est le nombre de patients à tester pour exclure une TVP ou EP ; des critères de prescription des DD tels que , âge < 80 ans, absence de chirurgie, absence de cancers, délai d'hospitalisation inférieur à 3 jours,

permettraient d'augmenter la rentabilité des DD sans restreindre leur utilisation aux seuls patients ambulatoires.

Tableau 7 : Index d'utilité clinique des DD ^[2]

conditions Cliniques	<i>NNT</i> pour exclure une EP
«tout venant» aux urgences	3.3
Haute probabilité clinique	9.1
Non-haute probabilité clinique	2.2
Cancer	9.1
Absence de cancer	3.1
Antécédents de TVP	6.3
Pas d'antécédents de TVP	3.1
Grossesse avant la 30 ^{ème} semaine	2.6
Grossesse entre la 30 ^{ème} et la 42 ^{ème} semaine	4
Patients ambulatoires âges de 80 ans	20
Patients hospitalisés (services non-chirurgicaux)	30
Patients hospitalisés (services chirurgicaux)	Infini*

IV.D Les limites de l'étude

Ce travail a été réalisé rétrospectivement à partir des résultats de dosage rendus : il existe donc un certain nombre de « faiblesses » dues au fait que les données disponibles pour les analyses n'ont pas été récoltées en fonction du but de ce travail.

Une première limite de cette étude est qu'un protocole strict pour l'inclusion des patients n'a pas été mis au point. L'hétérogénéité des indications du dosage et l'absence des renseignements médicaux pour les patients externes limitent la portée de l'étude.

Par ailleurs, nous n'avons pu analyser que les données qui étaient disponibles: il s'agit des résultats rendus du dosage des échantillons provenant des patients pour lesquels le dosage des DD était demandé. Il manque un certain nombre de données pertinentes à une étude d'évaluation d'une technique de dosage, par exemple l'étude de la répétabilité.

IV.E. Recommandations

La fréquence de la MTEV est élevée en milieu hospitalier ; malheureusement l'intérêt des DD se trouve limité chez les patients hospitalisés. Pour améliorer l'utilité des DD dans ce cas, une règle de prescription s'impose :

- Dosage des D-dimères uniquement en l'absence de chirurgie de moins de 30 jours,
- De cancer évolutif,
- Durée d'hospitalisation < 3 jours
- Et pour les patients de moins de 80 ans

Les examens d'imagerie doivent être réalisés chez les patients ne pouvant pas bénéficier de ce dosage.

Nous suggérons de mettre en place une procédure particulière fondée sur un bon de demande d'examen unique pour toute suspicion de MTEV qui reprend les principaux items cliniques et rappelle les indications des examens possibles selon une stratégie diagnostique locale à définir.

Ce bon servant de vecteur d'informations entre les différentes unités du plateau technique et s'enrichissant au fur et à mesure des résultats d'examens s'est révélé plus efficace dans le diagnostic de l'EP ^[47].

V. CONCLUSION

Le dosage des DD s'est établi depuis longtemps en tant qu'étape décisive dans l'algorithme du diagnostic permettant d'exclure la MTEV [3]. Cette exclusion a un avantage économique non négligeable, car elle permet de renoncer à d'autres moyens de diagnostics spécialisés et donc de réduire le coût total. Cela suppose une grande sensibilité du test, c'est-à-dire une différenciation claire entre le vraiment positif et le vraiment négatif tout en demeurant spécifique à la MTEV. La variabilité des principes méthodologiques des techniques de dosage des DD et des collectifs de patients implique que l'on choisisse un système qui soit validé dans des études à large échelle pour l'exclusion de la MTEV.

La spécificité du dosage des D-dimères dans l'exclusion de la MTEV est faible ; la forte proportion de faux positifs exclut de pouvoir l'utiliser pour le diagnostic positif de la MTEV. Ce nombre de faux positifs peut être particulièrement important chez les femmes enceintes, les patients âgés ou présentant une pathologie concomitante comme une infection, un cancer, une insuffisance cardiaque.... Il existe donc des patients chez lesquels le dosage des DD est peut discriminatif.

De nombreux tests existent sur le marché avec des caractéristiques techniques et des performances diagnostiques différentes. La trousse AxSYM® DD que nous avons évaluée est parfaitement corrélée avec la trousse Liatest®-DD. Ceci laisse présager une transférabilité entre les deux techniques. Compte tenu des résultats obtenus dans cette étude, l'AxSYM®-DD se positionne comme une alternative intéressante pour une utilisation en routine. Toutefois ses performances méritent d'être confirmées par des études cliniques

sur des cohortes importantes de patients pour le diagnostic d'exclusion des MTEV et en collaboration avec les services cliniques.

RÉSUMÉS

RESUME

Le dosage plasmatique des d-dimères occupe une place indéniable dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV. Les DD ont une faible spécificité diagnostique, les faux positifs sont nombreux et leurs prescriptions chez les patients avec des facteurs de comorbidité, hospitaliers entre autres nécessitent des règles strictes pour améliorer leur rendement.

L'hétérogénéité des DD détectés et des différents anticorps employés entraîne une faible corrélation entre techniques utilisant des méthodes analytiques différentes et l'impossibilité d'extrapoler directement les résultats d'une trousse à l'autre. Nous avons comparé les résultats d'un test utilisant le principe immunoturbidimétrique, la trousse Liatest®-DD (STA Stago) utilisée en routine au laboratoire de l'Hôpital Cheikh Zaid avec un test moins connu commercialisé récemment; la trousse AxSYM®-DD (AxSYM Abbott) utilisant le principe immunoenzymatique microparticulaire. Une série de plasmas de 43 patients chez qui un dosage de D-dimères était demandé a été dosée simultanément avec les deux méthodes. L'équation de corrélation obtenue par régression linéaire des résultats fournit un coefficient de corrélation $r = 0,94$. L'équation de la droite donne: y (AxSYM®-DD) = $1,08 \times$ (Liatest®-DD) + 15,97. La moyenne obtenue sur Liatest®-DD est de **2015±1908 ng/ml**. Elle est sur AxSYM®-DD de **2197±2096 ng/ml**. La comparaison des résultats en termes de négativité ou de positivité pour le seuil à 500 ng/ml pour l'AxSYM® et 500ng/ml pour le Liatest®, montre que 98 % des résultats sont parfaitement concordants.

Les limites de notre étude sont nombreuses. Néanmoins, sur la base des résultats de notre étude, il apparaîtrait légitime de souligner que la trousse AxSYM®-DD se positionne comme une alternative intéressante qui mérite d'être confirmée par des études cliniques sur des cohortes importantes de patients pour le diagnostic d'exclusion des MVTE.

ملخص

تشغل المعايرة البلازمية لـ D-dimères مكانة أكيدة في تشخيص استبعاد MTEV. ويعتبر التشخيص بـ D-dimères ذو نوعية منخفضة، على اعتبار كثرة المعايير الإيجابية الخاطئة ووصفها لمرضى ذوي عوامل مرضية موازية وإستشفائية، بالإضافة إلى ذلك تتطلب قواعد صارمة لتحسين مردوديتها. يُحدث عدم تجانس D-dimères المكتشفة مع مضادات الأجسام المستعملة تطابق ضعيف بين تقنيات تستعمل طرق تحليلية مختلفة و استحالة الاستقراء المباشر للنتائج من مجموعة الى أخرى.

قمنا بمقارنة نتائج اختبار يستعمل مبدأ immunoturbidimétrique لمجموعة Liatest® -D D (STA Stago) المستعملة باستمرار في مختبر مستشفى الشيخ زايد مع اختبار تم تسويقه مؤخرا لمجموعة AxSYM®-D D تستعمل مبدأ المناعة الأنزيمية الدقيقة الجزيئية.

باستعمال الطريقتين معا، تمت معايرة D-dimères بالنسبة لـ 47 مريضا. أعطت معادلة الارتباط المحصل عليها بالإنحدار الخطي للنتائج، معامل الارتباط التالي: $r=0,94$

معادلة المستقيم هي $y (AxSYM®-D D)=1,08 \times (Liatest®-D D) +15,97$ المتوسط المحصل عليه بالنسبة لـ Liatest®-D هو 11908 ± 2015 ng/ml وبالنسبة لـ AxSYM®-D D هو 2096 ± 2197 ng/ml.

أبانت مقارنة النتائج بالنسبة لعتبة 500 ng/ml للطريقتين معا من حيث السلبية و الإيجابية، أن النتائج متطابقة بالكامل.

تبدو أبعاد هذه الدراسة متعددة، و مع ذلك تجدر الإشارة على أن المجموعة AxSYM®-D D تعتبر البديل الذي يستحق أن يؤكد بدراسات سريرية على أفواج مهمة من المرضى بالنسبة لتشخيص استبعاد MTEV.

ABSTRACT

Plasmatic D-dimers testing occupies an undeniable place in the exclusion diagnosis of venous thromboembolism. The D-dimers have a low diagnostic specificity, the false-positives are numerous and their prescription to patients with factors of comorbidity, such inpatients, requires strict rules to improve their output.

The heterogeneity of the detected D-dimers and the various antibodies used involves a weak correlation between techniques using different analytical methods and impossibility of directly extrapolating the results from one case to another. We compared the results of a test using the immunoturbidimetric principle, the kit Liatest®-DD (STA Stago) used in routine at the laboratory of the Hospital Cheik Zaid with a less known test marketed recently; the kit AxSYM®-DD (AxSYM Abbott) using the microparticle enzyme immunoassay. A series of plasmas of 47 patients at which a D-dimer testing was required was tested simultaneously with the two methods. The equation of correlation obtained by linear regression of the results provides a correlation coefficient $R = 0,94$. The equation of the right-hand side gives: $Y (\text{AxSYM}^{\circledR}\text{-DD}) = 1.08 \times (\text{Liatest}^{\circledR}\text{-DD}) + 15, 97$. The average obtained on Liatest®-DD is of **2015±1908 ng/ml**. It is on AxSYM®-DD of **2197±2096 ng/ml**. The comparison of the results in terms of negativity or positivity at the cut-off of 500 ng/ml for AxSYM® and 500ng/ml for Liatest® shows that 98% of the results are perfectly concordant.

The limits of our study are numerous. Nevertheless, on the basis of result of our study, it appears legitimate to conclude that the AxSYM®-DD kit positions as an interesting alternative which deserves to be confirmed by clinical studies on important troop of patients for the diagnosis exclusion of venous thromboembolism.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Perrier A, Bounameaux H: Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 475-87.
- [2]. 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
- [3]. James Kelly; Anthony Rudd; Roger R. Lewis; Beverley J. Hunt. Plasma D-Dimers in the Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002; 162:747-756.
- [4]. Daniel J. Brotman, Jodi B. Segal, Jayesh T. Jani, Brent G. Petty, Thomas S. Kickler. Limitations of D-dimer Testing in Unselected Inpatients with Suspected Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2003;114:276 –282.
- [5]. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. *J Clin Chem Biochem* 1988; 26:783-90.
- [6]. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-10.
- [7]. Kruip 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 Jun 17; 138(12):941-51.
- [8]. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test results and clinical probability to rule out venous thromboembolism : a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2465-2470.
- [9]. LeGal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1244–6.
- [10]. Arnaud Perrier. D-dimer for suspected pulmonary embolism: whom should we test? *Chest* 2004;125;807-809

- [11]. Arnason T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007; 97:195-201
- [12]. Michael D. Brown, Joseph Lau, R. Darrell Nelson, and Jeffery A. Kline. Turbidimetric D-Dimer Test in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Metaanalysis. *Clinical Chemistry* 49:11 1846–1853 (2003)
- [13]. Brotman D.J., Segal J.B., Jani J.T., Petty B.G., Kickler T.S. Limitations of D-dimer Testing in Unselected Inpatients with Suspected Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2003;114:276 –282.
- [14]. Stein PD, Hull RD, Patel KC et coll. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med.*, 2004; 140: 589-602 1.
- [15]. W.Ghanima, P.M. Sandset. Validation of a new D-dimer microparticle enzymz immunoassay (AxSYM D-Dimer) in patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis Research* (2007) 120, 471-476.
- [16]. Sonia L. la'ula, Camille M.Dominguez, William L. Roberts. Performances characteristics of the AxSYM D-dier assay. *Clinica chimica Acta* 390 (2008) 148-151
- [17]. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-15.
- [18]. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(1):23-9.
- [19]. Victor F. Tapson. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358:1037-52.

- [20]. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245-8.
- [21]. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90(3):446-55.
- [22]. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):285-91.
- [23]. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Throb Haemost* 2005; 3: 1239-42.
- [24]. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen related antigens in patients with stable and unstable coronary disease. *N Engl J Med*. 1987; 317:1362-1365.
- [25]. Giroud M, Dutrillaux F, Lemesle M, et al. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischaemic stroke are quite different. *Neurol Res*. 1998; 20:15-18.
- [26]. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux H. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 1993; 69:125-130.
- [27]. Daniel J. Brotman, Jodi B. Segal, Jayesh T. Jani, Brent G. Petty, Thomas S. Kickler. Limitations of D-dimer Testing in Unselected Inpatients with Suspected Venous Thromboembolism. *Am J Med*. 2003;114:276 –282.
- [28]. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115: 150–2.

- [29]. 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.
- [30]. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton, III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.
- [31]. Heit JA, Melton LJ III, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, O'Fallon WM. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1102-10
- [32]. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Two Cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med.* 2004;117:19 –25.
- [33]. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 159:445, 1999
- [34]. Lorut C, Laaban JP. La valeur des signes cliniques et biologiques de l'embolie pulmonaire. *Rev Mal Respir* 1999; 16:885–93.
- [35]. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test results and clinical probability to rule out venous thromboembolism : a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2465-2470.
- [36]. LeGalG, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1244–6.
- [37]. Perier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computer tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8

- [38]. Michael D. Brown, Joseph Lau, R. Darrell Nelson, and Jeffery A. Kline. Turbidimetric D-Dimer Test in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Metaanalysis. *Clinical Chemistry* 49:11 1846–1853 (2003)
- [39]. De Maat MPM, Meijer P, Nieuwenhuizen W, Haverkate F, Kluft C. Performance of semi-quantitative and quantitative D-dimer assays in the ECAT external quality assessment program. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:625–30.
- [40]. Dempfle CE, Zips S, Ergül H, Heene DL. The fibrin assay comparison trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. *Thromb Haemost* 2001;85: 671–8.
- [41]. American College of Physicians. Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:454-458.
- [42]. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 41–50
- [43]. S. Dambrine, A.-S. Bordot, K. Pattier, P.-M. Roy. Facteurs prédictifs et éléments diagnostiques de l'embolie pulmonaire aux urgences. *Réanimation* (2008) 17, 745—752
- [44]. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al. D-Dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 492-6.
- [45]. R Alikhan, F Peters, R Wilmott and A T Cohen. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J. Clin. Pathol.* 2004;57;1254-1257
- [46]. van Beek EJ, Schenk BE, Michel BC, et al. The role of plasma D-dimers concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol* 1996; 92: 725-32.

[47]. Bosson JL.; Pernod G.; Satger B. ; Yver J. ; Feuillade ML.; Hugon V.; Barro C.; Polak B.; Carpentier PH. Optimisation de l'usage des D-dimères pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire en milieu hospitalier par une démarche qualité multidisciplinaire. STV, 2000 ; 9 :559-563

ANNEXE

SERMENT DE GALIEN



Je jure en présence des maîtres de cette Faculté :

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *d'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la Santé Publique, sans oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *d'être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *de ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé des mes confrères si je manquais à mes engagements.

الجمعية العلمية
البيطرية
المصرية
البيطرية
المصرية

أطروحة رقم: 02

سنة: 2009

تشغل المعايرة البلازمية ل D-dimèr es
مقارنة بين Liatest d-dimer و axsymd-dimer
كيف يمكننا تحسين الإستخدام d-dimer es في تشخيص MTEV ؟

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

ē ∇/ō ĩ

السيد : بنيامن اندايراجيز

المزاد في: 31 مارس 1981 نياكغ بيورندي

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الظلمات الأساسية : D-Dimères – Diagnostic - MTEV

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

الهيرد : ميمون زهدي

مشرف

أسيند في علم الأحياء الدقيقة

الهيرد: شهرزاة بن عبد الله

أسيند في علم الدم

أعضاء

الهيرد: محمد حاتم اسماعيلي

أسيند في الإنعاش و التغذية

الهيرد: عبد لقادر بلمي

أسيند في مبرز في علم الدم

