

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

**ANNEE: 2013**

**THESE N°: 38**

**D. DIMÈRES :  
STRUCTURE, TECHNIQUES  
DE DOSAGE ET APPLICATIONS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle. Kawtar HADAR**

*Née le 24 Juin 1986 à Casablanca*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES**: DD – Techniques- Valeur seuil – Valeur prédictive négative – MTEV.

**JURY**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

**Mme. S. TALAL**

Professeur de Biochimie

**Mr. A. MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

*PROFESSEURS :*

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUDA Mohamed  
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif  
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*  
17. Pr. BALAFREJ Amina  
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad  
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia  
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*  
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil  
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
25. Pr. NAJI M'Barek \*  
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima  
28. Pr. BENSALID Younes  
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
30. Pr. IHRAI Hssain \*  
31. Pr. IRAQI Ghali  
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
athologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali  
34. Pr. AMMAR Fanid  
35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép. TAOBANE  
36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq  
37. Pr. EL HAITEM Naïma  
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*  
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh  
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
41. Pr. LACHKAR Hassan  
42. Pr. OHAYON Victor\*

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

45. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

46. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

47. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

48. Pr. TOLOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

55. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

56. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

58. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

59. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

61. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

62. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

67. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

68. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

69. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

70. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

71. Pr. CHANA El Houssaine\*

Ophtalmologie

72. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

73. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

74. Pr. FAJRI Ahmed\*

Psychiatrie

75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Chirurgie Générale

76. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

77. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

78. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

80. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

82. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

83. Pr. BENSOUADA Adil

Anesthésie Réanimation

84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Radiologie

85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

86. Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

87. Pr. DAOUDI Rajae

Ophtalmologie

88. Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Gynécologie Obstétrique

89. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Anesthésie Réanimation

90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

91. Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

92. Pr. GHAFIR Driss\*

Médecine Interne

93. Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine

Gynécologie Obstétrique

95. Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

### Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen

Ophtalmologie

98. Pr. AL BAROUDI Saad

Chirurgie Générale

99. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie

100. Pr. BENJAAFAR Nouredine

Radiothérapie

101. Pr. BENJELLOUN Samir

Chirurgie Générale

102. Pr. BEN RAIS Nozha

Biophysique

103. Pr. CAOUI Malika

Biophysique

104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT

Gynécologie Obstétrique

106. Pr. EL AOUAD Rajae

Immunologie

107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Traumatologie-Orthopédie

108. Pr. EL HASSANI My Rachid

Radiologie

109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur

Médecine Interne

110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*

Chirurgie Cardio- Vasculaire

111. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale

112. Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

113. Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie Pédiatrique

114. Pr. HADRI Larbi\*

Médecine Interne

115. Pr. HASSAM Badredine

Dermatologie

116. Pr. IFRINE Lahsan

Chirurgie Générale

117. Pr. JELTHI Ahmed

Anatomie Pathologique

118. Pr. MAHFOUD Mustapha

Traumatologie – Orthopédie

119. Pr. MOUDENE Ahmed\*

Traumatologie- Orthopédie

120. Pr. OULBACHA Said

Chirurgie Générale

121. Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie – Obstétrique

122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR

Dermatologie

123. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

#### Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Médecine Interne
144. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
145. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
146. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
147. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
148. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
149. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
150. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
151. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
152. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
153. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
154. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
155. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
156. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
157. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

158. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
159. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
160. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique

161. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
162. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
163. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
164. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
165. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
166. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
167. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
168. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
169. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
170. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
171. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

172. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
173. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
174. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
175. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
176. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
177. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
178. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
179. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
180. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
181. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
182. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
183. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
184. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
185. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
186. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
187. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
188. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
189. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
190. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
191. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

192. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
193. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
194. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
195. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
196. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
197. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
198. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
199. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie



200. Pr. LAZRAC Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

201. Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

202. Pr. KHATOURI ALI\*

Cardiologie

203. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

204. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

205. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

206. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

207. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

208. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

209. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

210. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

211. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

212. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

213. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

214. Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

215. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

216. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

217. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

218. Pr. ISMAILI Hassane\*

Traumatologie Orthopédie

219. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

220. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Anesthésie-Réanimation

221. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

223. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

224. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

225. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

226. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

227. Pr. BENCHEKROUN Nabih

Ophtalmologie

228. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

229. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

230. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

231. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

232. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

233. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*

Rhumatologie

234. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
235. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
236. Pr. LACHKAR Azzouz  
237. Pr. LAHLOU Abdou  
238. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
239. Pr. MAHASSINI Najat  
240. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
241. Pr. NASSIH Mohamed\*  
242. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### Décembre 2001

243. Pr. ABABOU Adil  
244. Pr. AOUAD Aicha  
245. Pr. BALKHI Hicham\*  
246. Pr. BELMEKKI Mohammed  
247. Pr. BENABDELJLIL Maria  
248. Pr. BENAMAR Loubna  
249. Pr. BENAMOR Jouda  
250. Pr. BENELBARHDADI Imane  
251. Pr. BENNANI Rajae  
252. Pr. BENOUACHANE Thami  
253. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
254. Pr. BERRADA Rachid  
255. Pr. BEZZA Ahmed\*  
256. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
257. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
258. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
259. Pr. CHAT Latifa  
260. Pr. CHELLAOUI Mounia  
261. Pr. DAALI Mustapha\*  
262. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
263. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira  
264. Pr. EL HIJRI Ahmed  
265. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
266. Pr. EL MADHI Tarik  
267. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
268. Pr. EL OUNANI Mohamed  
269. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
270. Pr. ETTAIR Said  
271. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
272. Pr. GOURINDA Hassan  
273. Pr. HRORA Abdelmalek  
274. Pr. KABBAJ Saad

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation

275. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
276. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
277. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
278. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
279. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
280. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
281. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
282. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
283. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
284. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
285. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
286. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
287. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
288. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

### Décembre 2002

289. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
290. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
291. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
292. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
293. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
294. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
295. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
296. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
297. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
299. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
300. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
301. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
302. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
303. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
304. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
305. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
306. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
307. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
308. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
310. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
311. Pr. IKEN Ali	Urologie
312. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
313. Pr. JAAFAR Abdelouhab*	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
315. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
316. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie

317. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 318. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 319. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 320. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 321. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 322. Pr. RACHID Khalid \*  
 323. Pr. RAISS Mohamed  
 324. Pr. RHOU Hakima  
 325. Pr. SIAH Samir \*  
 326. Pr. THIMOU Amal  
 327. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 328. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

329. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 330. Pr. AMRANI Mariam  
 331. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 332. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 333. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 334. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 335. Pr. BOULAADAS Malik  
 336. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 337. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 338. Pr. CHERRADI Nadia  
 339. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 340. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 341. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 342. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 343. Pr. HACHI Hafid  
 344. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 345. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 346. Pr. KHABOUZE Samira  
 347. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 348. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 349. Pr. MOUGHIL Said  
 350. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 351. Pr. SAADI Nozha  
 352. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 353. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 354. Pr. TIJAMI Fouad  
 355. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### **Janvier 2005**

356. Pr. ABBASSI Abdellah  
 357. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale

358. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
359. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
360. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
361. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
362. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
363. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
364. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
365. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
366. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
367. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
368. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
369. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
370. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
371. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
372. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
373. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
374. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
375. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
376. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
377. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
378. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
379. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
380. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
381. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
382. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
383. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
384. Pr. ZERAIDI Najja	Gynécologie Obstétrique

### **Avril 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtiham	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation

438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ezzohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne

478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUIFI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie

Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimiHachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. KADI Said \*

Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-physiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. CHERRADI Ghizlan  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. KANOUNI Lamya  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. LEZREK Mounir

Médecine interne  
 Gastro entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Radiothérapie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Médecine aérologique  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Ophtalmologie



Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

**\* Enseignants Militaires**

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

**PROFESSEURS**

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie                              |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia | Biochimie                              |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie                            |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha            | Chimie Analytique                      |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen         | Pharmacognosie                         |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader          | Zootchnie                              |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas     | Pharmacologie                          |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed          | Chimie Organique                       |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Pharmacologie                          |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae              | Biochimie                              |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine       | Biologie                               |
| 19. Pr. REDHA Ahlam                | Biochimie                              |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique                       |
| 21. Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                         |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                          |
| 23. Pr. ZELLOU Amina               | Chimie Organique                       |



*Dédicaces*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots  
qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect, A ceux qui me sont les plus  
chers*

*A ceux qui ont toujours cru en moi  
A ceux qui m'ont toujours encouragé  
Aussi, c'est tout simplement que...*



*Je dédie cette Thèse... ✍️*

## *A mes très chers parents*

*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans limite. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous soyez fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.*

*Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.*

*J'espère être la fille que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous auriez souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.*

*Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes côtés le plus longtemps possible*

*Je vous adore ....*

*A mes très chères sœurs Halima, Samira, Khadija et leurs maris.*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements.*

*Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fier.*

*J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*Je vous adore ....*

*A mes très chers frères*

*Aucune expression ne pourrait exprimer à leur juste valeur, la reconnaissance,*

*le soutien, le respect et l'estime que je vous dois.*

*Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.*

*A mes oncles et tantes,*

*A mes cousins et cousines*

*A tous les membres de la famille*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous dédie ce travail.*

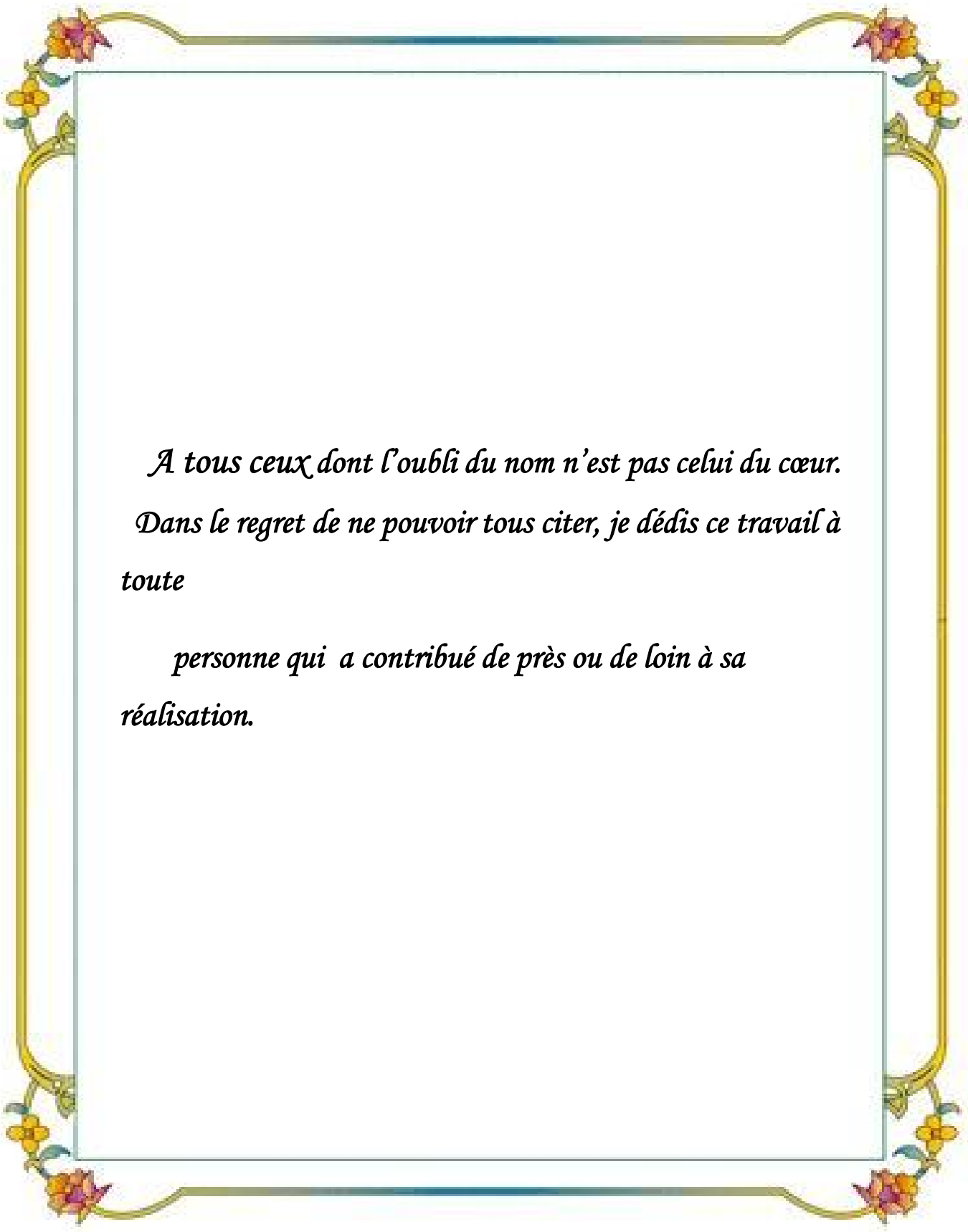
*Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.*

*A mes très chères amis(es) et collègues*

*Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts et votre dévouement.*

*Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches, nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les moments qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.*

A decorative border with a gold-colored frame and floral motifs in the corners, featuring pink and yellow flowers with green leaves.

*À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.  
Dans le regret de ne pouvoir tous citer, je dédis ce travail à  
toute*

*personne qui a contribué de près ou de loin à sa  
réalisation.*



# *Remerciements*





*A notre Maître et Président de thèse*  
*Monsieur le Professeur Abdelkader*  
*BELMEKKI*  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont toujours suscité notre admiration.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse  
Madame le Professeur Nezha MESSAOUDI  
Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique  
Médecin Chef de service du laboratoire  
d'Hématologie à l'HMIMV de Rabat.*

*Chère professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous  
votre encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec  
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la  
réalisation de ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités  
humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous  
inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre  
grande estime.*

*A notre Maître et Juge de thèse*  
*Madame le Professeur Saida TALAL*  
*Professeur de Biochimie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites  
en siégeant parmi notre jury de thèse .*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité  
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre  
gratitude et notre profond respect.*

*A notre Maître et Juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Azlarab MASRAR,*  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en*  
*acceptant de jurer notre travail.*

*Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation*  
*de notre*  
*plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

A decorative border with a gold-colored frame and floral motifs in purple, yellow, and green at the corners.

*Au Docteur Imane Skali*

*Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration  
de ce travail,*

*Votre soutien était de grand apport*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*



**LISTES DES  
FIGURES, TABLEAUX ET  
ABREVIATIONS**



# LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
<b>Figure 1</b>	Concept actuel de la coagulation <i>in vivo</i> .	5
<b>Figure 2</b>	la Molécule de fibrinogène.	5
<b>Figure 3</b>	Schéma de la conversion du fibrinogène en caillot de fibrine.	7
<b>Figure 4</b>	Schéma illustrant l'action de la plasmine sur la fibrine avec formation des DD.	7
<b>Figure 5</b>	Schéma récapitulatif de formation des DD.	8
<b>Figure 6</b>	Les différents fragments comprenant le motif DD.	9
<b>Figure 7</b>	Schéma montrant la différence DD / PDF	10
<b>Figure 8</b>	Stratégie diagnostique de TVP.	30
<b>Figure 9</b>	Arbre décisionnel devant la suspicion l'embolie pulmonaire.	36
<b>Figure 10</b>	Représentation de l'étude PROLONG.	42

# LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
Tableau 1	Recommandations du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et Thrombose « GEHT » pour les tests d'hémostase.	13
Tableau 2	Tableau comparatif de trois techniques de mesure de DD.	20
Tableau 3	Performances analytiques des différentes techniques utilisées pour le dosage des DD pour le diagnostic de la MTEV.	21
Tableau 4	Variations physiologiques des DD en fonction de l'âge et de l'âge de la grossesse.	23
Tableau 5	Éléments de calcul du score de Wells devant une suspicion de thrombose veineuse profonde.	25
Tableau 6	Probabilités de thrombose veineuse profonde en fonction des résultats du score de Wells.	26
Tableau 7	Sensibilité et valeur prédictive négative des DD dans les TVP.	28
Tableau 8	Performances diagnostiques des examens lors de la suspicion clinique de thrombose veineuse par rapport à la phlébographie.	31
Tableau 9	Catégorisation de Hyers.	33
Tableau 10	Détails des scores de Genève et de Wells.	34
Tableau 11	Rapport de vraisemblance des principaux tests de dosage des DD pour l'exclusion de l'embolie pulmonaire.	36
Tableau 12	Les événements thrombo-emboliques après 3 mois et les DD.	39
Tableau 13	Risque annuel de récurrence d'événement thromboembolique en fonction des DD.	41
Tableau 14	Score de Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) pour le diagnostic de CIVD.	44
Tableau 15	Algorithme de ISTH pour le diagnostic de CIVD.	45
Tableau 16	Critères de consommation du Score du consensus de la société de réanimation de langue française.	45



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Ac : Anticorps.

ACO : anticoagulant.

DDA : dissection de l'aorte.

DD : D-dimères.

CIVD : Coagulations intravasculaires disséminées.

ELFA : Enzyme Linked Fluorescent Assay.

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

EP : Embolie pulmonaire.

FA : Fibrillation auriculaire.

Fg : Fibrinogène.

IC : Intervalle de confiance.

ISTH : Société internationale de thrombose et d'hémostase.

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse.

PC : Probabilité Clinique.

PDF : Produit de dégradation du fibrinogène.

RV : Rapport de vraisemblance.

RVN : Rapport de vraisemblance négative.

Se : Sensibilité.

Sp : Spécificité.

TVP : Thrombose veineuse profonde.

VPN : Valeur prédictive négative.



# SOMMAIRE



# **SOMMAIRE**

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b><u>CHAPITRE I</u> : structure et formation des D-Dimères .....</b>	<b>3</b>
A. Les étapes de formation des DD .....	4
B. Différences entre DD et PDF .....	10
<b><u>CHAPITRE II</u> : Techniques de dosage des D-Dimères.....</b>	<b>11</b>
A. Les variables pré-analytiques .....	12
B. Les techniques de dosage .....	14
1. Les techniques disponibles .....	14
a. Les techniques d'agglutination de particules de latex avec dosage semi-quantitatif .....	15
b. Les techniques ELISA .....	15
b1. La technique Elfa (Enzyme Linked Fluorescent Assay) .....	16
b2. Les techniques d'immunofiltration .....	16
c. Tests d'agglutination quantitative de deuxième génération .....	17
d. Agglutination des hématies autologues.....	18
2. Les difficultés et contraintes du dosage des DD .....	18
<b><u>CHAPITRE III</u> : Les applications du dosage des D-Dimères .....</b>	<b>22</b>
A. La maladie thrombo-embolique veineuse : MTEV .....	24
1. Epidémiologie .....	24
2. L'estimation de la probabilité clinique de la MTEV .....	24
3. La place du dosage des DD dans le diagnostic de la MTEV .....	27
4. Dans l'embolie pulmonaire .....	32
a. Probabilité clinique .....	32
b. Le dosage des DD dans EP .....	35

<i>b1.</i> Pour le diagnostic .....	35
<i>b2.</i> Sévérité de l'EP et DD .....	37
5. Les cas particuliers de la femme enceinte et du sujet âgé .....	37
6. Les DD et l'évaluation du risque de récurrence de la MTEV .....	39
B. Place des DD dans le diagnostic des coagulations intra-vasculaires disséminées .....	43
C- Intérêt des DD comme marqueur de sévérité en cas de pré-éclampsie .....	46
D- les DD et les affections tumorales .....	46
E- les DD et la fibrillation auriculaire .....	47
F - les DD et la dissection aortique aiguë .....	48
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>49</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	



# INTRODUCTION



Les D-dimères (DD) sont des produits spécifiques de la dégradation de la fibrine produite suite à l'activation de la coagulation plasmatique. Ils sont donc le témoin de la fibrinolyse secondaire faisant suite à la formation d'un thrombus. La formation de DD reflète le turn-over de la fibrine et leur dosage constitue une évaluation globale de l'activité thrombosante et de sa conséquence thrombolytique (1).

Depuis des années, la recherche d'un marqueur biologique de la thrombose a été une préoccupation majeure dans le monde médical. C'est à la fin des années 80 que les DD furent pour la première fois proposés comme un test d'exclusion d'abord de la thrombose veineuse profonde puis de l'embolie pulmonaire (2). Depuis, ils sont largement utilisés en tant qu'outil diagnostique dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et ils sont intégrés dans les stratégies diagnostiques chez les patients cliniquement suspects (2).

Désormais la recherche de DD a envahi la routine des laboratoires d'hémostase. Mais leur dosage, malgré sa sensibilité, manque de spécificité (1).

Plusieurs questions sont posées :

Dans quel cas le dosage des DD est-il nécessaire ?

Quelle est la valeur seuil à retenir pour établir un diagnostic de thrombose ?

Quel test choisir ?

Comment interpréter les résultats ?

L'objectif de notre travail est de présenter dans une revue de la littérature la structure des DD, les différentes méthodes de dosage disponibles, les difficultés d'interprétation, les applications du dosage des DD en pathologie et leur intérêt dans le suivi et le pronostic de certaines pathologies.



**CHAPITRE I :**  
**STRUCTURE**

**ET**



**FORMATION DES DD**

Les DD sont des molécules hétérogènes mais qui comportent toutes le même motif protéique : le motif **D-D** résultant de l'action de trois enzymes sur la molécule de fibrinogène (Fg) (3) :

- la thrombine, enzyme clé de la coagulation ;
- le facteur XIII activé ( FXIIIa) sous l'action de la thrombine ;
- la plasmine : l'enzyme clé de la fibrinolyse.

Leur présence témoigne d'une activation concomitante des étapes de coagulation et de fibrinolyse. Parmi tous les marqueurs des états thrombotiques, ils sont les seuls qui attestent réellement de la présence de fibrine stabilisée.

### **A. Les étapes de formation des DD :**

Au cours de la coagulation, (Figure1) la thrombine transforme le Fg en fibrine insoluble (Figure2) en clivant l'extrémité N-terminale des chaînes A $\alpha$  et B $\beta$  et libère quatre petits fragments : deux fibrinopeptides A et deux fibrinopeptides B. La molécule de Fg ainsi amputée devient un monomère de fibrine. La libération des fibrinopeptides donne naissance à de nouvelles séquences N terminales : Gly-Pro-Arg sur les chaînes  $\alpha$  et Gly His Arg sur les chaînes  $\beta$  des monomères de fibrine (4). Ces séquences s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes  $\alpha$ . et  $\beta$  d'un monomère voisin par des liaisons hydrogènes ce qui entraîne la formation d'un polymère de fibrine constitué de 12 à 22 protofibrilles (Figure 3).



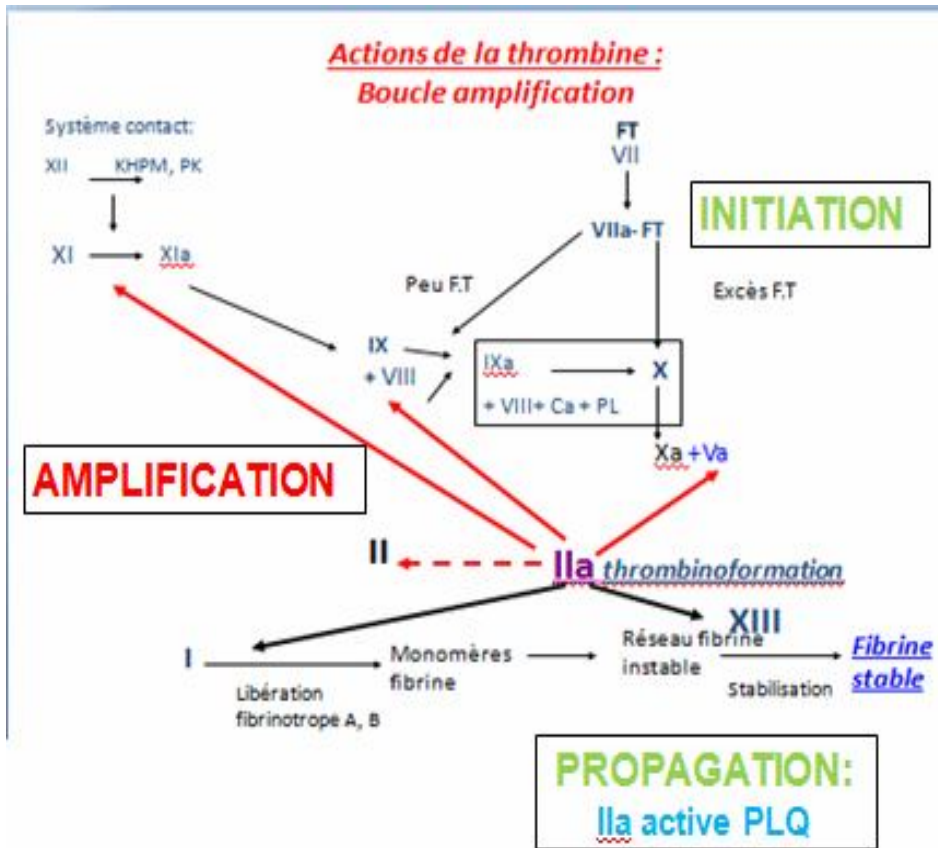


Figure 1 : Concept actuel de la coagulation *in vivo* (5)

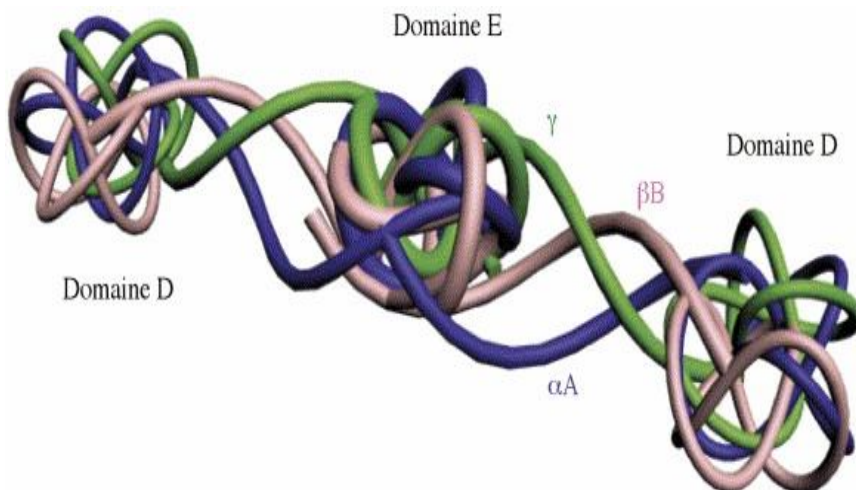


Figure 2 : Molécule de fibrinogène (4)

La formation du caillot de fibrine accélère l'activation du F XIII par la thrombine.

(6) Le Facteur XIII activé va permettre la stabilisation du caillot par des liens covalents (« cross-link ») entre les monomères de fibrines *via* leurs domaines D et forme le caillot insoluble (7).

Ultérieurement la fibrine réticulée est dégradée par le processus de fibrinolyse essentielle pour l'élimination du caillot à l'intérieur du vaisseau. Elle contribue ainsi à la perméabilisation vasculaire (8).

Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine. Elle s'y fixe par un récepteur spécifique à côté de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine *via* le démasquage des sites protéolytiques (9). La plasmine va ensuite dissocier les liaisons croisées du réseau de fibrine (Figure 4). Elle s'attaque à des points situés entre les domaines D et E.

Les chaînes alpha, beta, gamma possèdent de nombreux sites sensibles à l'action protéolytique de la plasmine, les liaisons covalentes reliant les domaines D ne sont pas sensibles à l'action de cette enzyme. De la digestion par cette enzyme va résulter un grand nombre de fragments de masse moléculaire comprise entre 170.000 et plus de 10 millions de Dalton, comprenant une association croisée de deux molécules de fragment D d'où l'appellation D-Dimères (Figure 5).

Les DD ne sont cependant pas une entité unique, mais un mélange hétérogène de produit de dégradation (7). Ils regroupent un ensemble de molécules de taille moléculaire variable, des fragments protéiques dimériques : les DD de masse moléculaire de l'ordre de 195 kDa. Il est cependant fréquent de rencontrer dans la circulation un mélange de fragments (dimères, trimères, tétramères) contenant un ou plusieurs motifs D-D en raison de l'action partielle de la plasmine sur le réseau de fibrine (Figure 6) (10).

La demi-vie plasmatique des DD est de six à huit heures et ils sont éliminés par le rein et le système réticuloendothélial.

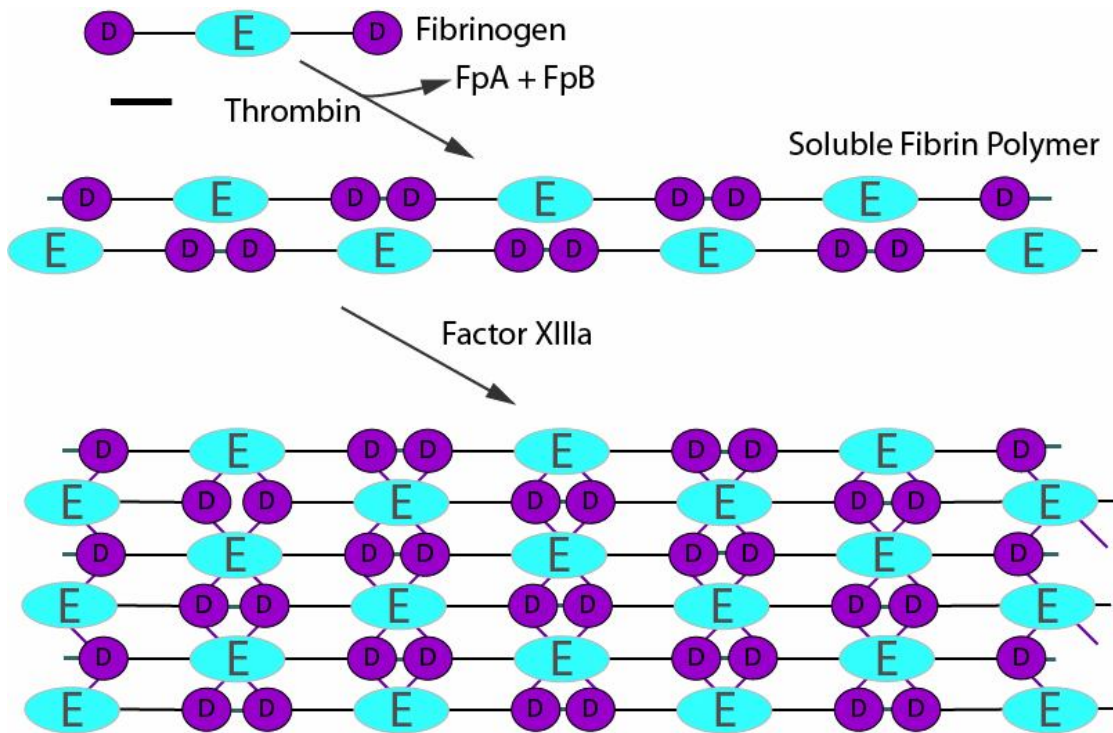


Figure 3 : Schéma de conversion du Fg en caillot de fibrine (6)

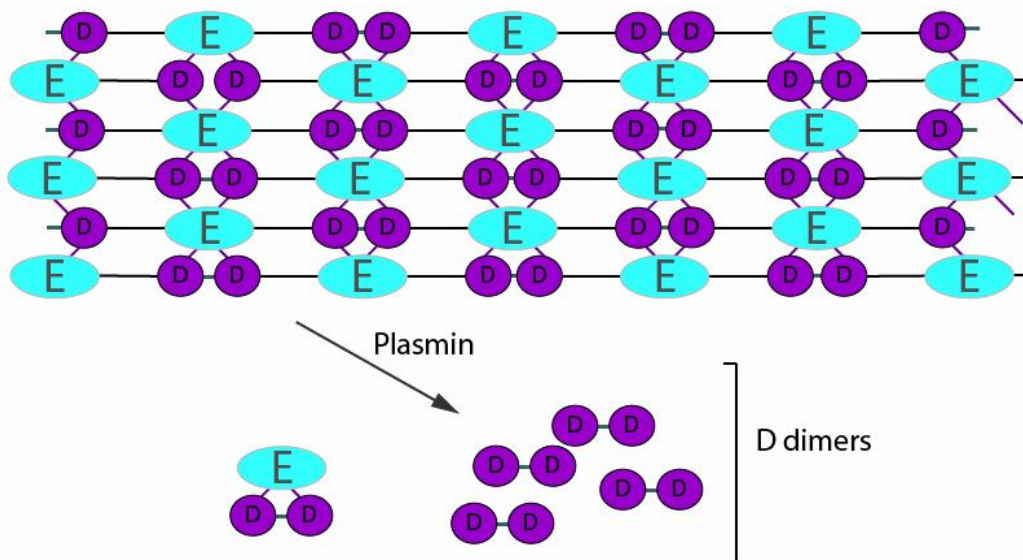


Figure 4 : Schéma illustrant l'action de la plasmine sur la fibrine avec formation des DD (6)

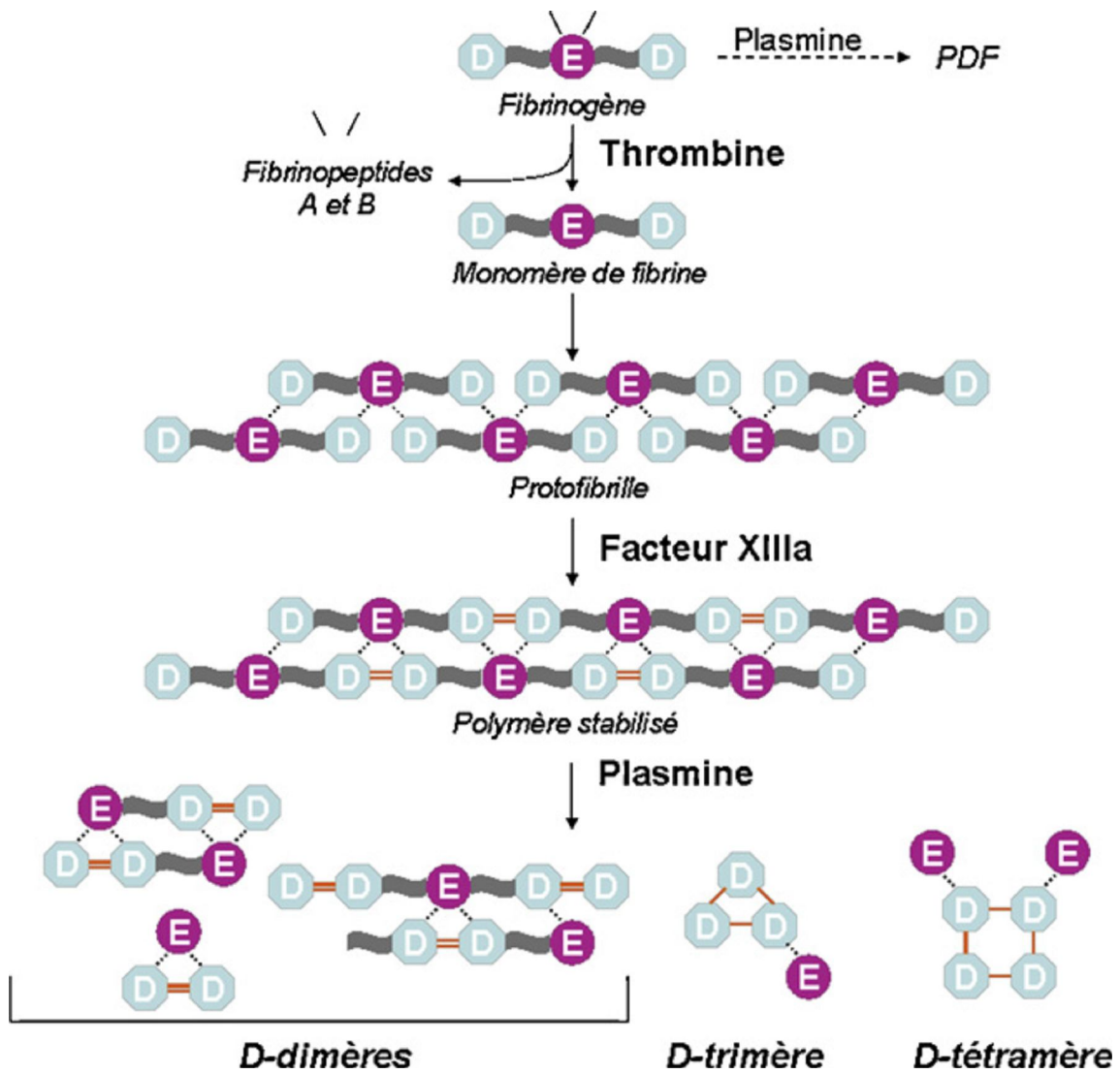


Figure 5: Schéma récapitulatif des étapes de formation des DD (10)





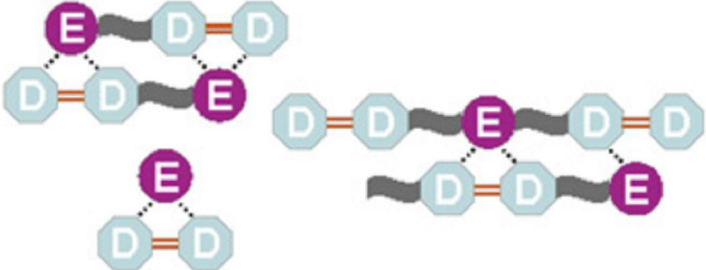
	<p><b>Motif D-D</b></p>
	<p><b>Fibrinogène</b> (/=fibrinopeptide A et B)</p>
	<p><b>Monomère Fibrine</b></p>
	<p><b>Polymère de Fibrine stabilisé</b></p>
	<p><b>D-Dimères</b></p>

Figure 6 : les différents fragments contenant le motif D-D (10)

### **B. Différences entre DD et PDF :**

La plasmine peut également digérer le Fg mais les produits de dégradation sont différents de ceux de la fibrine stabilisée. La première action libère le peptide B $\beta$  1-42 et les fragments polaires de la chaîne A $\alpha$ , généralement le produit X (247 kD), qui sera dégradé en produits Y (150kD) et D (95kD). Le produit Y sera à son tour coupé en produits D et E (50kD).

Les DD sont donc différents des PDF, produits de dégradation du Fg qui sont issus de la dégradation directe de la molécule de Fg (Figure 7) (11).

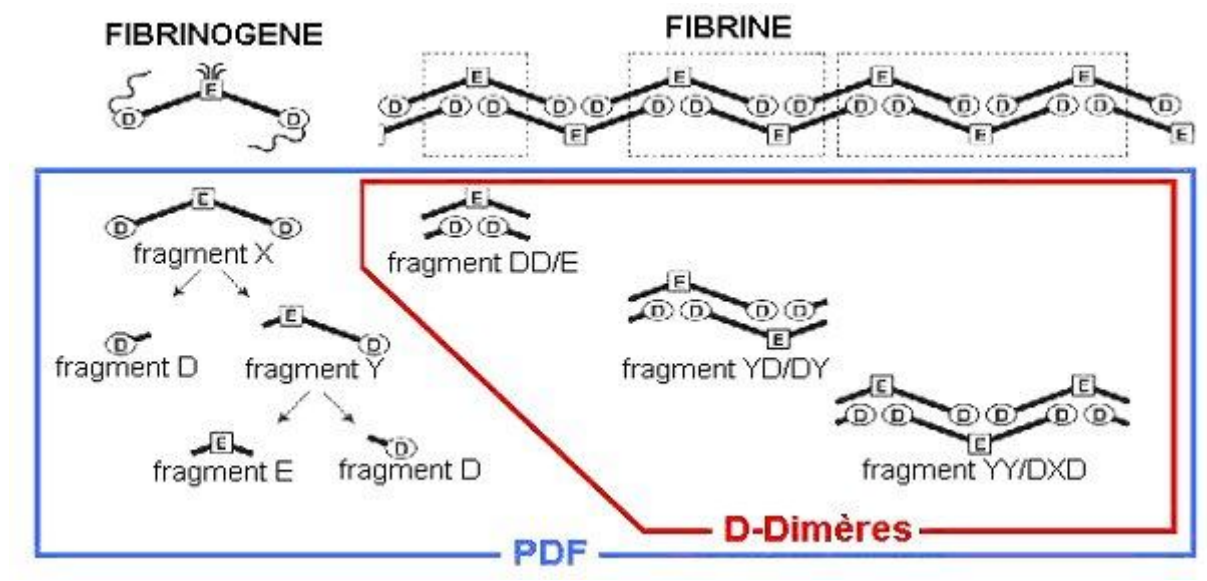


Figure 7 : Schéma montrant la différence entre DD et PDF (11)



**CHAPITRE II :**

**Techniques de dosage des**



**D-Dimères**

### **A. Les variables pré-analytiques :**

L'étude de l'hémostase au laboratoire a considérablement bénéficié des progrès technologiques réalisés ces dernières années, notamment en matière d'automatisation et d'excellents réactifs sont également à la disposition des biologistes. La recherche de la qualité est une exigence quotidienne dans les laboratoires. Or en hémostase plus encore que dans les autres disciplines de biologie, la qualité est conditionné par l'étape préanalytique. Les principales recommandations du Groupe d'Etude d'Hémostase et Thrombose **GEHT** sont représentées sur le tableau 1 (12).

Les DD sont stables dans le plasma pendant 24 heures à température ambiante (10).

La demande du dosage des DD doit être toujours accompagnée de renseignements cliniques particulièrement l'âge du patient, l'état physiologique (grossesse), situation post-opératoire, auquel cas le dosage des DD ne présente pas d'intérêt. Les traitements doivent être signalés en particulier les AVK qui entraîneraient des faux négatifs. Des faux positifs sont possibles avec des concentrations élevées de facteur rhumatoïde, une lipémie, l'augmentation de la bilirubine et l'hémolyse.



	Recommandé	Acceptable	Non conforme
<b>taille de l'aiguille</b>	19 à 22 gauge	23 gauge en pédiatrie tubulure avec volume mort <150microL	autres
<b>garrot</b>	<1min		>3min
<b>site de ponction</b>	veineux éloigné de toute perfusion	artériel prélèvement sur cathéter après rejet de 5 à 10ml	autres
<b>place du tube</b>	2ème tube après tube de "purge" ou tube sec sans activateur	1er tube	après tube sec avec activateur ou anticoagulant autre que citrate

	Recommandé	Acceptable	Non conforme
<b>remplissage</b>	>90%		<80%
<b>transport</b>	18 à 22°C position verticale si possible		<4°C ou >30°C
<b>délai avant le test</b>	<2h <4h si CTAD	<4h <6h pour TQ	>4h >6h pour TQ
<b>centrifugation</b>	2000 à 2500g, 15 min	4500-11000g, 2 min	<1500g <10 min
<b>double centrifugation</b>	pour les ACC -LA, RPCa et avant congélation		
<b>température de centrifugation</b>	thermostatée 18 à 22°C		non thermostatée
<b>congélation</b>	rapide à -70°C	rapide à -20°C	

Tableau 1: Recommandations du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose « GEHT » pour les tests d'hémostase (12).

## **B. Les techniques de dosage :**

### **1. Les techniques disponibles :**

Le dosage des DD est réalisé par des méthodes immunologiques, fondées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre les liaisons moléculaires établies entre deux molécules de fibrine c'est-à-dire le motif D-D. Ces néo-antigènes sont absents de la molécule de fibrinogène native, des produits de dégradation du fibrinogène, ou des monomères solubles de fibrine (13). Ils présentent donc une bonne spécificité analytique (absence de réaction croisée) mais les DD étant augmentés dans plusieurs situations cliniques, la spécificité diagnostique reste médiocre.

Historiquement, les premiers tests proposés utilisaient des méthodes d'agglutination de particules de latex. Dès 1988, sont apparus des tests ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) dont la valeur prédictive négative (VPN) a rapidement été démontrée dans la MTEV (14).

Différentes techniques sont actuellement commercialisées pour la détection et/ou la quantification des DD. Il existe **quatre** grandes familles de tests (15) :

- Les techniques **ELISA, méthode de référence**
- Les techniques **d'agglutination de nouvelle génération** automatisable avec des techniques **d'immunoturbidimétrie** ou **d'immunofluorescence**,
- Les techniques **d'agglutination de particules de latex** avec dosage semi quantitatif des DD,
- Les techniques **d'hémagglutination sur sang total**.

Ces techniques diffèrent par la spécificité de l'Ac utilisé, la sensibilité analytique, le schéma analytique, les standards de calibration et d'appareillage utilisé. En raison de ces différences, chaque dosage possède ses propres caractéristiques techniques, sa propre plage de valeurs de référence et nécessite ainsi ses propres études de validation avant de pouvoir être utilisé en pratique clinique (15).

**a. Les techniques d'agglutination de particules de latex avec dosage semi-quantitatif :**

Les méthodes latex de type semi quantitatifs sur lame sont disponibles depuis plusieurs années. Ces tests recherchent la présence de DD par l'agrégation de particules de latex recouvertes d'Ac Anti DD. Le seuil de sensibilité de ces techniques est de l'ordre de 500 ng /ml (16) et les résultats donnés progressent par dilution géométrique (0,5, 1, 2, 4, 16, 32... µg/ml), chacune des dilutions donnant lieu à une réponse qualitative (y a-t-il agglutination ? oui ou non,). Ces techniques sont qualitatives ou semi-quantitatives.

*Exemples de tests commercialisés : DIMERTEST® Latex*

**b. Les techniques ELISA :**

Le dosage par méthodes ELISA type sandwich dans laquelle les DD sont piégés par un Ac de capture qui les fixe à la matière plastique d'une microplaque, puis ils sont révélés par un autre Ac couplé à un révélateur coloré. Cette technique est relativement coûteuse et assez longue à mettre en œuvre (**deux heures** au minimum) (17). Les méthodes ELISA sont plus sensibles que les méthodes semi-quantitatives au latex. Quand on compare les techniques d'agglutination au latex semi-quantitatifs classiques aux techniques ELISA, on constate que, dans un nombre non négligeable de cas, les premières donnent une réponse négative

alors que, en ELISA, le taux de DD est au-dessus du seuil de positivité annoncé des tests au latex (18).

Même si elles constituent toujours les **techniques de référence**, les techniques ELISA conventionnelles présentent peut d'intérêt en routine, compte tenu de leurs contraintes techniques (temps de réalisation peu compatible avec l'urgence, absence de dosage unitaire, coût...).

Il existe aujourd'hui des techniques ELISA simplifiées, rapides et automatisées (10). Il est connu de tous les biologistes des laboratoires d'hémostase que, pour jouer un rôle dans le diagnostic de la MTEV, les techniques ELISA de 2ème génération et les variantes techniques de l'ELISA ont supplanté les dosages ELISA classiques de référence (19).

**b1. La technique Elfa (Enzyme Linked Fluorescent Assay) :**

Le dosage est réalisé grâce à des barrettes et des cônes unitaires où sont fixés l'Ac de capture. La lecture se fait grâce à un système de lecture en fluorescence. Un résultat quantitatif est obtenu en **20 minutes** et le seuil d'exclusion de la MTEV est fixé à **500 ng/ml**. La sensibilité de cette technique est supérieure à 95%, sa VPN est proche de 100% pour une spécificité de 40 à 45%. L'inconvénient majeur est l'investissement que représente l'achat de l'immuno-analyseur (10).

*Exemples de tests commercialisés : VIDAS D-Dimer Exclusion II<sup>TM</sup>, Biomérieux*

**b2. Les techniques d'immunofiltration :**

Elles sont moins répandues et reposent sur l'utilisation des systèmes d'immunofiltration quantitatifs ou semi-quantitatifs, où l'Ac est fixé sur une

membrane filtrante (10). L'échantillon de plasma est déposé sur la membrane de la cassette-test. Quand l'échantillon est absorbé dans la cassette-test, les molécules de DD sont piégées sur une membrane portant des Ac monoclonaux anti-DD (10). Le conjugué, déposé ensuite, contient des Ac monoclonaux anti-DD marqués de fines particules d'or (20). Le DD fixé sur la membrane se lie aux Ac marqués par une réaction type «sandwich ».L'excès de conjugué est éliminé de la surface de la membrane par l'ajout d'une goutte de solution de rinçage.

En présence de concentrations de DD supérieures à 100 ng/ml dans l'échantillon, la membrane apparaît rouge pourpre et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de DD. Cette intensité est évaluée par réflectométrie (résultat quantitatif) ou par lecture visuelle (résultat semi-quantitatif). Le résultat est obtenu en **deux à dix minutes** (10).

*Exemples de tests commercialisés : NycoCard, Nycomed Pharma, AS, Norway*

### **c. Tests d'agglutination quantitative de deuxième génération :**

Les méthodes « latex quantitatif » utilisent des suspensions de microparticules de latex sur lesquelles sont fixés des Ac monoclonaux anti-DD. Contrairement aux techniques de premières générations semi-quantitatives qui reposaient sur une lecture visuelle de l'agglutination, les techniques de deuxième génération sont réalisées sur les automates de routine, le plus souvent en **turbidimétrie**. Les principaux avantages de ces techniques d'agglutination quantitatives résident dans leur rapidité d'exécution (**quelques minutes**). Le seuil décisionnel est fixé à **500 ng /ml**.

*Exemples de tests commercialisés : STA Liatest, STAGO; Hemosil D-Dimer HS 500, IL ; Innovance D-Dimer, Siemens.*

**d. Agglutination des hématies autologues :**

Il s'agit d'une technique de dosage réalisable sur sans total qui fait appel à une technique d'agglutination des hématies autologues. La mise en évidence des DD se fait par un réactif (conjugué) couplé à deux Ac : le premier se fixant sur les hématies, le second spécifique des DD. En cas de taux élevés de DD dans le sang, le complexe DD conjugué formé se fixera sur les hématies et entraînera ainsi leur agglutination macroscopique. Facilement réalisable, le résultat peut être obtenu en **deux minutes** (17). Ce test permet un dépistage rapide mais uniquement qualitatif et repose sur une lecture visuelle opérateur dépendant. Les performances de ce test dans le contexte du diagnostic de l'embolie pulmonaire, sont variables selon les études (21,22), mais semblent néanmoins inférieures à celles des tests rapides quantitatifs.

*Exemples de tests commercialisés :SimpliRed, AGEN Biomédical.*

**2. Les difficultés et contraintes du dosage des DD :**

Tous les tests commercialisés permettent de distinguer correctement les échantillons avec des concentrations élevés de DD de ceux «négatifs» ou contenant une concentration très faible ou nulle. En revanche, certaines méthodes sont moins performantes pour mesurer des concentrations faibles et possèdent une sensibilité, une répétitivité et une reproductibilité minimales notamment en cas de lecture de l'agglutination par l'opérateur (10).

L'un des principaux problèmes rencontrés dans le dosage des DD est l'impossibilité de standardiser les différents systèmes de mesure, d'une part, en

raison de la grande hétérogénéité des mélanges de produits de dégradation possibles dans un échantillon et, d'autre part, les différences de réactivité des Ac vis-à-vis de chacun de ces produits. La spécificité des réactifs utilisés n'est pas absolue et il est démontré que certains réactifs sont sensibles à la présence de certains produits de dégradation du Fg ou à des complexes avec le Fg (23).

Aucun standard international n'existe pour les DD, il n'existe donc pas de valeur juste et chaque industriel doit définir ses outils de calibration et son seuil d'exclusion et une valeur de DD ne peut s'interpréter qu'en connaissant le réactif utilisé. Il est donc important d'évaluer et de connaître les performances analytiques (seuil de positivité, sensibilité, spécificité, VPN) de la technique de dosage de DD utilisée (23).

De Nisio en 2007 a montré dans une méta-analyse que les techniques Elfa avaient une très bonne sensibilité, ainsi que les techniques ELISA et latex quantitatif. Les performances des tests en sang total et des latex qualitatifs sont inférieures (24) (Tableau 2). Mais en 2003 et 2004, trois méta-analyses avaient montré, pour l'une, que l'ELISA était une très bonne technique et les latex quantitatifs, moins bons (25), pour la deuxième, les performances de l'ELISA étaient comparables à celles des latex quantitatifs. Pour la troisième méta-analyse aucune méthode n'était suffisamment sensible pour exclure la MTEV et qu'un dosage des DD ne pouvait être utilisé isolément pour le diagnostic (26).

Les tests d'agglutination quantitative de deuxième génération automatisés ou les techniques immunoturbidimétriques sont sensibles et leur coût est généralement plus faible que les techniques ELISA. Actuellement, les deux techniques les plus couramment utilisées au niveau des laboratoires hospitaliers français sont la

technique rapide Elfa et les techniques d'agglutination latex quantitatifs automatisés (10).

<b>Technique de dosage</b>	<b>Rapidité</b>	<b>Quantitatif/qualitatif</b>	<b>Indépendance de l'observateur</b>
ELFA (Elisa et fluorescence)	Oui	Quantitatif	Oui
Latex quantitatif (immunoturbidimétrique)	Oui	Quantitatif	Oui
Agglutination de sang complet	Oui	Quantitatif	Non

Tableau 2 : Tableau comparatif des trois techniques de mesure de DD (27)

**Au total**, le dosage des DD est un test robuste, mais très méthode-dépendant. C'est de la qualité du système utilisé (Ac + révélation + lecture) que dépend la qualité des résultats. Le tableau 3 regroupe les performances analytiques des différentes techniques utilisées pour le dosage des DD dans le diagnostic de la MTEV (24).



Type de dosage	Thrombose veineuse profonde		Embolie pulmonaire	
	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)
<b>ELISA</b>				
Microplaque	94 (86-97)	53 (38-68)	95 (84-99)	50 (26-71)
Immunofiltration	89 (76-95)	53 (37-68)	91 (73-98)	50 (29-72)
<b>ELFA</b>	96 (89-98)	46 (31-61)	97 (88-99)	43 (23-65)
<b>Latex</b>				
Quantitatif	93 (89-95)	53 (46-61)	95 (88-98)	50 (36-64)
Semi-quantitatif	85 (68-93)	68 (53-81)	88 (66-97)	66 (43-93)
<b>Hémagglutination</b>				
Qualitative	83 (67-93)	71 (57-82)	87 (64 – 96)	69 (48-84)

Tableau 3 : Performances analytiques des différentes techniques utilisées pour le dosage des DD dans le diagnostic de la MTEV (24). (IC: Intervalle de confiance)



**CHAPITRE III :**

**Les applications du dosage**

**des D-Dimères**



➤ Avant de parler de la pathologie, il faut savoir que **physiologiquement**, il existe une conversion spontanée continue à bas bruit du Fg en fibrine, de ce fait la concentration de DD n'est jamais nulle. Les concentrations physiologiques circulantes ne représentent que le 1/20.000<sup>e</sup> de celui du Fg soit un taux proche de 150 ng/ml. Cependant dans de nombreuses situations physiologiques, les DD peuvent augmenter notamment au cours de la grossesse et avec l'âge (Tableau 4) (28).

➤ Les DD sont les produits issus spécifiquement de la dégradation de la fibrine stabilisée. Une valeur élevée des DD témoigne donc de l'activité fibrinolytique. C'est un marqueur indirect de la formation de thrombus. De nombreuses affections, peuvent également s'accompagner d'une production accrue de fibrine et d'une augmentation du taux de DD comme les tumeurs malignes, les pathologies infectieuses sévères, les traumatismes violents ou les interventions chirurgicales récentes.

Dans d'autres situations cliniques, l'intérêt du dosage des DD est indiscutable.

<b>Classe d'âge</b>	<b>11–30ans</b>	<b>31–50ans</b>	<b>57–70ans</b>	<b>71–90ans</b>
<b>DD(ng.mL<sup>-1</sup>)</b> (moyenne±écart-type)	133±89	193±85	364±247	528±166
<b>Trimestre de la grossesse</b>	<b>1<sup>ème</sup> trimestre</b>	<b>2<sup>ème</sup> trimestre</b>	<b>3<sup>ème</sup> trimestre</b>	
<b>DD (ng.mL<sup>-1</sup>)</b> (moyenne±écart-type)	227±79	735±552	1176±905	

Tableau 4: Variations physiologiques des DD en fonction de l'âge et de l'âge de la grossesse (28)

## **A. La maladie thrombo-embolique veineuse : MTEV**

Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs représentent la forme habituelle de la MTEV, l'embolie pulmonaire reste la complication redoutée des thromboses veineuses profondes dont elle est parfois le signe révélateur.

### **1. Epidémiologie :**

Maladie relativement fréquente, c'est la troisième cause de mortalité cardiovasculaire après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (29). L'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde est estimée à 120 pour 100.000 en France et de 60 à 100 pour 100.000 au niveau international, celle de l'embolie pulmonaire est estimée entre 60 et 111 pour 100.000 en France et entre 23 et 107 pour 100.000 sur le plan international (30).

### **2. L'estimation de la probabilité clinique de la MTEV :**

Le diagnostic de la MTEV est difficile. Il s'appuie sur des données cliniques, biologiques et fait également appel à l'imagerie (phlébographie et angiographie pulmonaire, scintigraphie pulmonaire...).

Seul 25% des suspicions cliniques de MTEV se confirment et aucun examen ne permet d'assurer, à lui seul, un diagnostic de certitude d'où l'utilisation d'une stratégie diagnostique prenant en compte le niveau de probabilité clinique par l'élaboration de scores cliniques pré-test ainsi que les résultats de l'imagerie et de la biologie.

La douleur, l'œdème, la chaleur locale manquent tantôt de sensibilité, tantôt de spécificité. Associés, leur valeur diagnostique est meilleure. Cependant, l'analyse

conjointe de la symptomatologie clinique et des facteurs de risque permet d'établir une probabilité clinique de thrombose, soit de façon empirique, soit à partir de scores validés.

Le score de Wells, proposé en 1997 et modifié en 2003 (31), est le plus connu et le mieux validé (Tableau 5). Il permet une estimation pré-test du risque de thrombose et une classification en classes (Tableau 6)

Cancer évolutif ou en traitement (curatif ou palliatif) dans les six derniers mois	+1
Paralysie, parésie, immobilisation plâtrée pour moins de trois mois	+1
Alitement pour plus de trois jours ou chirurgie majeure sous AG <sup>a</sup> ou locorégionale pour moins de trois mois	+1
Antécédent personnel de TVP documentée	+1
<b><u>Signes locaux (sur 5)</u></b>	
Douleur à la palpation d'un trajet veineux profond	+1
Œdème de tout un membre inférieur	+1
Augmentation de la circonférence du mollet supérieure à 3cm/opposé	+1
Œdème unilatéral prenant le godet	+1
Collatéralité veineuse superficielle (en absence de varices)	+1
<b><u>Autre diagnostic plus probable</u></b>	-2
Score <b>inférieur</b> ou égal à <b>1</b> : TVP proximale <b>improbable</b>	
Score <b>supérieur</b> ou égal à <b>2</b> : TVP proximale <b>probable</b>	

Tableau 5 : Éléments de calcul du score de Wells devant une suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP) (32)

Score	Probabilité de TVP
<b>Stratification à trois classes à partir du score de Wells initial</b>	
$\leq 0$	Faible
1-2	Modérée
$\geq 3$	Forte
<b>Stratification à deux classes à partir du score de Wells modifié</b>	
$\leq 1$	Improbable
$\geq 2$	Probable

Tableau 6 : Probabilités de thrombose veineuse profonde, en fonction des résultats du score de Wells (initial, puis modifié) (33)

Avec la stratification en trois classes, le taux de thrombose observé est de 3% dans le groupe à probabilité faible, 17% dans le groupe à probabilité modérée et **75%** dans le groupe à probabilité élevée (34).

Le score de Wells n'est pas applicable en cas de grossesse, de suspicions d'embolie pulmonaire ou chez un patient sous traitement anticoagulant. Il est également difficilement utilisable chez les patients de réanimation et des soins intensifs (33).

### **3. La place du dosage des DD dans le diagnostic de la MTEV :**

La place du dosage des DD dans l'approche diagnostique de la thrombose veineuse profonde est désormais bien établie. De nombreuses études ont démontré la fiabilité du dosage des DD dans l'exclusion du diagnostic de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire.

Si ce dosage est effectué comme étape diagnostique initiale dans une population ambulatoire avec une prévalence de 20-25 % de la maladie, il permet d'exclure le diagnostic chez environ 30 % des patients avec un coût modeste et une bonne sécurité diagnostique (35).

Leur intérêt principal est essentiellement d'éliminer le diagnostic de TVP lorsqu'ils sont inférieurs au seuil de 500 ng/ml. Il est important de préciser la technique et le seuil de détection. Du fait de leur grande sensibilité, les DD possèdent une VPN proche de 98 % en cas de suspicion de TVP (31) (Tableau 7) (36). Cette VPN varie avec la prévalence de la MTEV dans la population considérée.

Cette excellente VPN autorise, à éliminer le diagnostic de TVP lorsque la probabilité clinique pré-test est faible ou modérée et suggère actuellement le dosage des DD en premier devant toute suspicion de TVP ou d'EP.

La sécurité du retour à domicile sans autre exploration ni traitement, pour ce groupe de patients (Probabilité clinique faible ou modérée et DD normaux) a été mesurée sur le taux de thromboses veineuses symptomatiques confirmées, survenues au cours des trois mois de suivi. Ce taux dit « d'échec de la stratégie » est de 0,9% et il est considéré comme acceptable (31).

	<i>Sensibilité</i>	<i>VPN</i>
<b>TVP proximale</b>	98%	94%
<b>TVP distale</b>	76%	80%
<b>Ensemble</b>	92%	76%

Tableau 7 : Sensibilité et VPN des DD dans les TVP (37)



En revanche dans le groupe avec DD élevés et une probabilité faible, le taux d'échec est de 4,5%(31), trop élevé pour se passer d'explorations supplémentaires d'imagerie (33).

Ainsi, il a été démontré qu'une rationalisation de la démarche diagnostique incluant le score de probabilité clinique et le dosage des DD permet de diminuer de 30 à 40 % les examens d'imagerie (38 ,39). Un travail récent de Wells a établi que l'on pouvait réduire de 39 % les indications de l'écho-Doppler si les DD sont négatifs associées à une probabilité clinique faible (36).En cas de forte probabilité clinique de TVP, il faut demander directement l'écho-Doppler (Figure 8) (40) (41).

Ce qu'il faut retenir c'est que les DD ne peuvent, en aucun cas, résumer à eux seuls l'approche diagnostique de la TVP. Par contre, ils vont permettre d'établir un tri rapide des patients notamment aux urgences (36).

Le tableau 8 regroupe les performances diagnostiques des examens utilisés lors de la suspicion de TVP (42).

L'introduction du dosage plasmatique des DD après l'évaluation clinique dans la démarche diagnostique de la TVP permet ainsi à la fois d'améliorer la performance diagnostique et de limiter le recours aux techniques coûteuses d'imagerie.

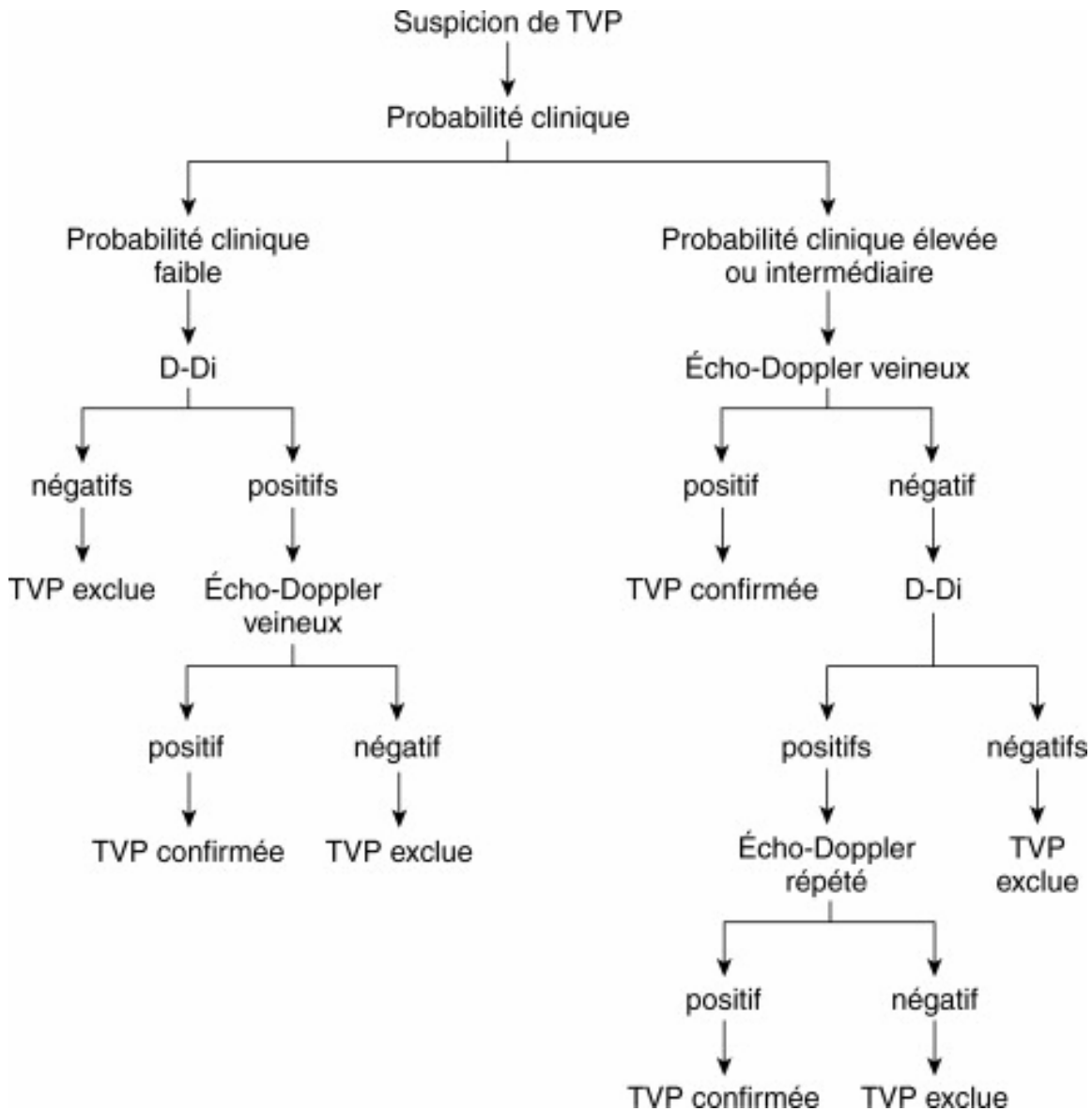


Figure 8 : Stratégie diagnostique de TVP (41)

	<b>Sensibilité %</b>	<b>Spécificité %</b>
Examen clinique	58	46
<b>DD (ELISA)</b>	<b>99</b>	<b>40</b>
Pléthysmographie	87	77
Doppler	84	75
Échographie	97	98
Ultra sensible-Doppler	98	99

Tableau 8 : Performances diagnostiques des examens lors de suspicion clinique de thrombose veineuse par rapport à la phlébographie (42)

#### 4. Dans l'embolie pulmonaire : (EP)

L'EP représente la manifestation la plus grave de la MTEV. Le diagnostic doit être rapide et formel. Il doit toujours être confirmé ou infirmé, en appliquant des stratégies diagnostiques validées associant l'évaluation de la probabilité clinique et selon le cas, le dosage plasmatique des DD, en général plus disponible que la scintigraphie pulmonaire et l'échodoppler veineux des membres inférieurs.

##### a. Probabilité clinique :

Plusieurs scores sont disponibles :

- Score proposé par **Hyers** (Tableau 9) présente l'inconvénient d'être subjectif (43,44).
- **Score de Genève** et le **score de Wells** : bien qu'ils partagent des éléments en commun et semblent similaires dans leurs performances mais possèdent chacun certaines spécificités (Tableau 10).

Le **score de Wells** a été validé dans différentes populations après sa création en 2000, y compris chez des patients hospitalisés (45,46 ,47).

Le **score de Genève** était critiqué car il obligeait la réalisation d'une mesure des gaz du sang artériel et d'une radiographie de thorax (48). En 2006, ce score a été révisé (49). L'absence d'éléments subjectifs représente, un avantage significatif dans les centres des urgences.

Les performances diagnostiques de ces deux scores se sont révélés comparables (50).

<p><b>Probabilité forte (80-100 %)</b></p>	<p>Présence de facteurs de risque Dyspnée, polypnée ou douleur thoracique sans autre explication Anomalies radiologique ou gazométrique</p>
<p><b>Probabilité intermédiaire (20-79 %)</b></p>	<p>Ni forte ni faible probabilité</p>
<p><b>Probabilité faible (0-19 %)</b></p>	<p>Pas de facteur de risque Dyspnée, polypnée ou douleur thoracique explicable par une autre cause Anomalies radiologiques ou gazométriques</p>

Tableau 9 : Catégorisation de **Hyers** (43)

Score de Genève	Révisé	Simplifié	Score de Wells		Simplifié
Variable	Points	Points	Variable	Points	Points
Âge > 65 ans	1	1	Signes et symptômes d'une TVP	3	1
Antécédent de TVP ou EP	3	1	Diagnostic alternatif moins probable qu'une EP	3	1
Chirurgie ou fracture d'un MI dans le mois précédent	2	1	FC > 100/min	1,5	1
Néoplasie active	2	1	Immobilisation ou chirurgie dans le mois précédent	1,5	1
Douleur unilatérale d'un MI	3	1	Antécédent de TVP ou EP	1,5	1
Hémoptysie	2	1	Hémoptysie	1	1
FC 75–94/min	3	1	Néoplasie	1	1
FC > 94/min	5	1			
Douleur à la palpation d'un MI, suspect de TVP avec œdème unilatéral	4	1			

Tableau 10: Détails des scores de Genève et de Wells (51) (FC : fréquence cardiaque)

**b. Le dosage des DD dans EP :**

***b1. Pour le diagnostic :***

Le dosage des DD est un outil particulièrement intéressant dans le diagnostic d'exclusion de l'EP (52). Une méta-analyse Néerlandaise confirme que la simple estimation clinique associée à un dosage négatif des DD suffit à exclure le diagnostic (53). Ce dosage est recommandé en cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire. (Figure 9)(54).

Le rapport de vraisemblance négatif de certains tests est suffisamment faible pour exclure le diagnostic pour une forte probabilité pré-test (55 ,56). D'autres tests ont un rapport de vraisemblance plus élevé ne permettant d'exclure le diagnostic que chez les malades dont la probabilité clinique est faible (Tableau 11) (56). Le risque thromboembolique est  $< 1\%$  chez les malades cliniquement suspects d'EP avec probabilité clinique faible ou intermédiaire quand le taux de DD est inférieur au seuil de positivité (56).

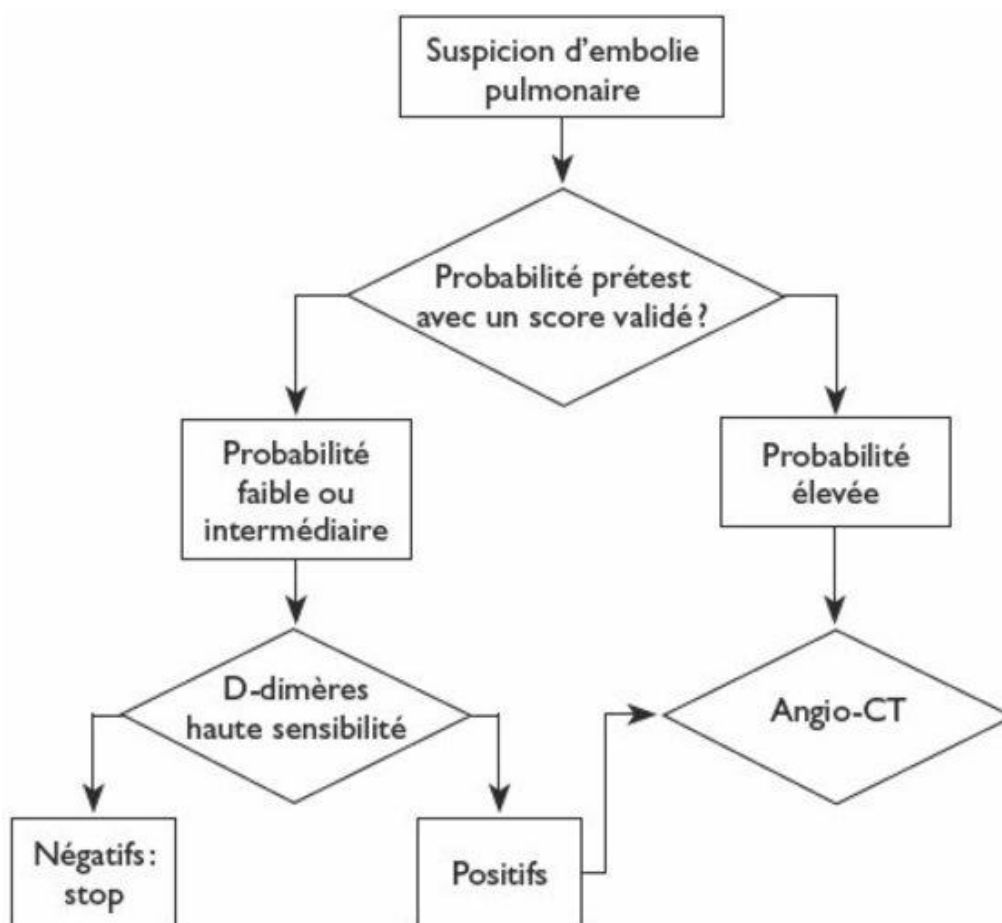


Figure 9 : Arbre décisionnel devant l'EP (54)

<i>Technique</i>	<i>RVN (IC 95%)</i>
ELISA quantitative	0.01 (0.00-0.04)
Latex quantitatif	0.20 (0.10-0.39)
Latex semi-quantitatif	0.29 (0.03-2.46)
Hémagglutination qualitative	0.31 (0.18-0.56)

Tableau 11 : RVN des principaux tests de dosage des DD pour l'exclusion de l'EP (56)



Les données concernant les EP avec dosage des DD négatifs demeurent rares. Une étude des EP à DD négatifs et les EP à DD élevés a relevé quelques particularités dans le groupe de patients à DD négatifs : la douleur thoracique était statistiquement plus importante, les EP étaient toujours distales, le rendement des examens ultrasonores était plus faible (57).

Une revue de la littérature portant sur un effectif de plus de 1000 patients montre que la sensibilité du dosage des DD par méthode d'agglutination de particules de latex est en moyenne de 89 % et donc insuffisante pour utiliser ce test dans la stratégie diagnostique de l'EP. En revanche la sensibilité et la valeur prédictive du dosage des DD par méthode ELISA sont excellentes autour de 97% (58). L'excellente sensibilité permet généralement d'éliminer l'EP quand le taux plasmatique est inférieur à 500 ng /ml (59,60).

### **b2. Sévérité de l'EP et DD :**

L'association entre le taux de DD et la sévérité de l'EP, a été étudiée par une équipe Norvégienne (61) pour définir le taux des DD en tant que marqueur pronostique de l'EP. Une association significative était retrouvée entre la valeur logarithmique du taux de DD et l'index d'obstruction de l'artère pulmonaire. Dans la même étude, une relation taux-réponse significative était retrouvée entre le taux de DD, la troponine et la fréquence de la thrombolyse.

### **5. Les cas particuliers de la femme enceinte et du sujet âgé :**

➤ **La grossesse et le post-partum** représentent des périodes à risque de

MTEV. L'incidence des événements thromboemboliques veineux pendant cette période est estimée entre 1,5 et 2 pour 1000, soit un risque **quatre fois** plus élevé que chez des femmes du même âge en dehors de la grossesse (62,63). L'âge

supérieur à 35 ans **double** le risque et une césarienne le **triple** (64). Les **phlébites** sont trois fois plus fréquentes que les EP (64).

L'activation de la coagulation associée à une augmentation progressive des DD au cours de la grossesse a comme conséquence une diminution de la spécificité et du rendement diagnostique du dosage des DD. En plus les stratégies diagnostiques citées plus haut ont exclu cette catégorie de population (64,65).

Le suivi des DD par technique *Elfa* (Vidas, BioMérieux) chez 144 femmes enceintes menant des grossesses sans complications (66) a montré que chez 52% des femmes enceintes, les taux restent inférieurs à 500 ng/ml jusqu'à la 19<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

Une étude prospective Canadienne (67) utilisant la technique d'agglutination des hématies autologues (SimpliRED) démontre la sensibilité élevée (100%) et l'excellente VPN de cette technique chez 149 patientes enceintes suspectes de TVP et ayant bénéficiées d'une échographie veineuse des membres inférieurs.

Les mêmes auteurs ont rapporté dans une autre étude que des valeurs-seuils de DD plus élevées durant la grossesse permettraient d'augmenter la spécificité sans affecter la sensibilité du test. La prudence est toutefois de rigueur (68).

Dans une étude portant sur 218 patientes enceintes suspectes de thrombose, un seuil optimal de l'ordre de 1 500 ng/ml a été proposé (56). Mais ces valeurs n'ont pas fait l'objet de validation prospective. Il paraît donc logique d'utiliser la valeur seuil conventionnelle des DD pendant la grossesse.

➤ Concernant les **patients âgés**, des données récentes suggèrent que l'augmentation du seuil chez ceux de plus de 50 ans pourrait augmenter la spécificité du test sans diminuer sa sensibilité. Une analyse rétrospective de 1 331

malades âgés montre d'une part, que l'utilisation d'une valeur seuil de 500 µg/L augmente le nombre de sujets à tester de 2 chez ceux de moins de 50 ans à 18 chez ceux de plus de 80 ans. En utilisant un seuil adapté à l'âge au-delà de 50 ans (défini comme la valeur de l'âge multipliée par 10 selon l'auteur (56)), le test garde une excellente sensibilité et permet de diminuer significativement le nombre de sujets de plus de 60 ans à tester (56).

Il a toutefois été récemment démontré que la non utilisation du test au-delà de 80 ans n'était pas rationnel du point de vue médico-économique (56).

#### 6. Les DD et l'évaluation du risque de récurrence de la MTEV :

➤ Plusieurs études récentes utilisant des tests DD et des seuils différents ont été publiées dans le but de prédire le risque de récurrence thromboembolique veineuse. Toutes ces études suggèrent que les DD ont une VPN élevée pour prédire le risque de récurrence (69). (Tableau 12)

Test	Probabilité clinique	DD négatifs	MTEV à 3 mois
VIDAS D-dimer ( <i>Elfa</i> )	Faible ou modérée	33%	0,1 (0-0,5)
Tinaquant (Agglutination quantitative)	Faible	32%	0,6 (0,2-1,4)
Simplired (Agglutination des hématies autologues)	Faible	47%	0,2 (0-1,3)

Tableau 12 : les événements thrombo-emboliques et les DD (56)

➤ Un groupe canadien a récemment étudié un grand nombre de facteurs

prédictifs potentiels de récurrence sur une cohorte prospective de 600 patients ayant présenté un premier épisode thromboembolique veineux idiopathique (70,71). Les sujets qui ne normaliseraient pas leur taux de DD, le risque de récurrence à l'arrêt de l'anticoagulation pourrait être plus élevé. Ces études sont toutefois limitées par le faible effectif de patients et le fait que la qualité de l'anticoagulation n'avait pas été évaluée de façon précise.

Dans un autre travail préliminaire, la valeur prédictive des DD sous anticoagulants a été étudiée chez 139 patients porteurs de MTEV (72). Le taux annuel de récurrence sous anticoagulant parmi les patients avec DD «normalisés» était de 3,1% patient/ année contre 21,5% chez ceux qui avaient des DD élevées de façon persistante. D'autres études (73, 74) confirment que, des taux élevés de DD trois semaines à un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant, était associé à un risque significativement plus élevé de récurrence par rapport aux patients avec un taux de DD normal. (Tableau 13)

Une étude prospective interventionnelle et multicentrique réalisée en 2006 (étude PROLONG) (75, 76) a démontré que la reprise d'une anticoagulation devrait être reconsidérée en cas de dosage positif des DD à un mois de l'arrêt de l'anticoagulation.

<b>Source, année et référence</b>	<b>Proportion de patients avec DD positifs (%)</b>	<b>Taux annuel de récurrence, DD positifs (%)</b>	<b>Taux annuel de récurrence, DD négatifs (%)</b>
<b>Palareti et al., 2003</b>	49,3	7,3	2,8
<b>Eichinger et al., 2003</b>	65,7	4,5	3
<b>Palareti et al., 2006</b>	36,7	10,9	4,4
<b>Shrivastava et al., 2006</b>	33,3	11,3	3,7
<b>Verhovsek et al., 2008</b>	55,0	14,4	3,8
<b>Baglin et al., 2008</b>	64,1	8,8	4,8
<b>Poli et al., 2008</b>	40,0	10,8	3,8
<b>Moyenne</b>	49,2	8,9	3,5

Tableau 13 : Risque annuel de récurrence chez des patients ayant présenté un événement thromboembolique selon le taux des DD (77) (*IC : intervalle de confiance*)

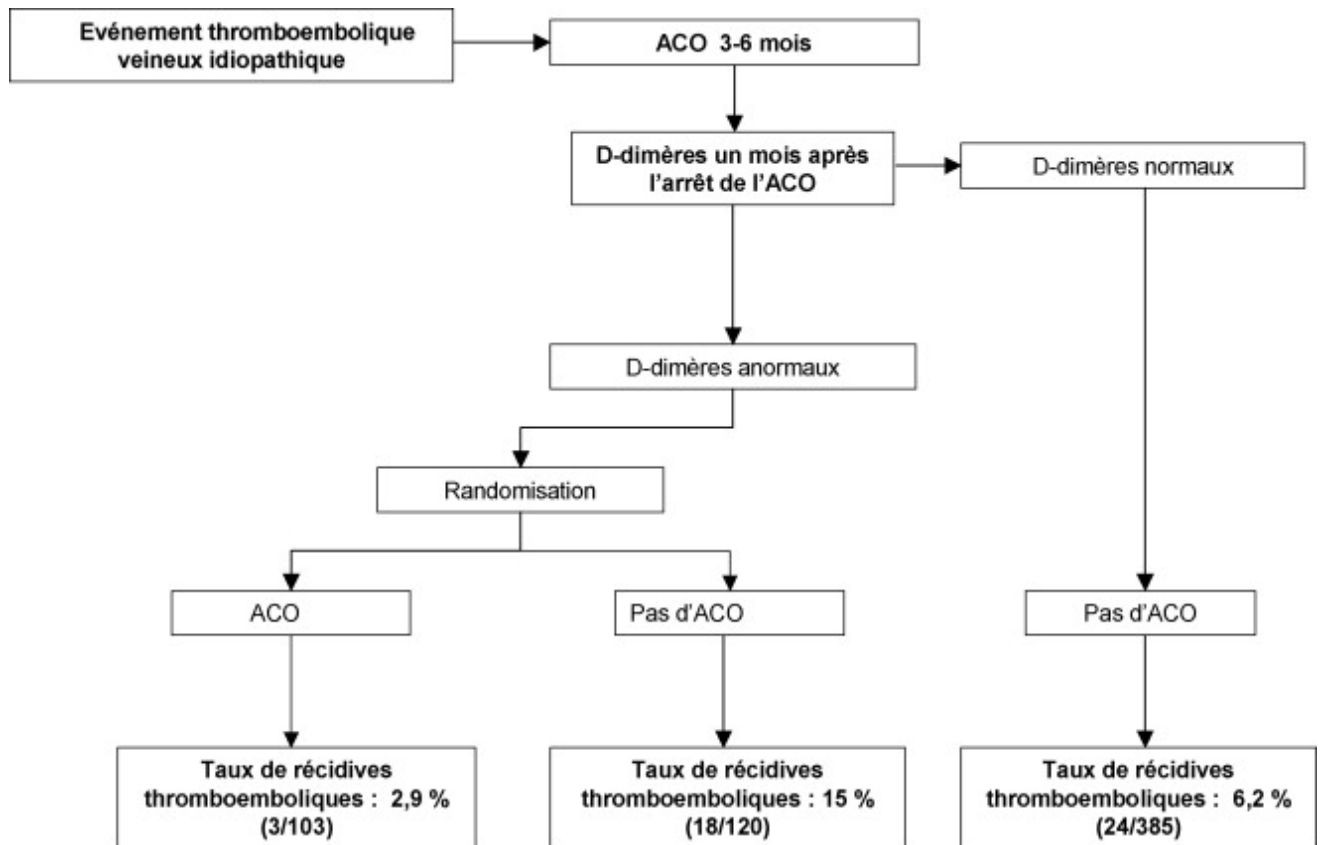


Figure 10 : Représentation de l'étude PROLONG (75)

## **B. Place des DD dans le diagnostic des coagulations intra-vasculaires disséminées : CIVD**

La CIVD est définie par un «Syndrome acquis secondaire à une activation systémique (SASC) et excessive de la coagulation avec consommation excessive des plaquettes et de facteurs de la coagulation » (78,79).

La présence de DD, n'est pas spécifique de la CIVD puisqu'ils sont présents dans toutes les situations où la coagulation est activée (80). La nécessité de standardisation du diagnostic de CIVD, en vue de l'étude de son épidémiologie et de sa prise en charge thérapeutique, a entraîné le développement de scores. Dans la plupart de ses scores les DD sont utilisés.

Le premier score a été développé sous l'égide du **Ministère de la santé Japonais** dans les années 1980 avec une nouvelle version de ce score en 2005 : (Tableau 14) (79,81).

Le score de **l'ISTH** a été proposé par la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase en 2001. Le score de l'ISTH a été validé par de nombreuses études (82,83). Un score de plus de 5 est compatible avec une CIVD. Outre l'aide au diagnostic l'augmentation du score a également montré une bonne corrélation avec l'accroissement de la mortalité. (Tableau 15)

Le score de la **XXIIème conférence de la société de réanimation de langue française** est basé sur l'augmentation des DD et des critères de consommation majeurs et mineurs. La technique de mesure des DD suggérée doit être une technique prouvée dans le diagnostic de la CIVD tel le test d'agglutination de particules de latex avec lecture automatisée avec le seuil de 500 ng/ml (84). Le

diagnostic de CIVD est porté si DD positifs associés à un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation .(Tableau 16)

Critères de réponse inflammatoire systémique	Points
$\geq 3$	1
0–2	0
Numération plaquettaire (G/L)	
< 80 ou diminution > 50 % en 24 heures	3
$\geq 80$ et < 120 ou diminution > 30 % en 24 heures	1
$\geq 120$	0
Fibrinogène (g/L)	
< 3,5	1
$\geq 3,5$	0
Temps de Quick (ratio patient/témoin)	
$\geq 1,2$	1
< 1,2	0
Produits de dégradation de la fibrine (mg/L)	
$\geq 25$	3
$\geq 10$ et < 25	1
< 10	0
CIVD si le score est $\geq 5$	

Tableau 14 : Score de la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) pour le diagnostic de CIVD (79).



Évaluation du risque : le patient est-il atteint d'une pathologie connue pour être associée à la présence d'une CIVD *Si oui : réaliser le test ; sinon ne pas utiliser cet algorithme*

Réaliser les tests d'évaluation globale de la coagulation (numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène, marqueurs de la dégradation de la fibrine : produits de dégradation de la fibrine ; d-dimères ; monomères de fibrine soluble)

Évaluer les résultats des tests

Plaquettes (> 100 = 0 ; < 100 = 1 ; < 50 = 2)

Marqueurs de la dégradation de la fibrine (Pas d'augmentation : 0 ; augmentation modérée : 2, augmentation forte : 3)

Allongement du temps de Quick (< 3 secondes = 0 ; > 3 secondes Mais < 6 secondes = 1 ; > 6 secondes = 2)

Taux de fibrinogène (> 1 g/l = 0 ; < 1 g/l = 1)

Calculer le score

Si score  $\geq 5$  : compatible avec une CIVD « décompensée » ; répéter quotidiennement le score

Si score < 5 : évoque sans affirmer une CIVD « compensée » ; répéter à 24–48 heures.

Tableau 15 : Algorithme de l'ISTH pour le diagnostic de CIVD (82).

	CRITERES MAJEURS			CRITERES MINEURS		
	Adulte	Nouveau-né	Prématuré	Adulte	Nouveau-né	prématuré
<b>Plaquettes</b> (Giga/l)	Inférieur ou égal à 50	Inférieur ou égal à 100	Inférieur ou égal à 100	entre 50 et 100	entre 100 et 150	entre 100 et 150
<b>TP (%)</b>	Inférieur à 50			entre 50 et 65		
<b>Fg (g/l)</b>	-	Inférieur ou égal à 1	-	Inférieur ou égal à 1	entre 1 et 1,5	Inférieur à 0,5

Tableau 16 : Critères de consommation du Score du consensus de la société de réanimation de langue française (84)

### **C. Intérêt des DD comme marqueur de sévérité en cas de pré-éclampsie :**

L'incidence de la pré-éclampsie est estimée entre 5 et 8 % (85). Le HELLP acronyme pour Hemolysis Elevated Liver et Low Platelet est concomitant de 4 à 12 % des pré-éclampsies (86, 87, 88).

L'augmentation des DD pourrait être le signe d'aggravation de la pré-éclampsie. Il existe peu de données permettant de justifier leur utilisation en pratique. Une étude rétrospective réalisée chez 129 patientes présentant une pré-éclampsie ou un HELLP syndrome (89) confirment que les taux de DD augmenteraient avec l'âge gestationnel, que les valeurs moyennes de DD sont significativement plus élevées en cas de pré-éclampsie qu'en cas de HELLP syndrome. Néanmoins, les taux de DD à l'admission étaient peu prédictifs de la survenue d'un HELLP syndrome. La sensibilité était estimée à 91% et une spécificité à 40%.

Cependant, la capacité de ce test à prédire la survenue d'un HELLP syndrome ou une pré-éclampsie sévère est trop faible pour le recommander en routine (87).

### **D- Les DD et les affections tumorales :**

L'activation systémique de l'hémostase est fréquemment observée chez les patients atteints d'un cancer, même en l'absence de thrombose. En plus, cette activation a été impliquée dans la progression de la tumeur, l'angiogenèse et le développement métastatique. Des niveaux plus élevés de DD, indiquent une activation générale de l'hémostase et de la fibrinolyse (90). Dans une étude de cohorte prospective, les auteurs ont évalué la valeur pronostique des niveaux de DD chez 1178 patients atteints de tumeurs solides ou

d'hémopathie maligne. Les patients étaient suivis pendant 2 ans. Les niveaux de DD étaient mesurés grâce à des tests quantitatifs d'agglutination au latex. Les résultats obtenus prouvent que les niveaux élevés de DD étaient associés à une faible survie globale et à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'un cancer. Cependant les auteurs suggèrent d'autres études longitudinales avec des mesures répétées des DD afin d'analyser la corrélation entre les taux de DD et la progression de la maladie ou de la guérison et l'influence des traitements anticancéreux (90).

### **E- Les DD et la fibrillation auriculaire : (FA)**

La FA est l'une des arythmies les plus fréquentes, sa principale complication étant la survenue d'accidents thromboemboliques (91). Ce risque augmente avec l'âge, il passe de 0,05 % entre 25 et 35 ans à 8 % entre 80 et 89 ans (92).

Kumagai fut le premier à mettre en évidence des anomalies de la coagulation chez des patients en FA en objectivant des taux élevés de DD chez 73 patients en FA chronique par rapport à ceux en rythme sinusal, indépendamment de toute cardiopathie sous jacente (93).

Les DD ont aussi un intérêt pronostique dans FA (94, 95, 96) : une valeur initiale élevée de DD est prédictive d'un risque thrombo-embolique augmenté. Dans le suivi des patients en FA, à côté d'INR qui donne une indication sur le degré de l'hypocoagulation, les DD constituent un second marqueur d'inhibition de l'activation de la coagulation, prédictif du risque thromboembolique (14).

## **F - Les DD et la dissection aortique aigue : (DAA)**

Dans une étude publiée sur Chest (97), les DD étaient  $> 500$  ng/ml chez tous les patients avec une DAA avec une sensibilité de 100%. Les auteurs concluaient alors que des DD  $< 500$  ng/ml rendaient une DAA peu probable.

Selon la méta-analyse de Sodeck et col. incluant 16 études, les DD supérieurs au seuil diagnostique avaient une sensibilité de 97% et une spécificité médiocre de 53 à 64% pour la DAA (98). Une deuxième méta-analyse plus récente (99) a unifié le seuil diagnostique des DD à 500 ng/ml.

L'état des connaissances actuelles ne permet pas d'exclure la DAA sur le seul dosage des DD. Cependant, selon ces études préliminaires, le RV (Rapport de vraisemblance) des DD paraît très bas (100). Un résultat négatif des DD permettrait d'exclure sans investigation supplémentaire une DAA chez un patient classé à bas risque, mais présentant un ou plusieurs facteurs de risque (101,102). Cette stratégie diagnostique combinant la probabilité pré-test et la mesure des DD serait susceptible de réduire le nombre d'examens radiologiques superflus, les complications liées à l'injection de produit de contraste et à l'irradiation ainsi que les coûts de la santé (100).

Des études multicentriques seraient nécessaires pour confirmer la validité de cette approche diagnostique et mieux caractériser les patients à bas risque chez lesquels le dosage des DD permettrait d'exclure la DAA. Par ailleurs, il faudrait uniformiser la méthode de dosage des DD et fixer un seuil diagnostique unique pour DAA (100).



# CONCLUSION

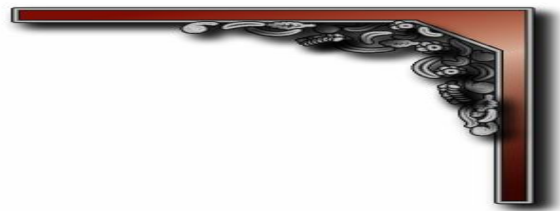


Aujourd'hui le Laboratoire d'Hémostase peut réellement et efficacement apporter sa contribution à la démarche diagnostique des maladies thromboemboliques veineuses récentes que sont la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire par le dosage des D-dimères, à condition qu'il puisse être réalisé en urgence et 24 heures sur 24 grâce à une technique rapide, fiable, unitaire, automatisée et de coût raisonnable. Ceci est possible avec les techniques unitaires de 2ème génération apparues à partir de 1995. Dans ces conditions et compte tenu de leurs performances de sensibilité et leur valeur prédictive négative, le dosage prescrit à l'arrivée d'un patient cliniquement suspect permet d'exclure dans environ 30 % des cas la présence d'une MTEV si le résultat est inférieur au seuil de décision fixé à 500 ng/ml, et évite le recours à des examens plus invasifs et coûteux. S'agissant du dosage en milieu hospitalier, une prescription régulée permet d'optimiser son usage. Le dosage dans certaines populations, telles les malades âgés, les femmes enceintes, les malades porteurs de cancers nécessite la définition de nouveaux seuils de positivité. L'intérêt du dosage des D-Dimères comme facteur pronostique est encore mal établi, notamment par rapport aux données cliniques et aux autres biomarqueurs.

Le risque de récurrence thrombo-embolique dépend de la durée du traitement AVK après le premier épisode de thrombose veineuse, du caractère provoqué ou idiopathique du 1er épisode et du thrombus résiduel. D'autres facteurs de risque sont certainement à prendre en compte : sexe, type de thrombose, DD élevés.

Il est nécessaire de créer au Maroc une base de données permettant d'établir des modèles de programmes de surveillance de la population identique à celui de l'American journal of management care 2002. Elle pourrait servir de modèle afin

de déterminer l'incidence de la MTEV au Maroc dans la population ambulatoire.



# RESUMES





## Résumé

**Titre :** DDimères : structure, techniques de dosage et applications

**Mots clés :** DD- techniques- valeur seuil- valeur prédictive négative- MTEV

**Auteur :** Kawtar HADAR

Les D-dimères sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine, constituant principal du caillot sanguin. Ils regroupent un ensemble de molécules de taille moléculaire variable mais qui comportent toutes un motif protéique commun : le motif D-D. Leur présence témoigne d'une activation concomitante des étapes de coagulation et de fibrinolyse.

Il existe de nombreux tests pour la détermination des d-dimères. Les méthodes se distinguent à la fois par leur principe de fonctionnement et par les caractéristiques de l'anticorps monoclonal servant à la détermination des D-dimères solubles. La sensibilité et la spécificité sont variables.

C'est à la fin des années 80 que les D-dimères furent pour la première fois proposés comme un test d'exclusion d'abord de la thrombose veineuse profonde puis de l'embolie pulmonaire grâce à leur valeur prédictive négative. Ils ont depuis été largement étudiés en tant qu'outil diagnostique dans la maladie thromboembolique et intégrés dans les stratégies diagnostiques. Leur intérêt a été évalué dans d'autres pathologies telles les CIVD, la dissection aortique et la fibrillation auriculaire. Cependant, y compris dans la MTE, l'utilisation des D-dimères connaît des limites notables que l'urgentiste doit connaître. Un des principaux «dangers» de la recherche des D-dimères est un demande non justifié, dont le résultat peut conduire à des décisions diagnostiques et thérapeutiques inappropriées. Il semble donc important de connaître la signification biologique, les méthodes de dosage, l'usage clinique et les limites de ce marqueur biologique.

## Summary

**Title** : DDimers : structure, assay technicals and applications

**Keywords** : DD- technicals- threshold- prédictive négative value- VTE .

**Author** : Kawtar HADAR

D-dimers are specific degradation products of fibrin, which considered as the main component of blood clots. They are a group of molecules of varying molecular size but all have a common protein motif: D-D pattern. Their presence indicates concomitant activation stages of coagulation and fibrinolysis.

There are many systems of test for the determination of D-dimers. The methods are distinguished both by their operating principle and the characteristics of the monoclonal antibody used for the determination of D-dimer soluble. This results a variety of both sensitivity and specificity.

It is since the late 80s that D-dimers were first proposed as a first test for exclusion of deep venous thrombosis and also of pulmonary embolism. They have since been widely studied as a diagnostic tool in thromboembolic disease (MTE) and integrated into the diagnostic strategies in patients with clinically suspected. Some studies have also evaluated their potential interest in other pathologies such as aortic dissection, atrial fibrillation ... However; including the MTE, the use of D-dimer has limits noteworthy that the urgentist should know. One of the main "dangers" of the D-dimer is an assay not justified, which can lead to a wrong or inappropriate diagnostic and therapeutic decisions. It is therefore important to know the biological significance, assay methods, clinical use and limitations of this biomarker.

## ملخص:

**العنوان:** الدديمرز: هيكل، تقنيات المعايرة وتطبيقاتها.

**الكلمات الأساسية:** دد - تقنيات - العتبة - القيمة التنبؤية السلبية - مرض الانسداد التجلطي.

**الكاتب:** كوثر حصار

الدديمرز هم منتجات خاصة لتجزئ الليفين المكون الرئيسي لجلطات الدم ويشملون مجموعة من جزيئات مختلفة الحجم التي تحتوي كلها على نفس النمط البروتيني : النمط د-د وجودها يدل على مراحل تفعيل تجلط الدم وانحلال الفيبرين في نفس الوقت.

هناك العديد من أنظمة الاختبار لتحديد د-دديمرز وتتميز هذه الطرق في أن واحد من حيث مبدأ التشغيل وخصائص الأجسام المضادة أحادية المنشأ المستخدمة لتحديد دديمرز القابلة للذوبان وهذا يؤدي إلى حساسية ونوعية متغيرة.

في أواخر الثمانيات اقترحت لأول مرة الدديمرز باعتبارها أول اختبار لإستبعاد التجلط الوريدي العميق ثم الانسداد الرئوي ومن ذلك درسوا على نطاق واسع كأداة تشخيص لمرض الانسداد التجلطي و دمجها في استراتيجيات التشخيص للمرضى المحتمل سريريا أصابتهم بذلك. قد قيمت بعض الدراسات الفائدة المحتملة منهم في أمراض أخرى كالتشريح الأبهرى، الرجفان الأذني الخ... بما في ذلك مرض الانسداد التجلطي وعرف كذلك استخدام الدديمرز حدودا ملحوظة التي ينبغي معرفتها من طرف الطبيب في حالات الطوارئ. تعتبر المعايرة الغير المبررة من أهم أخطار استعمال الدديمرز وتؤدي نتائجها إلى قرارات تشخيصية وعلاجية غير ملائمة. ولذلك وجب معرفة المعنى البيولوجي، طرق المعايرة، الاستخدام السريري، وحدود هذا المعلم البيولوجي.



# REFERENCES

# BIBLIOGRAPHIQUES



1. **Samson M, Falvo N, Devilliers H, Audia S.** D-dimères très élevés : chercher l'erreur. Revue de médecine interne ; **2008** ; 29 : S87- S88.
2. **Garrigues P, Jockey C, Resai A, Catherine N, Champatier de ribes D.** Place des D-Dimères dans le diagnostic des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire. Revue de médecine interne ; **2010**; 31 : S404-S501.
3. **Geneviève F, Florence S, Hervé T, Sylvie L, Joël C, François L, Nicolas G .** Les D-dimères dans l'exclusion de thrombose : théorie, réalité quotidienne et perspective d'intégration dans une stratégie globale. Sang thrombose vaisseaux, **2000** ; 12 :547-58.
4. **Annie BE.** . Physiologie et exploration de l'hémostase .UFR de médecine Paris 7 - denis diderot. L2- Hématologie; **2012**.
5. Cours Hémostase **Pr Messaoudi. 2013.**
6. [www .practical-haemostasis.com/Fibrinolysis/d\\_dimers.html](http://www.practical-haemostasis.com/Fibrinolysis/d_dimers.html).
7. **Nathan N, Julia A.** Troubles de l'hémostase aux urgences. Médecine d'urgence ; **2007**;25-080-A-20.
8. **Michel H.** Anomalies constitutionnelles de la fibrinolyse et syndromes hémorragiques. Revue francophone des laboratoires; **2012**; N° 433 : 39.
9. **Revel T, K. Doghmi.** Physiologie de l'hémostase. EMC-dentisterie; **2004**; 1 : 71-81.
10. **Nougier C, Marijon A.** Caractéristiques immuno-analytiques des D-Dimères. Immuno-analyse et biologie spécialisé ; **2012** ; 27 : 83-88.
11. **Bichri A, Bouet R, Mottier H.** Lorsque des D-dimères dans la norme ne sont pas égaux à des D-dimères normaux. Rev. Med. Suisse; **2010**; 6:1832-1835.
12. [www.geht.org](http://www.geht.org)

13. **Gaffney PJ, Brasher M.** Subunit structure of the plasmin-induced fibrin degradation products of crosslinked fibrin. *Biochim Biophys Acta*; **1973**; 295: 308-13.
14. **Carole E.** Les D-dimères, test essentiel de la maladie thromboembolique veineuse. *Option Bio* ; **2010** ; 21 :9-12.
15. **Denis I, Szymanowicz A, Fabre X.** Dosage plasmatique des D-Dimères sur integra 800 : comparaison avec le dosage sur Vidas dans le diagnostic d'exclusion des maladies veineuses thromboembolique. *Immuno-analyse et biologie spécialisé* ; **2005** ; 20 : 394 -401.
16. **Lévesque H, Borg JY, Cailleux N, Lecomte F, Kerleau JM, Héron F, Courtois H .** Intérêt des D-dimères par méthode Elisa rapide dans la démarche diagnostique d'une suspicion clinique de thrombose veineuse profonde. *La Revue de médecine interne* ; **1996** ;17 : 397s-397s.
17. [www.efurgences.net](http://www.efurgences.net)
18. **Guido R, Françoise B, Philippe de Moerloose.** D-dimères et diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse. *Hématologie*; 1996 ; N° 6 : 2.
19. **Laurence B.** Aspect biologique : la place des D-dimères dans le diagnostic et le suivi de la maladie thrombo-embolique. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* ; **2001** ; 25 :475 -478.
20. **Lecourvoisier C, Toulon P.** Intérêt du dosage des D-dimères dans le diagnostic d'exclusion de l'embolie pulmonaire. *Annales de Biologie Clinique.* **2001**; 59:693-700.
21. **Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al.** Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*; **1995**; 73:35-8.
22. **Farrell S, Hayes T, Shaw M.** A negative SimpliRED D-dimer assay result does not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in emergency department patients. *Ann Emerg Med*; **2000**; 35: 121-5.

23. **Dimitrios A, Tsakiris.** Les D-dimères. Forum Med Suisse ; **2008**; 8:108.
24. **Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW et al.** Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost; **2007**; 5 (2): 296-304.
25. **Stein PD, Hull RD, Patel KC et al.** D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med; **2004**; 140: 589-602.
26. **Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA.** Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. Clin Chem; **2003**; 49 (11): 1846-53.
27. **Blondona M, Le Gal G., Righini M.** stratégie diagnostique et intérêt comparatif des scores cliniques pour le diagnostic d'embolie pulmonaire. Revue de médecine interne ; **2010** ; 31 :742-749.
28. **Dargaud Y, et al.** Endogenous thrombin potential, prothrombin fragment 1+2 and D-dimers during pregnancy. Thromb Haemost.; **2010**; 103:469-71.
29. **Bounameaux H, Perrier A.** Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. hematol Am Soc hematol educ program. ; **2008**: 252-2.
30. **Benard E, Lafuma A, Ravaud P.** Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. Presse Médicale ; **2005** ; 34 :415-419.
31. **Well PS, Anderson DR, Roger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al.** Evaluation of D-Dimer in the diagnostic of suspect deep-vein thrombosis. N Engl J Med. ; **2003**; 349: 1227-35.
32. **Girard P.** Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. Presse Med. ; **2005** ; 34 : 1418-26.
33. **Armand Perroux A, Barrellier M.T.** La thrombose veineuse : quoi de neuf ? Réanimation ; **2008**; 17: 739-744.

- 34. Well PS, Anderson D, Boumanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al.**  
Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspect deep-vein thrombosis .  
Thromb. Haemost.; **1999**; 81: 493-7.
- 35. Jean-Pierre L, Richard D.** Prise en charge ambulatoire des thromboses veineuses profondes à la phase aiguë. Sang thrombose vaisseaux; **2005** ; 17(8) : 470-9.
- 36. Kyrle PA, Eichinger S.** Deep vein thrombosis. *Lancet*. **2005**; 365:1163-74.
- 37. Royer C et al.** Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* **1997**; 349 (13): 1227-35.
- 38. Janes S, Ashford N.** Use of a simplified clinical scoring system and D-dimer testing can reduce the requirement for radiology in the exclusion of deep vein thrombosis by over 20%. *Br J Haematol.* **2001**; 112:1079-82.
- 39. Wells PS.** Integrated strategies for the diagnosis of venous Thromboembolism . *J Thromb Haemost.* **2007**; 5:41-50.
- 40. Elias A.** Place de l'écho-doppler dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde. *Archives Maladies.* **1991** ; 84 :1669-78.
- 41. Delsart D, Girard G, Moulin N, Rivron-Guillot K, Décousus H.**  
Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. *Médecine d'urgence.* **2007** ; 25 :190- 10.
- 42. Merminod T, de Moerloose P.** Diagnostic de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs : performances des tests diagnostiques. *Annales de Cardiologie et d'Angéologie.* **2002** ; 51 :135–138.
- 43. Hyers TM.** Venous thromboembolism. *Am. J Respir Crit. Care Med.* **1999**; 159: 1-14.
- 44. Girard P.** Probabilité clinique dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Sang Thrombose Vaisseaux.* **2004**; 16:37-42.



- 45. Sanson BJ, Lijmer JG, Mac Gillavry MR, Turkstra F, Prins MH, Buller HR.** Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. Antelope-study group. *Thromb Haemost* . **2000**; 83:199-203.
- 46. Carrier M, Wells PS, Rodger MA.** Excluding pulmonary embolism at the bedside with low pre-test probability and d-dimer : safety and clinical utility of four methods to assign pretest probability. *Thromb; Res* . **2006**; 117:469-74.
- 47. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al.** Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann. Interne Med.* **2001**; 135 : 98-107.
- 48. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A.** Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward : a simple score. *Arch. Interne Med.* **2001**; 161:92-7.
- 49. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al.** Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Interne Med.* **2006**; 144:165-71.
- 50. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al.** Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J Med* .**2002**; 113:269-75.
- 51. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al.** Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* .**2008** ; 99:229-34.
- 52. Righini M, Bounameaux H,** Embolie pulmonaire : diagnostic et traitement, *Sang Thrombose Vaisseaux* .**2003** ; 15 :157–63.
- 53. Jean-Pierre V.** Embolie pulmonaire : que vaut l'« impression clinique » ? *Médecine*. **2012**. N° 1:8.

- 54. F. Parent.** Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'embolie pulmonaire .Traité de médecine akos. **2007** ; 6-0635.
- 55. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, 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.
- 56. Guy Meyer.** Place du dosage plasmatique des D-dimères dans la maladie veineuse thromboembolique. *Revue francophone des laboratoires*.**2012** N°439 :13-15.
- 57. Mansencal N , Joseph T , Vieillard-Baron A , El hajjam M, Bendaoud M , et al .** D-dimères négatifs et embolies pulmonaires périphériques. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux .* **2003** ; 96 :1143-1148.
- 58. Lorut C.** Cœur pulmonaire aigu postembolique. *Cardiologie*. **2001** ; 11-037-B-10.
- 59. Meyer G, Sanchez O.** Embolie pulmonaire. *EMC-Anesthésie Réanimation*. **2004**; 1: 54–68.
- 60. Douma RA, Le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al.** 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.
- 61. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM.** D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res*. **2007**; 120: 281-8.
- 62. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al.** Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. **2005**; 143:697-706.
- 63. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al.** Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. **2006**; 194:1311-5.

- 64. Pochmalicki G.** Grossesse et embolie pulmonaire : les liaisons dangereuses. *Gynécologie-obstétrique*. **2011** ; 157.
- 65. Robert-Ebadi H, Righini M.** Diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse. *Rev. Med Suisse*. **2011** ; 7 : 345-350.
- 66. Boehlen F, Epiney M, Boulvain M, et al.** Changes in D-dimer levels during pregnancy and the postpartum period: Results of two studies. *Rev Med Suisse*. **2005**; 1:296-8.
- 67. Chan WS, Chunilal S, Lee A, et al.** A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med*. **2007**; 147: 165-70.
- 68. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al.** D-dimer testing in pregnant patients: Towards determining the next «level» in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. **2010**; 8:1004-11.
- 69. Palareti G, Cosmi .B** .D-Dimères et traitement anticoagulant. *Revue francophone des laboratoires*. **2006** ; 21 :387.
- 70. Rodger MA, et al** .Identifying unprovoked thromboembolism patients et low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy .*CMAJ*. **2008**; 179 (5):417-26.
- 71. Guanellaa, Righini M.** Durée du traitement anticoagulant dans la maladie thromboembolique veineuse : utilité du dosage des D-dimères. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. **2010** ; 2 : 147-152.
- 72. Fattorini A, et al** .Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of d-dimer performed during oral anticoagulation. *Thromb. Haemost.* **2002**; 88(1):162-3.
- 73. Palareti G, et al.** Predictive value of d-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia .*Circulation* .**2003**; 108(3):313-8.

- 74. Eichinger S, et al.** D-dimer levels and risk of recurrent venous Thromboembolism . JAMA .**2003**; 290(8):1071-4.
- 75. Palareti G, et al.** D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med .**2006**; 355(17):1780-9.
- 76. Bruinstroop E, et al.** Elevated D-Dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism : a meta-analysis .J Thromb Haemost .**2009**;7(4):611-8.
- 77. Righini M, Perrier A.** D-dimer measurement to predict the risk of thromboembolic recurrence. Rev Med Interne. **2008**; 29(6):476-81.
- 78. François F .**Coagulations intravasculaires disséminées. Sang Thrombose Vaisseaux. **2003** ; 15 :333-9.
- 79. Lerollea N, Borgelb D, Diehla J.-L.** Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. Réanimation. **2008**; 17 :348–354.
- 80. Nicolas L, Delphine B, Jean-Luc D .**Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation : physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique. Hématologie. **2007**; 13 :409-20.
- 81. Ganodo S, Wada H, Assakura, Iba T, Educhiy ,Okamotok et al.** Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients . Clin Appl Thromb Hemost .**2005**;11:71-6.
- 82. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al.** Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost .**2004**; 2: 1924-33.
- 83. Sivula M, Tallgren M, PettilaV.** Modified score for disseminated intravascular coagulation in the critically ill .Intensive Care Med. **2005**; 31:1209-14.

- 84. Elalamy I.** Coagulation intravasculaire disséminée. EMC. **2006** ; 13-022-C-20.
- 85. Acog.** Practice Bulletin Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* **2002**; 99 (1):159-16.
- 86. Weinstein L.** Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy *Am J Obstet Gynecol.***1982**; 142 (2): 159-167.
- 87. J.L. Stone, C.J. Lockwood, G.S. Berkowitz, M. Alvarez, R. Lapinski, R.L. Berkowitz** Risk factors for severe preeclampsia *Obstet Gynecol*, **1994**, 83(3) : 357-361.
- 88. Sabbah-Briffaut E, Bourzoufi K, Fourrier F, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Deruelle P.** Morbidity and mortality of patients with preeclampsia or HELLP syndrome transferred in intensive care. *Presse Med.* **2009**; 38(6): 872–880.
- 89. Marcqa G, Beaugrand L, Dubarta A, Tournoy D, Subtila P,** Intérêt du dosage des d-dimères comme marqueurs de sévérité en cas de prééclampsie. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* **2012**.
- 90. Cihan Ay, Daniela D, Robert P al.** Niveaux élevés de D-dimères associés à un mauvais pronostic pour les patients atteints d'un cancer. *Haematologica.* **2012**; **97** :1158-64.
- 91. Trimeche B, Bouraoui H, Mahdhaoui A, Ernez-Hajri S, Jeridi G.** Anticoagulation orale et fibrillation auriculaire. *La Revue de médecine interne.* **2009**; 30:311–315.
- 92. Wolf P, Abbott R, Kannel W.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* **1991**, 22:983–8.
- 93. Isabelle M, Ludovic D, Jean-François B.** Intérêt de la mesure des D-dimères dans la fibrillation auriculaire. *Sang Thrombose Vaisseaux.* **1999** ; 11 : 96-103.

- 94. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG.** Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br. Heart J.* **1995**; 73: 527-33.
- 95. Kamath S, Blann AD, Chin BS et al.** A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* **2002**; 23 (22): 1788-95.
- 96. Mahé I, Drouet L, Chassany O et al.** for the COAGFA Group. The predictive value of D-Dimers on the occurrence of thromboembolic events and death: a prospective multicentric study. *J Thromb Haemost.* **2005** ; 3 : abstract P2194.
- 97. Weber T, Hogler S, Auer Jet al.** D.dimer in acute aortic dissection. *Chest* **2003**; 123:1375-8.
- 98. Sodeck G, Domanocits H, Schillinger M, et al.** D.dimer in ruling out acute aortic dissection: systematic review *Eur Heart J.* **2007**; 28:3067-75.
- 99. Marill K A.** Serum D.dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: Apoopel meta-analysis. *J Emerg Med.* **2008**; 34:367-76.
- 100. Fournier Y , Moix P, Hugli O.** Dissection aortique aigue : utilité diagnostique des D-dimères. *Revue Médicale Suisse.* **2008**, N°167.
- 101. Von Kodolistch Y, Schwartz AG, Nienaber CA .** Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch. Intern. Med.* **2000**; 160:2977-82.
- 102. Siegel EM.** Acute aortic dissection. *JHospe Med.* 2006; 1:94-105.

## *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 public, sans jamais 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 de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

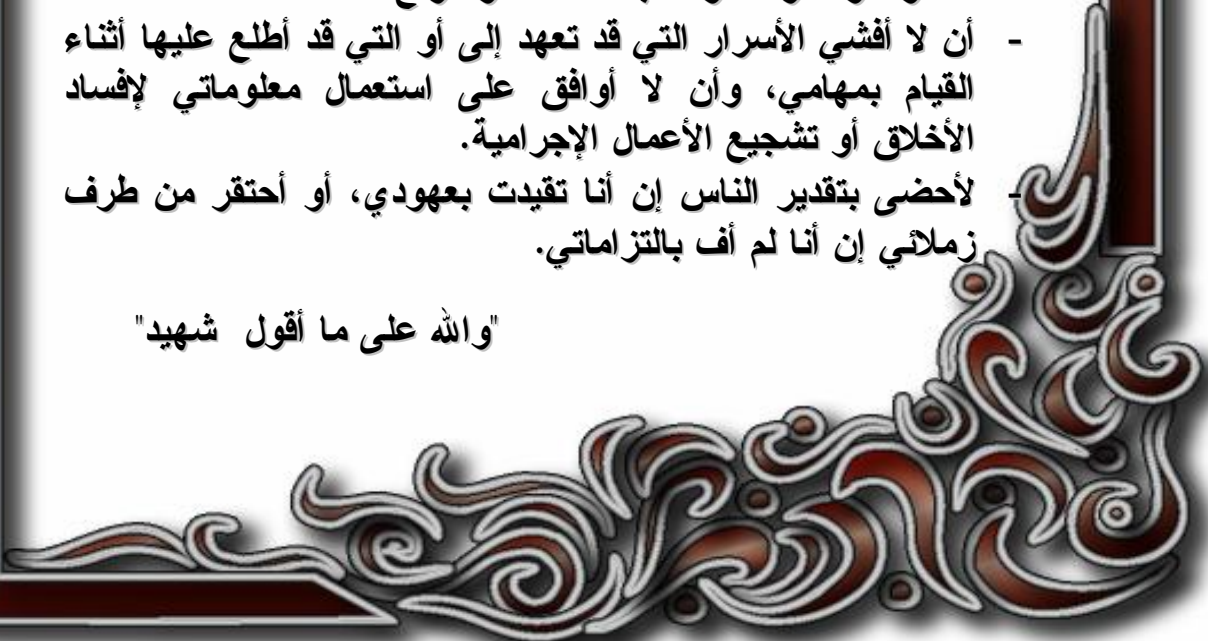
### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُ اللَّهَ الْعَظِيمَ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"





## الديمرز: هيكل، تقنيات المعايرة وتطبيقاتها.

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: كوثر حزار

المزدادة في: 24 يونيو 1986 بالدار البيضاء

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: دد – تقنيات – العتبة – القيمة التنبؤية السلبية – مرض الإبتسداد التجلطي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في علم الكيمياء الإحيائية

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي