



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 081

# La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique : à propos de 100 cas.

---

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/04/2018

PAR

Mlle. **Mounia BOUZIDA**

Née Le 10 Décembre 1991 à Fkih Ben Salah

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLES

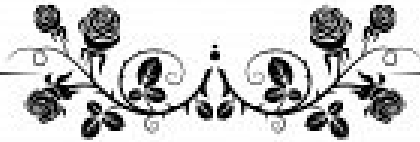
D-dimères - Maladie thromboembolique veineuse - Age  
Population ambulatoire et hospitalière.

---

## JURY

Mme.	<b>S. CHELLAK</b> Professeur de Biochimie	PRESIDENT
M.	<b>M. CHAKOUR</b> Professeur d'Hématologie	RAPPORTEUR
M.	<b>M. AIT AMEUR</b> Professeur agrégé d'Hématologie	} JUGES
M.	<b>I. TAZI</b> Professeur agrégé d'Hématologie clinique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ  
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي  
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝  
صدقة الله العظيم



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUCHE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUCHE Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

# *DEDICACES*



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;  
elle sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust .*

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes  
qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut  
pour atteindre mon objectif.*



*C'est avec amour, respect et gratitude que  
je dédie cette thèse ...✍*

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse ...*

***A mon très cher père, Salah BOUZIDA***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemple, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé, pour que tu puisses me voir accomplir tous tes rêves.*

***A ma chère mère, Sadia ELGHAZZOULI***

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

### *A la mémoire de mes grands-parents*

*Puisse dieu tout puissant assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.*

### *A mon cher frère, Mohammed BOUZIDA*

*Je suis si fière d'être ta grande sœur. J'espère pouvoir te guider dans tes choix et t'orienter dans la vie. Je remercie Dieu de ta présence, car elle est source de fierté, de confort, de protection et de bienveillance. Je prie le Dieu tout puissant de te protéger.*

### *À mes sœurs : Naïma, Fatíha, Lamíae*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Nulle expression ne saurait exprimer l'amour, la tendresse, et l'attachement que j'ai pour vous. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années et notre fraternité demeure toujours intacte. Qu'ALLAH vous protège et vous assure la bonne santé et une longue et heureuse vie.*

### *A mon cher ami, CAMARA TIBOU*

*Je ne pouvais espérer avoir un meilleur ami que toi, tu m'a toujours soutenu et réconforté, que la bonté de Dieu illumine ton chemin, je te souhaite tout le bonheur du monde. Ton aide était tellement précieuse pour accomplir ce travail que je ne saurais te remercier assez. Merci pour ton soutien durant les moments difficiles. T'avoir à mes coté depuis toutes ces années est un don du Ciel, et j'en remercie le bon Dieu. A nous ! A jamais !*

*A ma chère amie, Ferdaous BOUNASSER*

*Un remerciement particulier et sincère pour tout ce que tu as fait pour moi, tu m'as toujours soutenu, réconforté et soutenu dans les moments difficile, que ce travail soit un témoignage de gratitude et de respect. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur à toi et à ta petite famille.*

*A mes meilleurs (es) amis (es): Souad ELOUMARI, Rihab RACHID, Raouia ELRHAZI, Rania ZAAM, Chaïmae LABAZDI, Sakina NAIMI, Mohamed WALKHIRI, Mohamed BOUMRIT, Youssef NAJIM, Hicham ELJAOUI, Ilham ACHAKERI.*

*Votre amitié a doublé mes joies et a réduit mes peines. Ce lien si spécial que nous avons tissé est éternellement incassable. Votre présence à mes côtés m'a toujours honoré. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de mon parcours. Que la bonté de Dieu illumine votre chemin.*

*A tous mes amis et collègues,*

*Merci pour tous les beaux moments que nous avons passé ensemble.*

*A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.*

# *REMERCIEMENTS*



**À notre maître et président de thèse**

**Madame le professeur Saliha CHELLAK**

**Professeur de Biochimie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études.

Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites en présidant notre thèse.

**A notre maître et rapporteur de thèse**

**Monsieur le professeur Mohamed CHAKOUR**

**Professeur d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Marrakech**

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger notre travail.

Que votre sérieux, vos précieuses recommandations, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

**À notre maitre et juge de thèse**

**Monsieur le professeur Mustapha AIT AMEUR**

**Professeur agrégé d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Marrakech**

Vous nous faites un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury. Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

**À notre maitre et juge de thèse**

**Monsieur le professeur Iliass TAZI**

**Professeur agrégé d'Hématologie Clinique à l'Hôpital Mohamed VI  
Marrakech**

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre thèse.

Que ce travail soit le témoignage de nos sentiments sincèrement respectueux et notre haute considération.

**A tous les enseignants de la FMPM**

Mes chers professeurs, Je vous remercie infiniment chers maîtres, pour votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, chers maîtres, le témoignage de ma grande gratitude avec ma reconnaissance et ma haute considération. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

Puisse DIEU vous procurer santé, bonheur, réussite et prospérité que vous méritez.

ET à toute personne qui de près ou de loin ayant contribué à notre formation.

# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>CIVD</b>	:	La coagulation intravasculaire disséminée
<b>CLSI</b>	:	Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>DD</b>	:	D-dimère
<b>ELFA</b>	:	Enzyme Linked Immunofluorescent Assay
<b>ELISA</b>	:	Enzyme Linked immunosorbent Assay
<b>EP</b>	:	L'embolie pulmonaire.
<b>FDA</b>	:	Food and Drug Administration
<b>FI</b>	:	Facteur I (Fibrinogène).
<b>FII</b>	:	Facteur II (Prothrombine)
<b>FV</b>	:	Facteur V (Proaccélélerine)
<b>FVII</b>	:	Facteur VII (Proconvertine)
<b>FVIII</b>	:	Facteur VIII (Facteur antihémophilique A)
<b>FIX</b>	:	Facteur IX (Facteur antihémophilique B)
<b>FX</b>	:	Facteur X (Stuart)
<b>FXI</b>	:	Facteur XI (Rosenthal)
<b>KHPM</b>	:	Kininogène de haut poids moléculaires.
<b>MTEV</b>	:	La maladie thromboembolique veineuse.
<b>PC</b>	:	Probabilité Clinique
<b>PLQ</b>	:	Plaquette
<b>PK</b>	:	Facteur de Fletcher ou Prékallicréine
<b>TCA</b>	:	Temps de céphaline avec activateur.
<b>TP</b>	:	Taux de prothrombine.

**TVP** : La thrombose veineuse profonde.

**VPN** : La valeur prédictive négative

**VPP** : La valeur prédictive positive

**vWf** : Facteur de Von Willebrand

*LISTE DES TABLEAUX  
& DES FIGURES*



## Liste des tableaux

**Tableau N° I :** Répartitions des patients selon le sexe

**Tableau N° II :** Pourcentages respectifs des différents signes cliniques ayant motivé la demande du dosage des D-dimères

**Tableau N° III :** Résultats chez nos patients

**Tableau N° IV :** Résultats des D-dimères en fonction d'âge

**Tableau N° V :** Résultats des D-dimères en fonction de sexe

**Tableau N° VI :** Les D-dimères et la maladie thromboembolique veineuse

**Tableau N° VII :** Les valeurs statistiques des DD en fonction de la population

**Tableau N° VIII :** Les valeurs statistiques des DD en fonction de tranche d'âge

**Tableau N° IX :** Sensibilité et la spécificité en fonction d'âge

**Tableau N° X :** Principales situations physiopathologiques associées à une augmentation du taux des D-dimères

**Tableau N° XI :** Situations cliniques associées à une utilité clinique réduite des D-dimères

**Tableau N° XII :** Performances analytiques des différentes techniques de dosages utilisées pour le dosage des D-dimères pour le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

**Tableau N° XIII :** Résultats de différentes études selon le nombre de cas et la période.

**Tableau N° XIV :** Résultats des différentes séries selon la population et le nombre de cas

**Tableau N° XV :** Résultats de différentes séries selon l'âge

**Tableau N° XVI :** Résultats des différentes études selon la population étudiée

**Tableau N° XVII :** Pourcentage des DD en fonction des tranches d'âge des différentes séries

**Tableau N° XVIII :** Spécificité des différentes études selon la population étudiée

**Tableau N° XIX :** Résultats des différentes séries selon l'âge et valeurs statistiques des D-dimères

**Tableau N° XX :** Résultats des différentes séries selon la technique immunoturbidimétrique

## Liste des figures

**Figure N° 1** : Répartition des demandes de dosage des D-dimères en fonctions des services demandeurs

**Figure N° 2** : Répartition de la population selon l'âge

**Figure N° 3** : Résultats des D-dimères chez la population ambulatoire

**Figure N° 4** : Résultats des D-dimères chez les sujets hospitalisés

**Figure N° 5** : Schéma des trois étapes de l'hémostase

**Figure N° 6** : Schéma simplifié de la coagulation in vitro

**Figure N° 7** : Schéma simplifiée de la coagulation in vivo

**Figure N° 8** : Schéma des inhibiteurs principaux de la coagulation

**Figure N° 9** : Schéma simplifié de la fibrinolyse

**Figure N° 10** : Biosynthèse des D-dimères

**Figure N° 11** : Combinaison de différents fragments comprenant le motif D-D

**Figure N° 12** : Biosynthèse des D dimères

*PLAN*



<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>01</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>03</b>
<b>I. Type d'étude</b>	<b>04</b>
<b>II. Population</b>	<b>04</b>
<b>III. Méthodes</b>	<b>04</b>
<b>1. Cadre d'étude</b>	<b>04</b>
<b>2. Méthodes de dosage</b>	<b>05</b>
<b>3. Recueil des données</b>	<b>08</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>09</b>
<b>I. Paramètres généraux</b>	<b>10</b>
<b>1. Services demandeurs</b>	<b>10</b>
<b>2. Sexe</b>	<b>10</b>
<b>3. Tranche d'âge</b>	<b>11</b>
<b>4. Motifs de demande des D-dimères</b>	<b>11</b>
<b>5. Méthode de dosage : Technique immunoturbidimétrique</b>	<b>12</b>
<b>II. Description des résultats obtenus</b>	<b>12</b>
<b>1. En fonction de la population</b>	<b>12</b>
1.1. Ambulatoire	12
1.2. Hospitalière	13
<b>2. En fonction de la positivité ou non des D-dimères</b>	<b>13</b>
<b>III. Apport des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse</b>	<b>15</b>
<b>IV. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive des D-dimères</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>18</b>
<b>I. Rappels</b>	<b>19</b>
<b>1. Rappel sur l'hémostase</b>	<b>19</b>
1.1 Hémostase primaire	20

1.2 Coagulation	22
1.3 Fibrinolyse	27
<b>2. Rappel sur les D-dimères</b>	<b>30</b>
2.1 Formation des D-dimères	30
2.2 D-dimères : indication de dosage	34
2.3 Dosage des D-dimères en hémostase	37
<b>II. Discussion de nos résultats</b>	<b>46</b>
<b>1. Paramètres généraux</b>	<b>46</b>
1.1. Nombre de demandes	46
1.2. Population	47
1.3. Sexe	47
1.4. Age	48
1.5. Motifs du dosage	48
<b>III. Discussion des résultats des D-dimères obtenus</b>	<b>49</b>
<b>IV. Apport des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse</b>	<b>53</b>
<b>V. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive des D-dimères</b>	<b>55</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>70</b>
<b>ANNEXE S.....</b>	<b>73</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>81</b>

# *INTRODUCTION*



Découverts en 1973, les D-dimères (DD), produits de dégradation de la fibrine et constituant principal du caillot sanguin, font aujourd'hui partie des examens de routine des laboratoires.

Leur champ d'application continue de faire l'objet de nombreuses études.

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 (TVP) [1, 2] puis de l'embolie pulmonaire (EP) [3, 4]. Ils ont depuis été largement étudiés en tant qu'outil diagnostique dans la maladie thromboembolique (MTE) et intégrés dans les stratégies diagnostiques chez les patients cliniquement suspects.

Quelques travaux ont aussi évalué leur intérêt potentiel dans d'autres pathologies comme la détection de la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), la dissection aortique, la thrombose veineuse cérébrale....

Les différentes techniques de dosage actuellement disponibles ont beaucoup évolué depuis les DD latex des dernières années 1980 jusqu'aux techniques d'immunoturbidimétrie, beaucoup plus sensibles, qui ont prouvé l'intérêt du dosage des DD dans l'exclusion de thrombose [5] ; cependant elles ne peuvent pas être utilisées en routine de laboratoire car réalisées sur 40 échantillons à la fois et leur réalisation est longue, ce qui signifie qu'un diagnostic ne peut pas être rendu rapidement et à un prix raisonnable.

Le dosage des DD dans l'exclusion d'une MTEV a fait l'objet de nombreuses études qui ont permis de vérifier en pratique quotidienne son intérêt chez les malades ambulatoires. Mais la MTEV est essentiellement une pathologie intra-hospitalière, contexte dans lequel les DD n'ont en théorie qu'une place limitée du fait des très nombreuses circonstances pouvant positiver ce dosage et donc le rendre inutile [5, 6].

Le but de ce travail est de montrer l'intérêt du dosage des DD dans la prise en charge diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse et d'évaluer l'importance des D-dimères dans l'exclusion de la maladie thromboembolique.

*PATIENTS  
& METHODES*



## **I. Type d'étude**

Cette étude rétrospective s'est déroulée sur une période de deux années, allant du 2016 à 2017, elle s'est intéressée aux demandes de dosages des D-dimères parvenues au Service d'Hématologie à partir des différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA).

## **II. Population**

Nous avons inclus dans notre étude les patients hospitalisés dans les services de neurologie, de médecine interne, de chirurgie, de cardiologie, et des patients vus aux urgences.

Pour mener cette étude, une fiche d'exploitation (voir annexe I) a été réalisée pour recueillir des informations à partir des registres d'archives du laboratoire d'hématologie de HMA.

### **1. Critères d'inclusion**

Les patients inclus, présentaient un tableau clinique évocateur MTEV ou des patients à risque thromboembolique, et ayant bénéficié d'un dosage de D dimères durant la période de l'étude.

### **2. Critères d'exclusion**

Nous avons exclus les patients ayant un âge inférieur à 18 ans.

## **III. Méthodes**

### **1. Cadre de l'étude**

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

Une salle dans laquelle est installée trois automates de cytohématologie.

Une salle d'hémostase équipée de deux automates et d'une centrifugeuse.

Le personnel se composait d'un professeur, deux spécialistes et une équipe de résidents en formation.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

## **2. Méthodes de dosage**

### **2.1. Phase pré analytique**

Les étapes de la phase pré analytique ont été respectées. Les prélèvements étaient réalisés à jeun sur tubes citratés, le garrot modérément serré et maintenu peu de temps. Le prélèvement s'est effectué au niveau du pli du coude. Les tubes étaient remplis en deuxième position après tube sec, avec un rapport anticoagulant/sang de 1 volume pour 9. Les conditions de transport étaient dans les normes avec un délai de réalisation des tests moins de 2 heures. La Centrifugation était 4000 tours / minute pendant 20 minute au moins.

Pour pouvoir interpréter le résultat de D-dimère, l'âge du patient doit être précisé. Il est également nécessaire de bénéficier d'un minimum de renseignements cliniques (grossesse éventuelle, situation post-opératoire).

### **2.2. Phase analytique**

#### **a. Moyen de dosage des D-dimères : immunoturbidimétrie**

Le dosage quantitatif des D-dimères a été effectué sur un automate STA® Compact, (STAGO), avec des réactifs STA® LIATEST®-DD utilisé en routine au laboratoire. Cette technique a été validée par de nombreux travaux qui la placent au même titre que les techniques ELISA. Il s'agit d'un dosage immunologique en phase solide dispersée des D-dimères plasmatiques. La zone de mesure est de 0 à 4000 ng/l FEU sans dilution ; elle est de 0 à 20000 ng/ml FEU avec dilution. Le dosage s'effectue sur plasma pur citraté. La méthode de dosage utilise deux réactifs

liquides prêts à l'emploi, stables 15 jours à bord du STA. Le réactif est précalibré et validé par deux plasmas de contrôle titrés en D-dimères à 2 niveaux de concentration. La réaction s'effectue en 7 minutes.

**Principe de la technique**

STA® Liatest®-DD est un dosage basé sur la mesure de l'augmentation de la turbidité d'une suspension de microparticules de latex (immuno-turbidimétrie) par photométrie. Deux anticorps monoclonaux anti D-Dimères (8D2 et 2-1-16) sont fixés par liaison covalente sur des microsphères de latex d'un diamètre de 0,1 µm et stabilisés pour en permettre une conservation prolongée. En l'absence d'antigène, les microparticules étant de diamètre inférieur à la longueur d'onde, le milieu est quasi transparent et la lumière faiblement absorbée. En présence de D-dimères, la réaction antigène/anticorps entraîne une agglutination des microparticules, ce qui induit une augmentation de la turbidité du mélange réactionnel et donc une élévation de l'absorbance du milieu. Cette augmentation de turbidité est mesurée sur l'analyseur STA® à 540 nm et elle est proportionnelle à la quantité de D-dimères présente dans le plasma testé.

**Composition et utilisation du kit Sta-Liatest D-Di**

Les coffrets Sta-Liatest D-Di comprennent un tampon réactionnel et une suspension de microparticules de latex recouvertes de deux anticorps monoclonaux de souris anti D-Dimères humains puis stabilisées avec de l'albumine bovine. Le coffret est conservé à 2-8°C et stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage.

La calibration est validée par le dosage de plasmas contrôles négatifs et positifs. Le dosage est effectué en moins de dix minutes : l'automate ajoute 100 µl de tampon au plasma (50 µl), puis après 4 minutes à 37°C, 150 µl de réactif déclenchant est ajouté. La lecture du changement d'absorbance se fait à 37°C pendant 140 secondes et l'automate calcule la concentration en D-dimères correspondante.

Réactifs

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

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

Contrôles de qualité

- ♦ Lorsque les résultats d'un test présentent une anomalie, une simple icône non spécifique en forme de cloche vient s'afficher près de ce résultat, quelle que soit la gravité de l'incident (simple relance, dilution de l'échantillon, discordance importante entre deux valeurs pour la même analyse...). Dans ce dernier cas, le STA<sup>®</sup> affichait une alarme, Erreur, en rouge, ce qui attirait plus l'attention.
- ♦ Le tableau des contrôles de qualité journaliers n'est pas d'une lecture facile.
  - Les résultats sont classés par ordre chronologique et non par tests (les contrôles hauts et bas d'une même analyse ne sont pas toujours sur la même page).
  - Le commentaire « à valider » vient s'afficher à côté d'un résultat de CQ hors normes. Ce message n'est pas adapté puisqu'il s'agit en fait de relancer le contrôle.
  - Lorsque les CQ sont passés en double, les deux valeurs du doublon devaient être dans les normes pour que le test soit validé (ce qui paraît plus logique).

De manière générale, toute anomalie sur un test s'accompagne d'une alarme visuelle spécifique : un double-clic sur l'alarme amène directement sur le problème en question (redilution ou relance d'un échantillon, écart > tolérance pour les déterminations faites en double, résultats hors normes...). Le logiciel de gestion est donc plus sécurisé. Cependant, l'accumulation d'icônes et d'alarmes visuelles de visibilité discutable (petites tailles) nécessite une concentration accrue des techniciens.

### **3. Recueil des données**

Notre étude s'est basée sur l'analyse et le traitement des dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés aux différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexe).

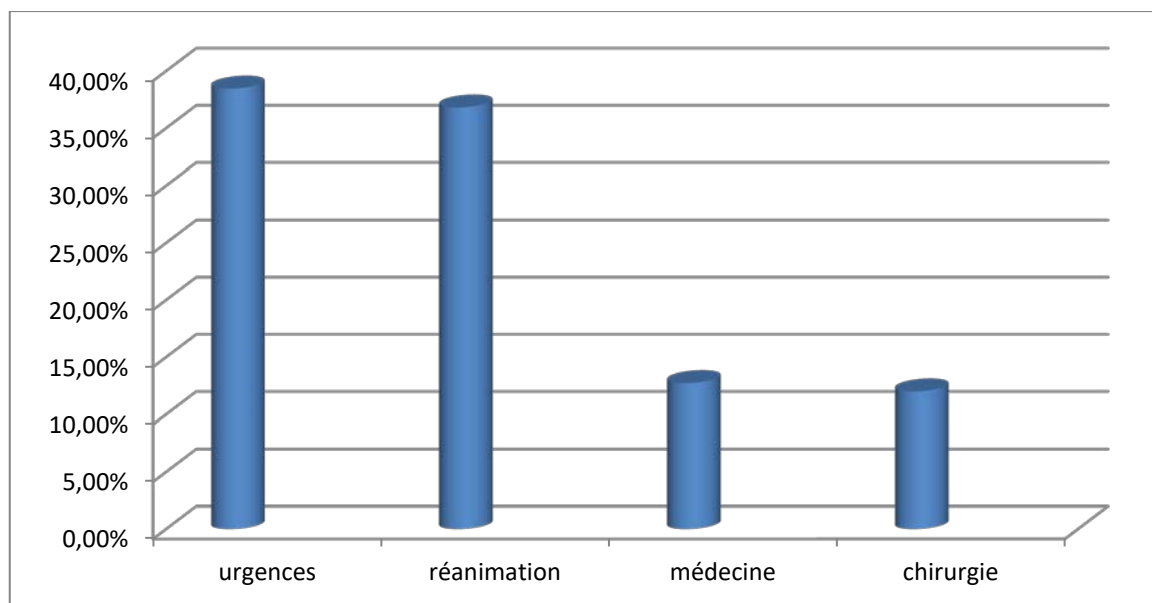
# *RESULTATS*



## I. Paramètres généraux

### 1. Selon les services demandeurs

La majorité des prélèvements des DD provenaient des services des urgences et de réanimation (respectivement 38.46% et 36.81%). Les autres demandes sont parvenues des autres services (service de médecine : 12.73 % ; service de chirurgie : 12%)



**Figure N° 1** : Répartition des demandes de dosage des D-dimères en fonctions des services demandeurs

### 2. Selon le sexe

Dans notre étude, le pourcentage de sexe masculin était à 53 % et 47% pour le groupe féminin (Tableau N°I). Le sexe ratio était à 1,12.

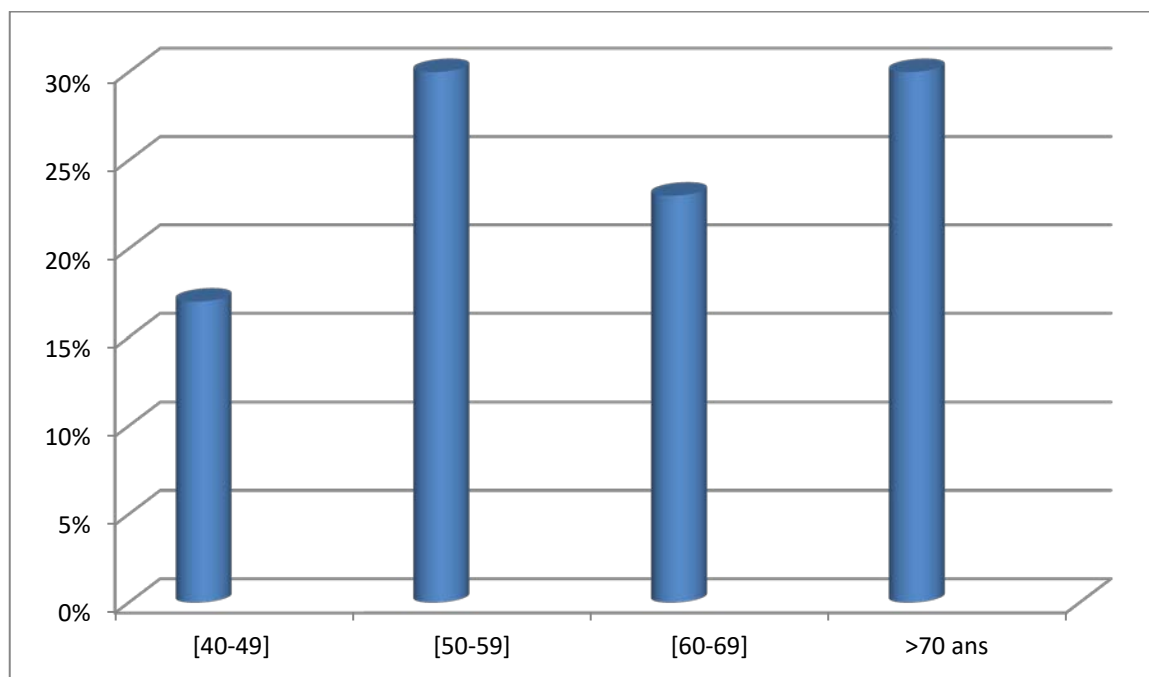
**Tableau N° I** : Répartitions des patients selon le sexe

Nombre de patients		100
Hommes	n=53	53%
Femmes	n=47	47%
Sexe ratio Hommes/Femmes : 1.12		

### **3. Selon la tranche d'âge**

Près de 17 patients avaient un âge compris entre 40 et 49 ans, 30 patients avaient un âge entre 50 et 59, 23 patients étaient dans la tranche d'âge 60 et 69, et le reste avaient plus de 70 ans (figure N°2).

L'âge moyen de nos malades était à 60 ans, avec les extrêmes allant de 40 ans à 80 ans.



**Figure N° 2 : Répartition de la population selon l'âge**

### **4. Selon les motifs de demande des D-dimères**

La symptomatologie clinique ayant motivée la demande des D-dimères était le tableau clinique orientant vers une TVP chez 56 malades (56%) (Douleur localisée d'un membre, œdème d'un membre, diminution du ballotement d'un mollet, présence d'un signe de Homans, et crampe d'un mollet), suivie de manifestation clinique suspectant une embolie pulmonaire chez 44 patients (44%) (Douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie, malaise, tachycardie, et état de choc).

**Tableau N° II : Pourcentages respectifs des différents signes cliniques ayant motivé la demande du dosage des D-dimères**

	Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage %
<b>Signe clinique de Thrombose veineuse profonde : 56 cas</b>	Douleur localisée d'un membre	38	67.85 %
	Œdème d'un membre	24	42.85%
	Diminution d'un ballotement d'un mollet	13	23.21%
	Signe de Homans	8	14.28%
	Erythème d'un membre	4	7.14%
	Crampe d'un mollet	3	5.36%
<b>Signe clinique d'embolie pulmonaire : 44 cas</b>	Douleur thoracique	27	61.36%
	Dyspnée	16	36.36%
	Tachycardie	12	27.27%
	Hémoptysie	8	18.18%
	Sensation de malaise	6	13.63%
	Etat de choc	5	11.36%

## **5. Selon la méthode de dosage : Technique immunoturbidimétrique**

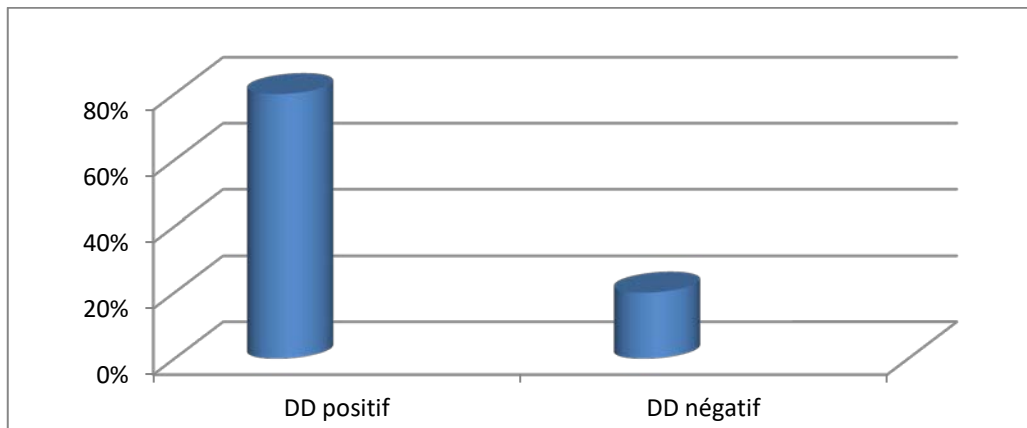
Cent pourcent des demandes de dosage D-dimères étaient par la technique rapide immunoturbidimétrique réalisée au Laboratoire d'Hématologie.

## **II. Description des résultats obtenus**

### **1. En fonction de la population**

#### **1.1. Ambulatoire**

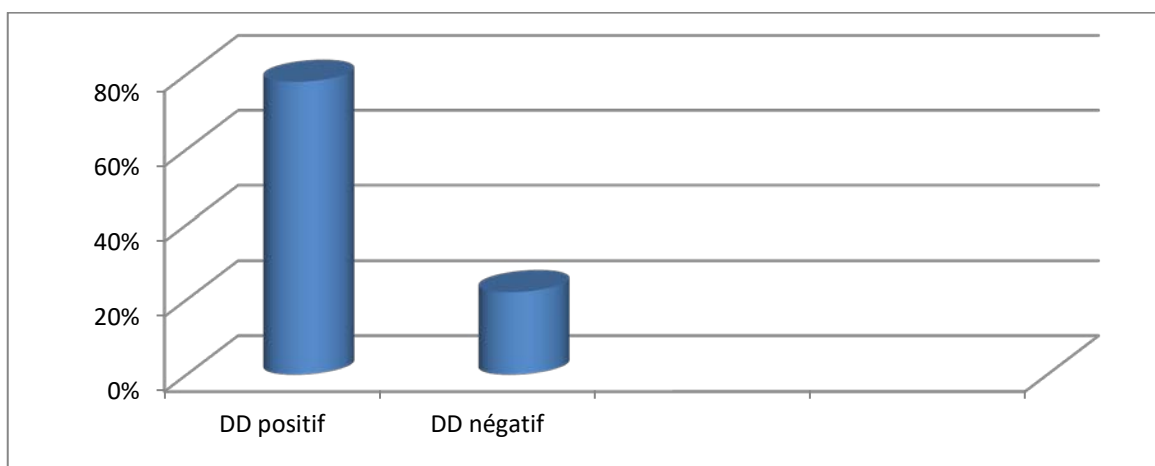
Trente-huit patients étaient vue aux urgences, dont 80% se sont révélés positifs (supérieure à la valeur seuil (>500ng/ml)), et 20% avaient des DD négatifs.



**Figure N° 3 : Résultats des D-dimères chez la population ambulatoire**

**1.2. Population hospitalière**

Le dosage des D-dimères était positifs dans 78% des cas (48/62 cas), par contre ce dosage s'est révélé négatif dans 22% des cas.



**Figure N° 4 : Résultats des D-dimères chez les sujets hospitalisés**

**2. En fonction de la positivité ou non des DD**

Parmi les 100 demandes reçues, le dosage des D-dimères était positif pour 78 prélèvements reçus, alors qu'il était négatif pour 22 demandes.

**Tableau N° III : Résultats chez nos patients**

	Nombre de cas	Pourcentage %
DD positifs	78	78%
DD négatifs	22	22%

**2.1. Age**

Le taux des D-dimères dans le groupe des patients âgés de plus de 70 ans était supérieur à la valeur seuil dans 93% (28 cas), alors qu'il était négatif pour 7% (2 cas). Pour le groupe compris entre 60 et 69 ans, le taux D-dimères était positif dans 82.6% (19 cas) et négatif dans 17.4% (4 cas). Par contre pour les malades ayant la classe d'âge 50 à 59 ans, le dosage des D-dimères s'est révélé positif chez 21 cas (70%), et négatif chez 9 cas (30%). Par ailleurs pour le groupe de patient ayant l'âge compris entre 40 et 49 ans, le taux des d-dimères était positif dans 58.82% (10 cas) et négatif pour 41.17% (7 cas).

**Tableau N° IV : Résultats des D-dimères en fonction d'âge**

	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	>=70 ans
Nombre de cas	17	30	23	30
D-dimères >500ng/ml	10 (58.82%)	21 (70%)	19 (82.6%)	28 (93%)
D-dimères <500ng/ml	7 (41.17%)	9 (30%)	4 (17.4%)	2 (7%)

**2.2. Sexe**

Le taux des D-dimères était positif dans 80% (38 cas) chez le groupe féminin ; et alors qu'il était positif dans 77% (40 cas) chez le sexe masculin.

**Tableau N° V : Résultats des D-dimères en fonction de sexe**

Sexe	DD positif	DD négatif
Féminin	38 (80%)	9 (20%)
Masculin	40 (77%)	13 (23%)

### III. Apport des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse

Dans le groupe D-dimères négatifs (n=22), seuls 27.27% des patients (n= 6) ont bénéficié des examens d'imagerie sans aucun cas de MTE.

Dans le groupe D-dimères positifs (n=78), 66 ont eu des examens radiologique (84.61%), 38 cas de MTE ont été diagnostiqués (Tableau N° VI).

Tableau N° VI : les D-dimères et la maladie thromboembolique veineuse

	DD négatif	DD positif
Nombre	22	78
Imagerie faite (échodoppler, angioscanner, echo et angioscanner)	6	66
Imagerie non faite	16	12
MTE diagnostiqué	0	38

### IV. Sensibilité, spécificité ainsi que la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative des D-dimères

En fonction de la valeur des DD et des résultats des examens complémentaires, on peut classer les résultats en fonction :

➤ **Population :**

Tableau N° VII : les valeurs statistiques des DD en fonction de la population

		Ambulatoires n=38	Hospitalières n=62
<b>Négatifs</b>	Vrais négatifs	8 (21.05%)	14 (22.58%)
	Faux négatifs	0	0
<b>Positifs</b>	Vrais positifs	26 (68.42%)	12 (19.35%)
	Faux positifs	4 (10.52%)	36 (58.06%)

➤ **Tranche d'âge :**

**Tableau N° VIII : les valeurs statistiques des DD en fonction de tranche d'âge**

	<b>40-49 ans</b> n=17	<b>50-59 ans</b> n=30	<b>60-69 ans</b> n=23	<b>&gt;=70 ans</b> n=30
<b>Vrais négatifs</b>	7 (41.17%)	9 (30%)	4 (17.39%)	2 (6.6%)
<b>Faux négatifs</b>	0	0	0	0
<b>Vrais positifs</b>	7 (41.17%)	14 (46.6%)	9 (39.13%)	8 (26.66%)
<b>Faux positifs</b>	3 (17.64%)	7 (23.33%)	10 (43.47%)	20 (66.66%)

Nous avons calculé la spécificité, la sensibilité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive chez :

❖ Population ambulatoire :

- **Spécificité des D-Dimères** : vrais négatifs / (vrais négatifs + faux positifs) =  $8 / 8 + 4$   
= 66,66%
- **Sensibilité des D Dimères** : vrais positifs / (vrais positifs + faux négatifs) =  $26 / 26 + 0$   
= 100 %
- **Valeur prédictive positive** : vrais positifs / (vrais positifs + faux positifs) =  $26 / 26 + 4$   
= 86.66 %
- **Valeur prédictive négative** : vrais négatifs / (vrais négatifs + faux négatifs) =  $8 / 8 + 0$   
= 100%

❖ Population hospitalière :

- **Spécificité des D-Dimères** : vrais négatifs / (vrais négatifs + faux positifs) =  $14 / 14 + 36$   
= 28%
- **Sensibilité des D Dimères** : vrais positifs / (vrais positifs + faux négatifs) =  $11 / 11 + 0$   
= 100 %

## La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique

- **Valeur prédictive positive** : vrais positifs / (vrais positifs + faux positifs) =  $11/11+36$   
= 23.4 %
- **Valeur prédictive négative** : vrais négatifs / (vrais négatifs + faux négatifs) =  $14 /14+0$   
= 100%

Nous avons aussi calculé la sensibilité et la spécificité en fonction d'âge :

La spécificité dans le groupe des patients âgés de plus de 70 ans était de 28.57%. Par contre pour les malades âgés de 60 à 69 ans, la spécificité était de 47.36% alors qu'elle était de 56.25% pour le groupe compris entre 50 et 59 ans. Pour la tranche d'âge 40 à 49 ans, la spécificité était de 60%.

**Tableau N° IX : Sensibilité et la spécificité en fonction d'âge**

	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	>=70 ans
Sensibilité	100%			
Spécificité	60%	56.25%	47.36%	28.57%

# *DISCUSSION*



## I. Rappels

### 1. Rappels sur l'hémostase

L'hémostase est le processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire par la formation d'un thrombus. Elle comprend :

- L'hémostase primaire avec le temps vasculaire et le temps plaquettaire ;
- La coagulation avec ses différentes étapes ;
- La fibrinolyse dont le rôle exact reste imparfaitement connu.

Les mécanismes impliqués dans ces processus sont complexes et intimement intriqués [7].

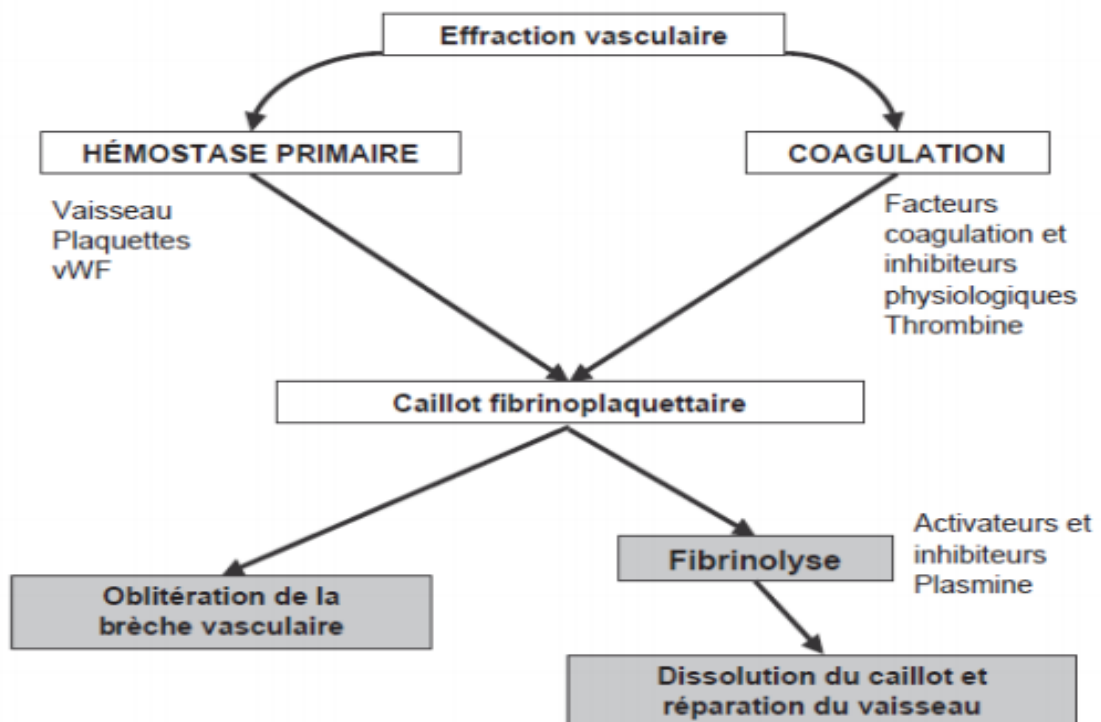


Figure N° 5 : Schéma des trois étapes de l'hémostase [8].

### **1.1. Hémostase primaire**

L'hémostase primaire fait intervenir trois acteurs principaux : les vaisseaux- et en particulier l'endothélium vasculaire -, les plaquettes et le facteur Von Willebrand (VWF) ou facteur Von Willebrand. Le fibrinogène, à l'état de traces, est également nécessaire à l'hémostase primaire.

#### **a. Facteurs tissulaires**

##### **a.1. Vaisseau**

La paroi du vaisseau comporte 3 tuniques concentriques : l'intima (tunique la plus interne) formée de l'endothélium et du sous-endothélium, puis la média et l'adventice. Les propriétés de ces tuniques sont très différentes :

- La monocouche de cellules endothéliales au contact du sang est non thrombogène : elle protège de l'activation des plaquettes. Elle régule négativement la coagulation et synthétise des protéines du système fibrinolytique.
- le sous-endothélium est thrombogène : composé de macromolécules synthétisées par la cellule endothéliale sus-jacente (collagènes, micro-fibrilles, fibronectine, thrombospondine, facteur Von Willebrand, glycosaminoglycanes), il provoque l'adhésion des plaquettes.
- les fibroblastes de l'adventice portent une protéine membranaire, le facteur tissulaire, qui active la coagulation

##### **a.2. Plaquettes**

Formées dans la moelle osseuse à partir du mégacaryocyte, ce sont des structures discoïdes, anucléées. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours. Après leur mort, elles sont phagocytées par les macrophages essentiellement de la rate, du foie, de la moelle osseuse.

Des granules sont présents dans le cytoplasme des plaquettes. Leur contenu sera secrété via le système canaliculaire ouvert lors de l'activation.

- Granules  $\alpha$  contiennent de nombreuses protéines, spécifiques de la plaquette (facteur 4 plaquettaire,  $\beta$ -thromboglobuline) ou non (fibronectine, thrombospondine, fibrinogène et autres facteurs de coagulation, facteur Von Willebrand, facteurs de croissance, inhibiteurs de la fibrinolyse, immunoglobulines).
- Granules denses contiennent de l'ADP, du calcium et de la sérotonine.

La membrane des plaquettes est formée d'une bicouche de phospholipides dans laquelle sont insérés des récepteurs pour un certain nombre de molécules (ADP, collagène, thrombine...) [7].

***b. Facteurs plasmatiques***

***b.1. Facteur Von Willebrand (FVW)***

Cette protéine est présente à la fois dans le plasma et les granules  $\alpha$  des plaquettes. Le FVW est également présent dans la matrice sous-endothéliale, où il a la conformation nécessaire à sa fixation sur la plaquette, ce qui n'est pas le cas pour le FVW circulant. Le FVW joue un rôle déterminant dans l'adhésion des plaquettes à la brèche vasculaire [7].

***b.2. Fibrinogène***

Cette protéine est présente à la fois dans le plasma et les granules  $\alpha$  des plaquettes. Le fibrinogène joue un rôle dans l'agrégation des plaquettes entre elles [7].

***c. Différentes étapes de l'hémostase primaire***

L'hémostase primaire met en œuvre une barrière hémostatique d'urgence par la constitution d'un « clou plaquettaire », ou thrombus blanc, venant obstruer la brèche vasculaire.

Ses caractéristiques sont la rapidité de sa génération mais aussi sa fragilité, requérant une consolidation secondaire par un réseau protéique de fibrine, produit final des processus enzymatiques de la coagulation plasmatique.

*c.1. Temps vasculaire*

Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.

La vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires.

De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou le TXA2, entretiennent ou accroissent la vasoconstriction [9].

*c.2. Temps plaquettaire*

Les plaquettes en contact avec le facteur de Von Willebrand et d'autres protéines du sous endothélium telles que le collagène et les fibronectines. S'activent. Elles changent de morphologie, des pseudopodes issus de la dévagination du système canaliculaire permettent d'augmenter la surface d'échange avec le milieu et donc d'augmenter l'adhérence des plaquettes.

De plus, elles libèrent dans l'environnement péri plaquettaire, de nombreuses molécules qui entraînent l'activation des plaquettes circulantes. L'activation des plaquettes permet l'extériorisation de nouveaux récepteurs et l'agrégabilité plaquettaire, ce qui donne la formation du clou plaquettaire appelé thrombus blanc. Il est imperméable, fragile et ne permet pas à lui seul de stopper complètement l'hémorragie (sauf sur des petits capillaires). Il doit être renforcé, c'est l'étape de la coagulation plasmatique [10].

**1.2. Coagulation**

Elle est activée secondairement lorsque l'hémostase primaire n'a pas suffi à stopper le saignement, en particulier dans les veines et les artères.

Elle est définie par la mise en œuvre d'une cascade enzymatique faisant intervenir les facteurs de la coagulation, le facteur tissulaire, des ions calciques et des phospholipides.

Cette réaction enzymatique conduit à la formation d'une enzyme clé : la thrombine qui est capable de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

La coagulation plasmatique fait participer 12 facteurs de nature biochimique protéique.

*a. Déroulement de la coagulation*

*a.1. Classique*

La thrombine est le résultat de l'activation de la prothrombine (facteur II) par le complexe enzymatique de la prothrombinase. Ce complexe est le produit de deux voies distinctes : la voie exogène et la voie endogène qui finissent par se rejoindre en une voie commune (figure N° 6).

La voie endogène (intrinsèque) est issue de l'activation du système contact composé des facteurs XI, XII, prékallicréine et le VIII Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM).

L'origine de leur activation est l'apparition d'une surface non endothélialisée et donc électronégative.

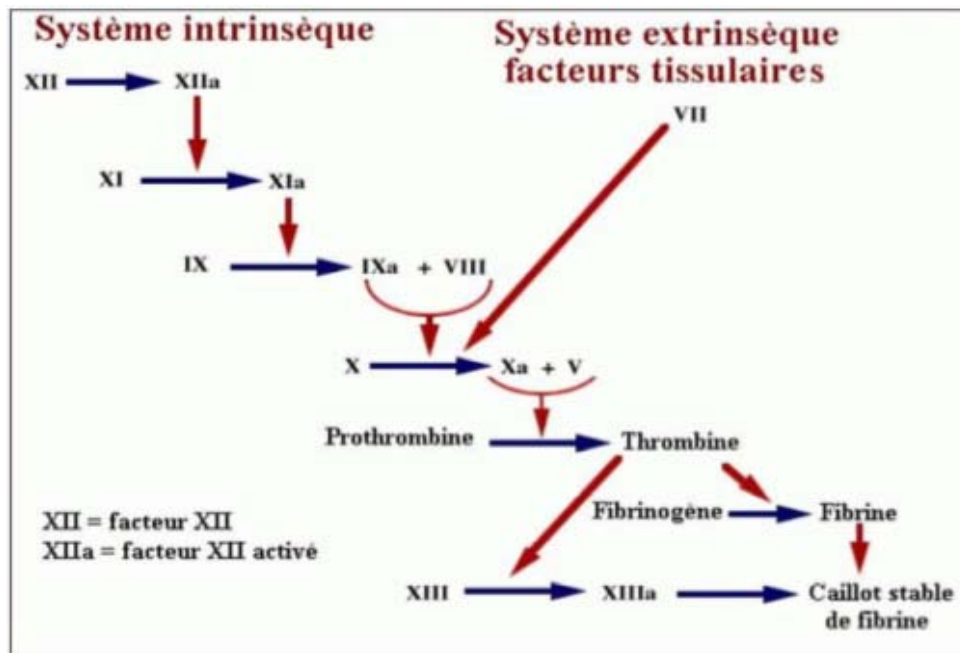
La chaîne réactionnelle issue de ce complexe aboutit à la formation du complexe Tenase (facteurs IXa, VIIIa et ion Calcium) qui termine la voie endogène.

La voie exogène (extrinsèque, rapide), elle fait appel à un facteur non plasmatique : la thromboplastine tissulaire contenue à la surface des cellules entourant les vaisseaux. La thromboplastine permet l'activation du facteur VII qui rejoint alors la voie commune (figure N°6).

Les voies exogène et endogène se rejoignent et aboutissent à l'activation du facteur X.

Le facteur Xa, le facteur Va, ion Calcium et des phospholipides constituent le complexe de la prothrombinase permettant le clivage de la prothrombine II en thrombine IIa. Il faut noter

qu'il existe différents niveaux de rétro-activations tout au long de cette cascade enzymatique ce qui explique l'existence d'un phénomène auto-entretenu [11].



**Figure N° 6** : Schéma simplifié de la coagulation in vitro [12].

La formation de fibrine nécessite trois étapes :

Tout d'abord la protéolyse du fibrinogène par la thrombine, ce qui conduit à la formation de monomères de fibrine. Puis, la polymérisation de ces monomères en un réseau de fibrine encore instable.

Enfin, la stabilisation de ce réseau par l'intermédiaire du facteur XIIIa (issu de l'activation du facteur XIII par la thrombine) et de l'ion calcium créant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.

Le résultat de ces étapes est l'apparition du caillot de fibrine insoluble (figure N° 6).

#### **a.2. Représentation actuelle de la coagulation**

Plus dynamique que la précédente, elle est aussi plus représentative des phénomènes in vivo initiés par la mise à nu du facteur tissulaire (FT). Il est présent dans le sous endothélium mais il n'apparaît au niveau de l'endothélium que lorsque celui-ci est anormal, lésé ou activé.

Le FVIIa isolément n'a pas d'activité enzymatique. Celle-ci ne se manifeste qu'après la liaison du FVIIa avec le FT et la formation du complexe FT-VIIa, qui est le détonateur de la coagulation. Il active un petit nombre de molécules de FX en FXa. Ce dernier initie rapidement l'activation d'un petit nombre de molécules de prothrombine avec génération des premières traces de thrombine indispensables à la continuation et à l'amplification du processus de la coagulation.

L'activation des plaquettes, du facteur V en FVa et du FVIII en FVIIIa est réalisée par ces premières traces de thrombine.

La ténase intrinsèque (ou activateur de la voie intrinsèque) est formée en présence des phospholipides plaquettaires, du FVIIIa, du FIXa et de calcium.

Le FIXa incorporé dans la ténase intrinsèque constitue l'activateur intrinsèque du FX ; ce dernier amplifie l'activation du FX en FXa.

Schématiquement on décrit la coagulation selon les étapes suivantes :

- Le complexe FT-FVIIa est responsable de l'initiation de la génération de thrombine
- La formation de la prothrombinase amplifie la génération de thrombine
- La ténase intrinsèque et la prothrombinase sont responsables de la propagation de la génération de thrombine [8].

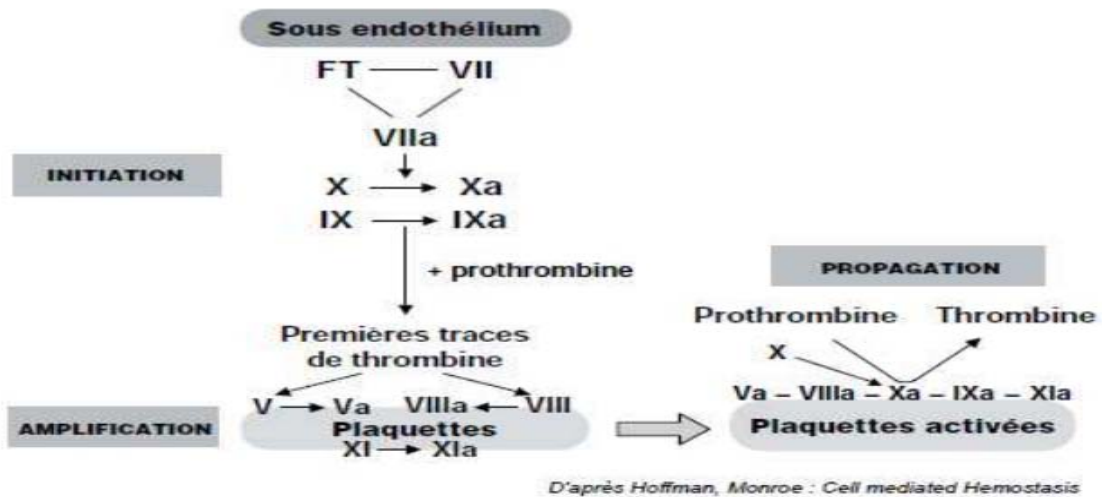


Figure N° 7 : Schéma simplifiée de la coagulation in vivo [8].

**b. Régulation de la coagulation**

**b.1. Antithrombine III**

Elle est un des plus puissants inhibiteurs de la coagulation plasmatique en inhibant la thrombine et d'autres facteurs de la coagulation. Elle est synthétisée par le foie, les poumons, la rate et les cellules endothéliales des parois vasculaires.

L'héparine (endogène et exogène) est un cofacteur de l'antithrombine III ; elle potentialise ses effets (Figure 8).

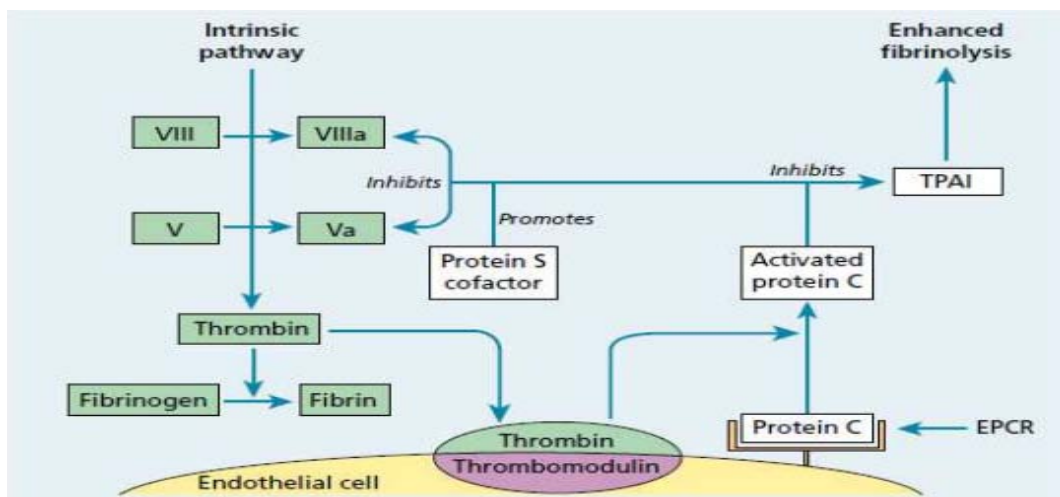


Figure N° 8 : Schéma des inhibiteurs principaux de la coagulation [13].

***b.2. Système protéine C/protéine S***

Le système protéine C/protéine S inhibe la formation des facteurs Va et VIIIa. Ce sont toutes deux des protéines vitamine K dépendantes.

La protéine C est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline.

***b.3. Autres systèmes inhibiteurs***

Il existe d'autres inhibiteurs physiologiques tels que l' $\alpha_2$ macroglobuline, le deuxième cofacteur de l'héparine.

Le système réticulo-histiocytaire phagocyte les facteurs de la coagulation activés persistants dans la circulation sanguine, ainsi que les PDF.

L'effet de dilution par la masse sanguine permet de diminuer les chances de rencontre des différents facteurs et enzymes et par là même permet de ne pas entretenir à l'outrance des réactions de coagulation [8].

**1.3. Fibrinolyse**

Elle a pour but de restaurer la perméabilité vasculaire en lysant progressivement le caillot de fibrine. Elle repose sur une enzyme clé : la plasmine.

***a. Déroulement de la fibrinolyse***

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il possède de nombreux activateurs dont le plus important est l'activateur tissulaire du plasminogène, mais également le facteur XIIa, l'urokinase, la kallicréine et des facteurs retrouvés dans les globules rouges, blancs, dans le lait, le sperme, l'urine et la salive ou encore produits par des bactéries.

Le plasminogène est généralement activé lors de la fixation de l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA, au réseau de fibrine. Une fois activé, il conduit à la plasmine qui attaque progressivement la fibrine soluble et insoluble ainsi que le fibrinogène (figure N° 9).

Cette réaction donne alors les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène appelés les PDF [14].



***b. Régulation de la fibrinolyse***

Il s'agit de l'alpha2-antiplasmine, des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène de type 1 et 2 (PAI-1, PAI-2) et l'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI).

***b.1. Alpha2-antiplasmine***

Synthétisée par le foie ; elle inhibe la plasmine en se fixant par des liaisons covalentes aux sites lysine des « kringles » de la molécule. Elle se lie également au fibrinogène et au facteur XIII. Cette double affinité permet de retarder l'effet du t-PA sur le plasminogène et assure l'inhibition de la plasmine libre présente dans le plasma.

***b.2. PAI-1***

C'est une glycoprotéine d'origine essentiellement endothéliale et hépatocytaire. Il est présent en quantité importante dans les granules alpha des plaquettes et son relargage au moment de l'activation plaquettaire prévient la survenue d'une fibrinolyse précoce. Il inhibe le t-PA et l'u-PA en formant avec ces activateurs du plasminogène un complexe inactif covalent.

***b.3. PAI-2***

Principalement synthétisé par le placenta et les macrophages. C'est un inhibiteur de l'uPA. Son taux plasmatique augmente progressivement au cours de la grossesse, pour s'effondrer brutalement après la délivrance.

***b.4. TAFI***

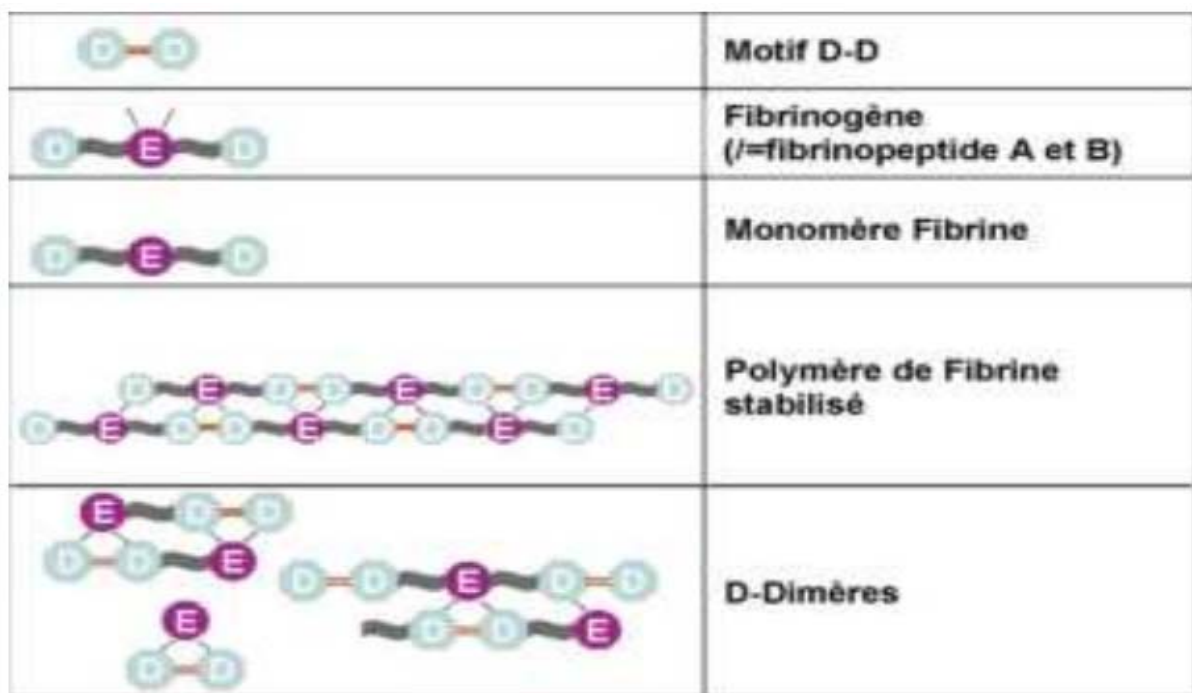
Un inhibiteur de connaissance plus récente. Son fonctionnement est intimement lié à celui du système de la protéine C. Le TAFI s'oppose à l'action de la fibrine sur le t-PA et inhibe ainsi l'amplification du processus fibrinolytique. Le complexe thrombinethrombomoduline est également le facteur principal d'activation de la protéine C inactive en protéine C active. La protéine C limite l'effet du TAFI sur la fibrine et possède ainsi une activité profibrinolytique de cinétique lente [17].

## 2. Rappel sur des D Dimères

### 2.1. Formation des D Dimères

#### a. Structure des D Dimères

Les D-dimères sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine. Ils regroupent un ensemble de molécules de taille moléculaire variable mais qui comportent toutes un motif protéique commun : le motif D-D (Fig.11). Le Produit final de l'action protéolytique de la plasmine sur la fibrine, lors de l'étape de fibrinolyse, conduit à des fragments protéiques dimériques : les D-dimères 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 (Fig. 11).



**Figure N° 11** : Combinaison de différents fragments comprenant le motif D-D

#### b. Biosynthèse

La présence des D-dimères témoigne d'une activation concomitante des étapes de coagulation et de fibrinolyse. Le caillot hémostatique, résultat de la coagulation, ne joue qu'un

rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire, endommagée lors d'une brèche vasculaire, sont restaurées le caillot est progressivement éliminé sous l'action du système fibrinolytique. Les D-dimères sont ainsi produits par l'action séquentielle de trois enzymes :

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

Durant l'étape de coagulation, la thrombine transforme le fibrinogène circulant en monomère de fibrine, en libérant à partir de la molécule de fibrinogène quatre fragments: deux fibrinopeptides A et deux fibrinopeptides B (Fig.12).

Les monomères solubles de fibrine forment spontanément un polymère soluble, le protofibrille, en s'associant par liaison hydrogène aux monomères de fibrine voisins via des sites de polymérisation qui ont été démasqués lors de l'action de la thrombine. Le FXIIIa, activé par la thrombine, stabilise les polymères solubles en créant des liaisons covalentes entre les domaines D des monomères de fibrine. Le gel de fibrine est alors stabilisé et devient insoluble. La présence de fibrine déclenche alors un processus de fibrinolyse réactionnelle conduisant à la génération de plasmine, enzyme protéolytique de la fibrinolyse. La plasmine dégrade la fibrine en des dérivés stabilisés de fibrine parmi lesquels on trouve les D-dimères, spécifique de l'action de la plasmine sur la fibrine. (Fig.12)

Les D-dimères sont les produits de dégradation hétérogènes de la fibrine mais possédant toujours l'épitope D-D formés par deux monomères de fibrine continus qui ont été liés de manière covalente par le facteur XIIIa. Ils se distinguent ainsi des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) qui peuvent être des produits de dégradation de la fibrine et donc contenir le motif D-D, Mais également des produits issus du fibrinogène sans motif D-D.



De nombreuses pathologies non thromboemboliques [20,21] s'accompagnent d'une activation de la coagulation ou de la fibrinolyse et donc d'une augmentation du taux plasmatique des DD. C'est le cas de nombreux cancers mammaire et ovarien, pulmonaire, pancréatique, colorectaux et dans les leucémies en général. C'est également le cas de la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) qui se manifeste lors de nombreuses étiologies [22] : septicémies, traumatismes, brûlures, maladies hépatiques sévères, éclampsie...

Une augmentation des DD peut être également prédictive observée dans l'infarctus du myocarde et au cours de la progression de la maladie artérielle périphérique. Lors de certains traitements préventifs ou curatifs, on observe des manifestations de taux des DD dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution. Les thrombolytiques majorent le taux des DD alors que les traitements anticoagulants les minorent. Le traitement à l'héparine (Standard ou de bas poids moléculaire) des phlébites ou des embolies pulmonaires fait baisser les DD. Enfin, il semblerait que les œstrogènes à forte dose les augmentent.

**Tableau N° X : Principales situations physiopathologiques associées à une augmentation du taux des D-dimères [9].**

Physiologique	Pathologique
Âge	Maladie thromboembolique veineuse
Grossesse	Ischémie myocardique
Période néonatale	Artériopathie périphérique
Période postopératoire	Insuffisance cardiaque
Populations noires	Fibrillation auriculaire
	Dissection aortique
	AVC
	Traitement thrombolytique
	Cancer
	Infections
	Traumatismes récents
	Hémorragies
	Hémolyse
	CIVD
	Insuffisance rénale et hépatique
	Hospitalisation
	Alitement

**2.2. Indications du dosage des D Dimères**

**a. D Dimères et diagnostic des thromboses veineuses et embolies pulmonaires**

**a.1. Outil diagnostique d'exclusion de la MTE**

La prévalence d'EP au sein de collectifs suspect étant en Europe de l'ordre de 20 à 30 %, l'utilisation des D-dimères en 1<sup>ere</sup> ligne a pour but de permettre l'exclusion de cette hypothèse diagnostique sur la base d'un test négatif, et d'éviter ainsi des examens d'imagerie et leurs effets néfastes potentiels (irradiation, injection de produits de contraste, allergie...).

Cette stratégie permet aussi de diminuer le temps de séjour dans nos services d'Urgences débordés, pour autant que le test utilisé ne soit pas trop long. Nous avons vu que les différents tests disponibles n'ont pas tous la même performance. Il est donc important de connaître le test utilisé et ce que l'on peut attendre de lui. Des revues de la littérature [23,24], ont montré que les tests quantitatifs de type ELFA, ELISA classique, ainsi que les test d'agglutination de microparticules de latex de 2<sup>eme</sup> génération ont d'excellentes sensibilités (95-99 %) et des rapports de vraisemblance (RV) négatifs respectivement de 0,09, 0,11 et 0,13. Ces RV < 0,15 permettent à ces tests D-dimères, en cas de résultat négatif, d'exclure le diagnostic de MTE chez les patients ayant une probabilité clinique pré test non élevée, et ce avec une probabilité post-test (risque de faux négatif pour la MTE) suffisamment basse pour que la stratégie soit considérée sûre (< 3 %). La MTE peut ainsi être exclue chez environ 30 % des patients suspects sans autres examens complémentaires. À l'inverse, les autres tests ne permettent d'exclure la MTE que chez des patients ayant une probabilité clinique pré test faible. Les patients ayant une probabilité clinique élevée ne doivent pas avoir de dosage de D-dimère, et doivent d'emblée être investigué par des examens complémentaires pour diagnostiquer ou exclure la MTE. En effet, la probabilité post-test de MTE, après un résultat D-dimer négatifs dépasse le seuil de sécurité de 3 % chez les patients ayant une forte probabilité clinique pré test [25]. D'autre part, par définition, la grande majorité de ces patients auront une MTE et ne seront donc pas concernés par la stratégie d'exclusion basée sur les D-dimères. Pour finir, une notion importante en terme d'utilité clinique du dosage de D-dimère est le nombre de patients qu'il est nécessaire de tester pour éliminer un diagnostic de MTE.

Si l'on considère une prévalence moyenne de 25% dans un collectif de 100 patients suspect d'EP (soit 25 patients ayant une EP et 75 patients n'en ayant pas), postulant que nous utilisons un test D-dimère ayant une haute sensibilité et dont la spécificité est intermédiaire (~ 40 %), le résultat sera donc négatif chez 30 patients. Ainsi, il sera nécessaire de tester en moyenne 3,3 patients (NNT=100/30) pour exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire. Ce nombre, et l'utilité du test, est cependant variable en fonction de certaines caractéristiques des patients testés et de la probabilité clinique pré-test. Par exemple, le NNT diminue lorsque l'âge et/ou la probabilité clinique sont faibles et augmente lorsque l'âge et/ou la probabilité clinique sont élevés. (Tableau N°XI).

**Tableau N° XI : Situations cliniques associées à une utilité clinique réduite des D-dimères [23].**

Situation clinique	NNT
Patients avec probabilité clinique non élevée aux urgences	3
Âge :	2
• < 40 ans	2,1
• 40-50 ans	2,3
• 50-60 ans	3,9
• 60-70 ans	8
• 70-80 ans	10-20
• > 80 ans	
Cancer actif	5 à 9
Antécédent de TVP ou d'EP	5-6
Patients hospitalisés	15
Grossesse :	2,6
• < 30 SA *	4
• 42 SA *	

NNT : Nombre de D-dimères à réaliser pour écarter un cas de MTE.  
 \* SA : semaines d'aménorrhée.

***a.2. Outils diagnostique d'inclusion de la MTE***

Indépendamment de la spécificité biologique des anticorps monoclonaux dirigés contre fragments D-dimères, la multitude des situations cliniques associées à la formation de fibrine suivie de fibrinolyse entraîne une spécificité clinique des tests D-dimères faible de l'ordre de 40%. Cette spécificité et la valeur prédictive positive augmentent avec le taux des D-dimères [23, 24]. Cependant, y compris en prenant des valeurs > 7000 µg/l, la limite inférieure de la valeur prédictive positive est de 80 % ce qui s'avère insuffisant pour retenir le diagnostic de MTE sur ce seul dosage [25].

Cette constatation a une conséquence clinique majeure : un résultat de D-dimère positif (supérieur à la valeur seuil) n'a aucune valeur pour poser le diagnostic de la MTE ni même pour suspecter une MTE [26] chez un patient asymptomatique [25]. Il faut réserver le dosage des D-dimères aux seules suspicions cliniques de MTE, après une évaluation de la probabilité clinique pré test, dans le cadre d'une démarche d'exclusion. Le dosage non justifié et inapproprié des D-Dimères semble représenter un problème clinique majeur [27]. Trois situations sont retrouvées après un dosage réalisé sans réelle suspicion clinique de MTE (dosage systématique « de routine » ou sur la base d'un signe clinique seul) :

- i) Le dosage de D-dimères demandé est négatif. Ceci rassure le clinicien mais au prix d'un examen complémentaire et d'une éventuelle prolongation de la durée de prise en charge aux Urgences ;
- ii) Le dosage est positif mais ne donne pas suite à une démarche diagnostique et à des investigations. Il n'a eu aucune influence réelle, tout au plus un effet anxiogène pour le médecin qui, voyant ce résultat, décide finalement de ne pas en tenir compte alors même qu'il a pu être demandé à visée de « réassurance médicale ». Ce cas de figure représentait 45 % des D-Dimères positifs dans l'étude de Durieux et coll. [27] ;
- iii) Le résultat positif déclenche cette fois, une stratégie diagnostique et la réalisation d'examens complémentaires non motivés cliniquement. Ceci représentait 18 à 25 % des prescriptions de D dimères dans l'étude de Durieux et coll. [27].

La réalisation d'examens complémentaires comme un scanner thoracique expose alors le patient à plusieurs effets néfastes potentiels (irradiation, injection de produit de contraste), à la découverte d'un éventuel d'incidentalome pouvant lui-même entraîner la réalisation d'autres examens [30], sans oublier la prolongation de la durée de séjour dans le Service d'Urgences, l'angoisse suscitée chez le patient et ses proches ainsi que le coût financier engendré. Ainsi, le dosage à titre systématique sans suspicion clinique s'avère inutile et dangereux!

*b. D Dimères et diagnostic de la CIVD*

Le dosage des D-Dimères présente un certain nombre d'intérêts. Le plus important réside dans le fait que les D-Dimères sont des produits de dégradation de la fibrine seule et non du fibrinogène, comme les PDF. De ce fait, des D-Dimères élevés impliquent la mise en jeu d'une fibrinolyse secondaire à une activation de la coagulation, ce qui est très intéressant dans le diagnostic des CIVD, alors que les PDF ne peuvent différencier une augmentation liée à une fibrinolyse secondaire d'une augmentation associée à une fibrinogénolyse primitive.

Ces fibrinogénolyses aiguës primitives sont très rares chez l'homme [28] mais pourraient entraîner des résultats faussement positifs avec le dosage des PDF, par perte de spécificité. Le déclenchement de ces hyperfibrinolyse est lié à des hyperplasminémies, soit par un excès d'activateurs du plasminogène, soit par un défaut d'inhibiteurs de la plasmine. Elles peuvent survenir lors de coup de chaleur, d'hémopathies malignes, de chirurgies du tractus génito-urinaire, de tumeurs de la prostate ou de cirrhose hépatique. Lors d'insuffisance hépatique, ce phénomène s'explique par la diminution de synthèse de certains inhibiteurs de la fibrinolyse ( $\alpha_2$  antiplasmine par exemple), la synthèse accrue de plasmine et une clairance réduite en activateurs du plasminogène [29]. Chez les patients atteints de cancers, une hyperfibrinolyse due à l'activation du tPA et du système urokinase ou au clivage direct du fibrinogène par des protéases sécrétées par la tumeur, a été relevée. D'autre part, une hyperfibrinogénémie a été notée chez 40 % des patients humains atteints de cancers, et pourrait expliquer ainsi certains résultats positifs de PDF si une hyperfibrinolyse entrait en jeu [30]. Dans ces cas d'hyperfibrinolyse primitive, les dosages des D-Dimères restent quant à eux normaux.

**2.3. Dosage des D Dimères en hémostase**

Le taux de D-dimère dans le sang est normalement inférieur à 0,50 microgrammes par ml, soit 500 microgrammes par litre. Cette valeur est obtenue par la méthode ELISA.

Son dosage est d'une grande sensibilité, pourtant sa spécificité est très faible de telle sorte que seules les valeurs prédictives négatives sont bonnes.

Dans certaines pathologies, le dosage des D-dimère doit être effectué en urgence. En particulier, il est devenu l'examen de première intention dans la démarche décisionnelle car il présente une excellente sensibilité.

Un test négatif, c'est-à-dire inférieur à 500 microgrammes par litre, permet d'éliminer formellement une embolie pulmonaire et/ou une phlébite. Une étude a montré que la normalité des D-dimères permet d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire chez environ 1/3 des patients présentant une suspicion quant à cette maladie, sans que d'autres examens soient nécessaires.

***a. Recommandations pré analytiques***

***a.1. Prélèvement***

Prélèvement de sang veineux (en général réalisé au pli du coude) sur un tube contenant un anticoagulant, généralement du citrate liquide. Le prélèvement doit être réalisé en évitant la pose trop prolongée d'un garrot. Il doit être analysé rapidement.

L'examen est pratiqué dans du plasma anti coagulé (citrate de sodium 0,106 M ou 0,129 M) ou dans du sang entier héparinisé. Il faut respecter les conditions générales des prises de sang pour déterminer les facteurs de coagulation. Une détermination immédiate n'est pas nécessaire du fait que, in vitro, les d-dimères ne se forment pas très rapidement dans les conditions artificielles du tube à essais [23].

***a.2. Conservation et transport***

Le prélèvement est stable 24h à température ambiante, plusieurs semaines à moins 20°C; plusieurs mois à 70°C. Le prélèvement est transmis sous forme d'échantillons congelés, idéalement dans les 4h suivant le prélèvement. Il est recommandé de faire une décongélation rapide au Bain marie à 37°C.

***b. Méthodes de dosage des D Dimères***

***b.1. Rappels sur la valeur diagnostique d'un test biologique***

La valeur diagnostique d'un test de laboratoire dépend de différents paramètres qui permettent de dire si ce test est fiable. La sensibilité exprime le pourcentage de résultats

anormaux trouvé chez des patients atteints par une affection ; la spécificité exprime le pourcentage de faux positifs, c'est-à-dire des résultats anormaux trouvés chez des patients exempts de maladie ; la valeur prédictive positive (reliée à la spécificité) exprime la valeur diagnostique d'un test positif alors que la valeur prédictive négative (reliée à la sensibilité) indique qu'un résultat normal permet d'exclure le diagnostic avec un risque d'erreur de x%, généralement 5%.

***b.2. Techniques de dosage***

Le dosage des D-dimères 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 soluble de fibrine. Ils présentent donc une bonne spécificité analytique (absence de réaction croisée) mais les D-Dimères étant augmentés dans plusieurs situations cliniques, la spécificité diagnostique reste médiocre. Différentes techniques sont actuellement commercialisées pour la détection et/ou la quantification des D-dimères. Classiquement, Elles peuvent être réparties en trois grandes catégories :

- Les techniques Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa), considérées comme la méthode de référence ;
- Les techniques d'agglutination de nouvelle génération, sensibilisée et le plus souvent automatisables faisant appel à des techniques d'immunoturbidimétrie ou d'immunofluorescence ;
- Les techniques d'hémagglutination sur sang total qui permettent une détermination rapide mais uniquement qualitative.

Ces techniques diffèrent par la spécificité de l'anticorps utilisé, la sensibilité analytique, le schéma analytique, les standards de calibration et l'appareillage utilisé. En raison de ces différences, chaque dosage possède ses propres caractéristiques techniques, sa propre plage

de valeurs normales et nécessite ainsi ses propres études de validation avant de pouvoir être utilisé en pratique clinique.

➤ les techniques Enzyme Linked Immunosorbent Assay

La technique ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) classique ou microplaque, même si elle constitue toujours la technique de référence, les techniques Elisa conventionnelles présentent peu d'intérêt en routine, compte tenu de leurs contraintes de réalisation 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.

ELISA est une méthode quantitative qui a l'avantage d'avoir une excellente sensibilité et est considérée comme le gold standard. Cependant, cette technique est complexe et demande un temps de réalisation prolongé (2-4 h). Elle ne permet le dosage qu'en lots d'échantillons.

L'ensemble de ces conditions en limite son utilité clinique.

La technique ELISA rapide ou ELFA (enzyme linked immunofluorescent assay), Le dosage est réalisé grâce à des barrettes et des cônes (où est fixé l'anticorps de capture) unitaires et un système de lecture en fluorescence. Un résultat quantitatif (courbe d'étalonnage du lot stockée dans le logiciel, allant de 0 à 10 000 ng/mL D-dimères) est obtenu en 20 minutes ; le seuil d'exclusion de la MTEV est fixé à 500 ng/mL. Sa sensibilité est supérieure à 95 %, sa valeur prédictive négative proche de 100 % pour une spécificité de 40 à 45 % (Tableau N°XII). C'est une technique rapide (~35 min) entièrement automatisée et adaptée au dosage unitaire. Elle est observateur indépendant.

Les tests ELISA membranaires (immunodiffusion/immunofiltration), Elles sont moins répandues et reposent sur l'utilisation de systèmes d'immunofiltration quantitatifs ou semi quantitatifs, où l'anticorps est fixé sur une membrane filtrante. 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 D-dimère sont piégées sur une membrane portant des anticorps monoclonaux anti-D-dimère. Le conjugué, déposé ensuite, contient des anticorps monoclonaux anti-D-

dimère marqués de fines particules d'or. Le D dimère fixé sur la membrane se lie aux anticorps marqués par une réaction de 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 D-dimère supérieures à  $100 \text{ ng.mL}^{-1}$  dans l'échantillon, la membrane apparaît rouge pourpre et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de D-dimère. Cette intensité est évaluée par réflectométrie ou par Lecture visuelle (résultat semi quantitatif). Ils utilisent un anticorps monoclonal marqué produisant un changement de couleur en présence de taux élevés de D-dimères. L'examen est rapide (2 à 10min.) et fournit un résultat semi quantitatif avec une sensibilité intermédiaire.

➤ Les techniques d'agglutinations de première et deuxième générations

L'agglutination de microparticules de latex, 1re génération, est une méthode semi quantitative basée sur l'agglutination visible de particules de latex couvertes des anticorps monoclonaux. Rapide et facile à réaliser, elle a une sensibilité médiocre et n'est pas utilisée dans le diagnostic d'exclusion de la MTE. Elle a inversement une bonne spécificité permettant son utilisation dans le diagnostic de la CIVD.

L'agglutination de microparticules de latex, de 2eme génération, est une méthode identique à la précédente, mais fournissant un résultat quantitatif grâce à un analyseur immuno-turbidimétrique. Elle est observateur indépendant et présente une excellente sensibilité. Les principaux avantages de ces techniques d'agglutination quantitative résident dans leur rapidité d'exécution (quelques minutes), dans leur automatisation et dans leur coût généralement plus faible que les techniques Elisa. Le seuil décisionnel est généralement fixé à  $500 \text{ ng.mL}^{-1}$ .

➤ Les techniques d'hémagglutination sur sang total

Les tests par hémagglutination sur sang complet, basés sur une méthode semblable à celle de l'agglutination de microparticules de 1re génération, les hématies étant utilisées à la place des microbilles de latex. Elle fournit un résultat qualitatif par la présence ou absence

d'une hémagglutination visible. Elle est observateur dépendant et présente une sensibilité intermédiaire. Elle présente l'avantage d'être très rapide, et peut se faire au lit du malade en quelques minutes. Certaines techniques peuvent aussi être réalisées, soit sur sang total, soit sur plasma et plusieurs se développent sur des appareils de biologie délocalisée mobiles utilisables au lit du malade ou dans le camion SMUR, semi quantitative par analyse immunochromatographie comme Simplify D dimer® (AGEN Biomedical, Brisbane, Australia) ou quantitative par immunofluorescence comme BIOSITE Triage D-dimères®.

Leur avantage majeur est de fournir un résultat en 2-15 minutes, permettant ainsi aux médecins de 1re ligne (médecins de ville, urgentistes) d'obtenir un résultat rapide afin de décider si des examens complémentaires sont nécessaires. Une méta analyse de ces tests rapides [31], montre que la sensibilité générale de ces tests est intermédiaire. Si les tests quantitatifs semblent présenter de meilleures performances, ils n'ont été que très peu évalués dans la suspicion d'EP.

Cette hétérogénéité des différentes techniques se traduit aussi dans les seuils de positivité, ainsi que dans les unités des résultats (unité DD ou FEU (fibrinogène équivalent unité)).

Toutes ces différences ont pour conséquences de rendre la comparaison directe, entre 2 tests D-dimères différents, impossible. Une standardisation des tests serait souhaitable, mais elle n'est possible que si l'objet de la mesure est une entité clairement définie, ce qui n'est pas le cas pour les D Dimères qui sont un mélange de produit de dégradation de différentes tailles.

Certains auteurs ont suggéré un modèle mathématique permettant de convertir les valeurs D-dimères de différents tests en une échelle commune, mais aucune proposition définitive n'a pu aboutir [32].

Par ailleurs, il est important de rappeler que seuls des tests D-dimères ayant été correctement validés dans des grands essais cliniques (ou comparés sur des échantillons de

plasma congelés de grands essais cliniques) peuvent être utilisés dans la pratique clinique (R). Actuellement, il s'agit essentiellement des techniques Vidas®, Tinaquant® et SimpliRED®.

***b.3. Limites de dosage des D Dimères***

Une des limites déjà mentionnées est le délai qui s'écoule entre l'événement thromboembolique et la mesure des D-dimères. La principale limite de ces tests est leur défaut de spécificité dans le diagnostic d'une maladie thromboembolique. En effet, en médecine humaine, une élévation des taux de D-Dimères a été relevée dans de nombreuses conditions, notamment lors de chirurgie récente, de grossesse, de cancer et dans un grand nombre d'états inflammatoires généralisés [33]. Une étude prospective a montré également que des patients traumatisés gardaient des valeurs élevées pendant plus de 14 jours après leur hospitalisation, rendant inutile tout test d'exclusion d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse par les D-Dimères [34].

D'autre part, selon la méthode de dosage, les valeurs diagnostiques d'un test peuvent différer : pour les D-Dimères, l'ELISA (Enzyme-LinkedImmunosorbentAssay) est la méthode de référence présentant la meilleure sensibilité.

Des Méthodes immunoturbidimétriques ont montré des sensibilités comparables, alors que les méthodes au latex ont démontré des performances insuffisantes avec des sensibilités de 80 % seulement [35].

On comprend dès lors que la connaissance des performances d'un test est très importante et permet de savoir quel crédit accorder à un résultat de laboratoire.

***b.4. Performances des tests***

Comme indiqué dans les précédents paragraphes, seuls les résultats obtenus par ELISA peuvent actuellement contribuer à exclure la présence d'une maladie thromboembolique. Cela comporte une limitation majeure dans la mesure où l'ELISA en microplaque ne convient pas aux dosages isolés, ce qui a empêché l'emploi des D-dimères à une grande échelle.

Idéalement, il faudrait disposer d'une méthode de mesure unitaire, rapide (résultat dans l'heure), non observateur dépendant et aussi performant en termes de sensibilité que les ELISA actuels. Les fabricants de réactifs ont relevé le défi et l'on dispose maintenant de systèmes performants qui semblent répondre à ces critères.

Un test au latex sur sang total a montré des résultats intéressants. Chez 214 patients avec suspicion de thrombose veineuse profonde (pléthysmographie par impédance et phlébographie), la sensibilité était de 93 % pour les thromboses veineuses profondes proximales et de 70 % pour les distales. La combinaison d'une pléthysmographie normale et d'un test D-dimères négatif avait une valeur prédictive négative de 97 % [36]. Dans un collectif de 86 patients avec suspicion d'embolie pulmonaire la sensibilité était de 94 %, la spécificité de 66% et la valeur prédictive négative de 98 % [37]. Dans une étude (234 patients suspects de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), la sensibilité de ce test est de 100 %, sa spécificité de 58 % et sa valeur prédictive négative de 100 %. Le test a permis de poser le diagnostic d'exclusion dans 40 % des cas [38]. Si ces résultats sont confirmés, ce test serait une excellente réponse aux problèmes actuels. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'il s'agit d'une lecture visuelle et il est important d'étudier la variabilité interindividuelle de la lecture.

Deux systèmes d'immunofiltration ont été commercialisés. Le premier, à lecture visuelle, est semi quantitatif. Dans un collectif de 301 patients suspects d'embolie pulmonaire, il avait une sensibilité de 97 %, une spécificité de 44 % et une valeur prédictive négative de 97 % [39].

Nous avons constaté une certaine variation interindividuelle à la lecture (trois lecteurs), dont les conditions doivent être bien standardisées. Un test basé sur le même principe, qui peut être rendu quantitatif par une lecture en réflectométrie, montre également des résultats intéressants. Dans un collectif de 92 patients avec suspicion de thrombose veineuse profonde, sa sensibilité était de 95 %, sa valeur prédictive négative de 87 % et sa spécificité de 25 % [40]. D'autres études sont attendues pour mieux apprécier ses performances.

## La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique

Un ELISA en cône, unitaire, automatique et quantitatif (courbe d'étalonnage du lot stockée dans le logiciel, allant de 0 à 1 000 ng/ml D-dimères) est disponible. Il demande un appareil assez sophistiqué mais très simple d'emploi. Le résultat est disponible en 35 minutes. Sur un collectif de 195 patients consécutifs avec suspicion d'embolie pulmonaire, sa sensibilité était de 100 %, sa valeur prédictive négative de 100 % pour une spécificité de 38 % [41].

L'inconvénient majeur est l'investissement que représente l'achat de l'immunoanalyseur.

Enfin des latex quantitatifs arrivent actuellement sur le marché et il est trop tôt pour avoir une idée de leurs performances.

**Tableau N° XII : Performances analytiques des différentes techniques de dosages utilisées pour le dosage des D-dimères pour le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)**

[23].

Type de dosage	Thrombose veineuse profonde		Embolie pulmonaire	
	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)
<i>Elisa</i>				
Microplaque	94 (86–97)	53 (38–68)	95 (84–99)	50 (29–71)
Immunofiltration	89 (76–95)	53 (37–68)	91 (73–98)	50 (29–72)
<i>Elfa</i>	96 (89–98)	46 (31–61)	97 (88–99)	43 (23–65)
<i>Latex</i>				
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)
Qualitatif	69 (27–93)	99 (94–100)	75 (25–96)	99 (92–100)
<i>Hémagglutination</i>				
Qualitative	83 (67–93)	71 (57–82)	87 (64–96)	69 (48–84)

Elisa : enzyme linked immunosorbent assay ; Elfa : enzyme linked fluorescent assay.

## II. Discussion de nos résultats

### 1. Paramètres généraux

#### 1.1. Nombre des demandes

La prescription des D-dimères semble stable d'une année sur l'autre avec une moyenne de 50 demandes par an, le nombre de demandes est faible vu que notre formation n'est pas la seule qui prend en charge ce type de patients. En même temps, cette prescription peut concerner des cas discutables sur le plan de l'indication, soit par rapport aux manifestations cliniques (prescription en dehors d'éléments cliniques en faveur d'une maladie thromboembolique) soit par rapport à l'âge des patients, par contre il y a des patients qui doivent bénéficier de ce dosage afin de leur épargner des examens complémentaires inutile.

Tableau N° XIII : Résultats de différentes études selon le nombre de cas et la période.

	Nombre de cas	Période
Gilles pernod, 2017 [42]	1141	3 ans
Parent F. étude ESSEP, 2005 [43]	1041	2 ans
Shöne et coll., 2005 [44]	538	3 ans
Equipe de L.arrivé et L.Monnier-cholley, 2002 [45]	854	14 mois
Notre étude, 2018	100	2 ans

On remarque d'après ce tableau plusieurs études ont visé ce sujet, la plupart des séries ont collecté un nombre important de patients. Le nombre le plus faible de patient est celui de notre étude sur de 2 ans, suivie de l'étude Shöne et coll. qui a rassemblée 538 sur une période de 3 ans, celle de L.arrivé et L.Monnier-cholley 854 patients, sur 14 mois, l'étude de Parent F. étude ESSEP collectant 1041 sur une durée de 3 ans et en fin celle de Gilles pernod avec un nombre de demande de 1141 sur 3 ans.

La plupart de ces études sont menées à des hôpitaux régionaux, qui reçoivent un nombre important de patients consultant pour des symptômes orientant vers une maladie

thromboembolique, ainsi l'utilisation de ce marqueur biologique à grande échelle dans ces hôpitaux, ce qui explique le nombre important des demandes.

### **1.2. Population**

Dans notre série, la plupart des patients sont recrutés en milieu hospitalier représentant 62% avec une prédominance des services de réanimation, cardiologie, et de chirurgie. Les patients provenant des urgences ne représentent que 38%. Ces patients présentaient des signes orientant vers un accident thromboembolique.

**Tableau N° XIV : Résultats des différentes séries selon la population et le nombre de cas**

	<b>Nombre de cas</b>	<b>Population</b>
<b>Arrivé et Monnier., 2002 [45]</b>	854	Hospitalière et ambulatoire
<b>Shöne et coll., 2005 [44]</b>	538	Ambulatoire
<b>Parent F. étude ESSEP 2005 [43]</b>	1041	Ambulatoire
<b>Suman W. Rathbun, 2004 [40]</b>	125	Hospitalière et ambulatoire
<b>Harper et coll., 2007 [46]</b>	1897	Ambulatoire et hospitalière
<b>Notre série, 2018</b>	100	Ambulatoire et hospitalière

Les séries de Arrivé et Monnier., Suman W. Rathbun., Harper et coll., ont recruté les deux populations (ambulatoire et hospitalière). Quant aux études de Shöne et coll., Parent F. étude ESSEP ont visé seulement la population ambulatoire.

Le nombre d'études publiées est beaucoup moins fréquent dans ce sens. La plupart des études menées dans une population hospitalière concernent surtout le suivi des patients en postopératoires, particulièrement dans les chirurgies à risque thrombogène élevé malgré les mesures prophylactiques.

### **1.3. Sexe**

Dans notre étude, on remarque une légère prédominance masculine 53 hommes et 47 femmes. Le sexe ratio hommes/femmes était à 1,12.

Le sexe ratio est habituellement proche de 1 dans les études déjà rapportées [43, 44]. On n'a pas noté un impact de sexe sur le dosage des DD.

#### **1.4. Age**

Dans notre série, il existe un pourcentage élevé de sujets âgés ayant eu le dosage des DD représentant 52,74% du total. L'âge moyen de nos patients était de 60 ans.

**Tableau N° XV : Résultats des différentes séries selon l'âge**

	<b>Nombre de cas</b>	<b>Age</b>
<b>Perrier [47]</b>	109	>80 ans
<b>Tardy [48]</b>	96	>70 ans
<b>Notre série</b>	53	>60 ans

De nombreuses études ont tenté d'étudier l'impact de l'âge sur la spécificité des DD et l'apport des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique chez les sujets d'âge supérieur à 60 ans. Dans l'étude de Tardy la tranche d'âge était de plus de 70 ans, avec Perrier les patients étaient âgés de plus de 80 ans. Cela s'explique par la forte prévalence des maladies thromboemboliques chez les sujets âgés.

#### **1.5. Motifs du dosage**

Dans notre série, la symptomatologie clinique ayant motivé la demande des DD était dominée par le tableau clinique orientant vers TVP chez 56 malades (56%), suivie de manifestation clinique faisant suspecter une EP chez 44 patients (44%).

Le nombre important de patients hospitalisés présentant des facteurs de risque thrombogène (patients opérés, alitement.....), explique la prédominance de la thrombose veineuse profonde, ceux suspects d'embolie pulmonaire sont le plus souvent adressés par les urgences [39].

### III. Discussion des résultats obtenus

Dans cette étude, en s'adressant à une population ambulatoire et hospitalière des patients non sélectionnés, suspects de MTEV, le pourcentage de D-dimères négatifs s'établit approximativement à 22 %.

Dans une cohorte prospective menée pour évaluer l'utilité clinique d'un test automatisé quantitatif de d-dimères dans le diagnostic chez les patients suspects d'embolie pulmonaire, les D-dimères étaient négatifs chez seulement 11 des 103 patients hospitalisés (10,6%, intervalle de confiance à 95% [IC], 5,5 à 18,3%) et 7 des 22 patients externes (31,8%, IC à 95%, 13,9 à 54,9%;  $p = 0,02$ ) [40].

Une autre série de 255 patients hospitalisés dans des services de médecine générale pour des pathologies diverses autres que la MTEV, seuls 22 % des patients avaient un taux de D-dimères inférieur à 500 ng/ml [41].

Les patients présentant une inflammation étendue et une cicatrisation ou une malignité peuvent également présenter une augmentation des concentrations plasmatiques de D-dimères [49, 50]. De plus, comme le D-dimère est éliminé principalement dans le foie, les patients atteints d'une maladie du foie peuvent avoir une concentration accrue de D-dimères [50, 51]. Dans une population hospitalière, les patients suspects d'EP sont souvent ceux qui présentent un risque élevé de thrombose veineuse, y compris les patients postopératoires et autres patients immobilisés, et sont plus susceptibles que les patients externes d'avoir des comorbidités augmentant le taux des D-dimères. En raison de ces comorbidités, qui peuvent affecter la concentration de D-dimères, l'utilité de ce test clinique dans cette population de patients est limitée [39].

Après l'analyse des dossiers des patients ayant bénéficié du dosage, 38.46% sont des malades ambulatoires, et le reste est hospitalisé dans différents services (réanimation, cardiologie, service de chirurgie, autre).

**Tableau N° XVI : Résultats des différentes études selon la population étudiée**

	<b>Population étudiée</b>	<b>DD négatifs</b>
<b>Siman et al, [40]</b>	103 patients hospitalisés 22 externes	11 (10%) 7 (31,8%)
<b>Miron et al, [52]</b>	114 patients hospitalisés	5 (7%)
<b>Raimondi et al, [41]</b>	255 patients hospitalisés	56 (22%)
<b>Notre série</b>	62 patients hospitalisés 38 externes	14 (22%) 8 (20%)

Chez la population ambulatoire dans notre étude, 8 cas avaient un dosage des DD négatifs soit (20%). Ce chiffre était plus bas que celui retrouvé par Siman et al.(31,8%).

Dans la population hospitalière, le dosage DD négatifs était chez 22%. Ce dernier concorde avec celui annoncé par Raimondi et al., il était plus élevé que celui rapporté par Miron et al.

Dans la présente étude, 78 cas (78%) étaient positifs alors que juste 22 cas (22%) étaient négatifs. Le nombre important des D-dimères positifs rencontré au cours de ce travail s'explique d'abord par le nombre élevé de patient hospitalisé inclus mais aussi par la prédominance des sujets âgés. Les études menées dans ce sens ont constaté que chez des patients hospitalisés et les sujets âgés, le taux des D-dimères est supérieur à la valeur seuil (>500ng/ml) [40, 48, 53].

Le pourcentage d'exclusion des D-dimères est affecté par la médiocre spécificité du test, les D-dimères augmentant fréquemment en dehors d'une MTEV [54]. Il peut s'agir d'états pathologiques (cancers évolutifs, inflammation, coagulation intravasculaire disséminée, hématomes, maladies infectieuses sévères, traumatismes violents), thérapeutiques (chirurgies récentes) ou physiologiques (efforts physiques, grossesse, âge). Ceci explique le moindre intérêt du test pour les patients hospitalisés.

Nous retrouvons également la montée progressive du taux de D-dimères avec l'âge. Cette élévation est habituelle au cours de la vie [55, 56] mais elle est amplifiée par les conditions co morbides fréquemment rencontrées chez les sujets âgés [48-53].

Nous avons trouvé 2 tests des D-dimères négatifs sur 30 réalisés chez nos patients de plus de 70 ans, soit un taux d'exclusion de 7% alors qu'il est de plus de 17 % pour les 23 patients ayant moins de 70 ans. Une étude rétrospective [57] a trouvé également 8 cas de dosage des D-dimères négatifs sur 49 tests réalisés chez les patients de plus de 80 ans, soit un taux d'exclusion de 16,3 % alors qu'il est de plus de 35 % pour les 70 patients ayant moins de 80 ans et atteignant même un chiffre supérieur à 50 % pour les patients de moins de 70 ans. Ils ont trouvé que l'utilité du test dépend de l'âge de la population à laquelle il est appliqué. Son rendement est de plus en plus faible au fur et à mesure du vieillissement. Dans le même sens, une autre étude a également montré que la mesure des taux de D-dimères a permis d'exclure l'embolie pulmonaire chez près de 60% des patients de moins de 40 ans, mais moins de 20% chez le groupe de patient compris entre 70-79 ans et seulement 5% de ceux âgés de plus de 80 ans [58].

A la lumière de ces résultats, il apparaît que lorsqu'on s'adresse à une population gériatrique, la sensibilité du test n'est pas modifiée par l'âge, seule sa spécificité est affectée, le rendant moins intéressant en raison de la proportion croissante de faux positifs.

Le tableau suivant résume le pourcentage d'exclusion de la MTEV dans la population générale en fonction des tranches d'âge dans différentes études.

**Tableau N° XVII : Pourcentage des DD négatifs en fonction des tranches d'âge des différentes séries**

	<b>Nb patient</b>	<b>Age</b>	<b>DD négatifs (%)</b>
<b>L Petitot et al [57]</b>	119	<60	55%
		61-70	50%
		>70	22.50%
<b>Righini M., [58]</b>	922	<60	49%
		60-69	26%
		>70	17%
<b>Notre série</b>	100	<60	30%
		60-69	17.4%
		>70	7%

D'après ce tableau, Nous avons constaté que le nombre de personnes ayant des D dimères négatifs décroît avec l'âge dans toutes les séries.

La répartition entre sexes est à peu près équivalente (sexe masculin 53% contre 47% des femmes) dans la présente étude.

Parmi les patients de sexe masculin ayant bénéficié d'un dosage de D-dimères, 77% d'entre eux étaient positifs, alors que le dosage chez les patientes s'est révélé positif dans 80%.

Donc d'après nos résultats quel que soit le sexe, les résultats du dosage des D-dimères étaient pareils.

Dans la littérature aucune étude ne s'est intéressée à l'impact du sexe sur les résultats des D-dimères.

## IV. Apport des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse

Le diagnostic clinique des MTEV est particulièrement difficile du fait de la faible sensibilité et spécificité des manifestations cliniques. En ce qui concerne la TVP des membres inférieurs, la méthode de référence est la phlébographie, cet examen est invasif et comporte un risque de morbidité et de mortalité. L'écho-doppler veineux a une sensibilité et une spécificité excellente pour le diagnostic des TVP ilio-fémorales, mais sa sensibilité est moins bonne dans les TVP surales. De plus, L'écho-doppler est ((manipulateur-dépendant)). Pour le diagnostic d'EP, la méthode de référence est l'angiographie, cet examen invasif présente les mêmes inconvénients que la phlébographie. Les méthodes non invasives sont la scintigraphie pulmonaire et la scanographie hélicoïdale (qui est en cours de validation). Le résultat de la scintigraphie de ventilation/perfusion est dans la majorité des cas (50 à 70 %) de probabilité intermédiaire qui ne permet pas d'exclure une EP. La scanographie hélicoïdale ou spirale est fiable pour l'EP proximale mais pour les embolies plus périphériques, les valeurs de sensibilité et spécificité sont plus faibles. Ces examens ne sont pas toujours accessibles facilement pour tous les établissements de soins, il nécessite une infrastructure importante en terme de matériel et de personnel. Toutes ses contraintes ont conduit au développement de marqueurs biologiques des accidents thromboemboliques veineux. Parmi les marqueurs candidats, seuls les D-dimères ont été retenus [54].

En effet, le dosage des D-dimères plasmatiques réalisé par de nouvelles techniques rapides, unitaires, automatisées et quantitatives, s'est imposé en pratique quotidienne. A l'aide de ces nouveaux tests aux performances identiques (sensibilité et valeur prédictive négative proche de 100 %) comparable au test de référence l'ELISA classique totalement inadaptée aux dosages en urgence 24 heures sur 24 [57].

Au cours de notre travail le dosage des D-dimères a permis d'exclure le diagnostic suspecté chez 22 malades ayant des résultats de dosage négatifs. Les patients qui ont présenté

un taux de D-dimères élevé ont bénéficié presque tous d'examens complémentaires appropriés afin d'affirmer le diagnostic de TVP ou EP, cela montre la faible spécificité et la faible valeur prédictive positive du test et donc un taux élevé de D-dimères ne saurait être interprété comme synonyme de la présence d'une maladie thromboembolique, ce qui implique l'intégration de ce test dans un arbre décisionnel.

Bounameaux a compilé les résultats des différentes études portant sur le dosage des D-dimères chez des patients suspects de TVP ou d'EP publiés dans la littérature [59]. Il a montré, pour la TVP, que le dosage par les techniques Elisa (classique et unitaire en cônes) présente une sensibilité supérieure à 95 %. La VPN est également supérieure à 95 %. Dans un contexte de suspicion clinique d'EP, des sensibilités et des VPN de plus de 95 % sont également rapportés par l'auteur qui signale néanmoins que sur la base des travaux publiés, la sensibilité des tests est plus élevée en cas de suspicion d'EP qu'en cas de suspicion de TVP. L'explication apportée serait une quantité plus grande de fibrine formée et dégradée. Les effectifs limités des études entraînent des intervalles de confiance assez étendus en terme de sensibilité ce qui impose la prudence.

Bounameaux rapporte [60] également que sur l'ensemble des patients étudiés dans les publications et qui sont suspects cliniquement, seuls 23,6 % à 45,9 % souffrent réellement d'une thrombose veineuse. Le faible pourcentage d'événements renforce encore l'intérêt du dosage des D-dimères car c'est un test non invasif, simple, rapide et sensible qui pourrait être réalisé en première intention pour réaliser un dépistage des patients ambulatoires suspects. En ce qui concerne les TVP, le test prescrit en première intention permettrait de réduire l'utilisation de l'échographie qui ne serait utilisée que pour les patients ayant un dosage de D-dimères supérieur au seuil [60]. Pour l'EP, Perrier [47] rapporte que pour les 308 patients suspects de son étude, si le test avait été prescrit en première intention, il aurait permis d'exclure la thrombose chez 33 % d'entre-eux. L'intégration du dosage des D-dimères, en tant qu'étape de dépistage, dans la stratégie diagnostique de la MTEV a été proposée chez le patient ambulatoire cause connue d'élévation des D-dimères par Bounameaux [60] et Perrier [61]. En excluant une

proportion substantielle de patients ambulatoires suspects de MTEV, le dosage des D-dimères dont le prix est modeste, réduirait le recours à des explorations inutiles ou coûteuses [62].

La valeur du dosage des D-dimères dans l'évaluation de la maladie thromboembolique réside dans sa haute valeur prédictive négative et sa haute sensibilité, qui permettent d'éviter des tests coûteux ou invasifs pour l'EP, comme la scintigraphie pulmonaire par ventilation-perfusion et l'angiographie avec des résultats de test D-dimères négatifs [63, 64].

## **V. Sensibilité, spécificité ainsi que la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative des D-dimères**

Il est maintenant bien établi que ce dosage prend toute sa signification dans la suspicion d'un état pré-thrombotique et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse [65].

La majorité des études publiées quant à l'utilisation des DD ont été limitées pour la plupart à des patients présélectionnés issus des services d'urgence (externes) pour lesquels la prévalence de la MTEV est la plus faible et la valeur prédictive négative (VPN) la plus élevée [47, 26]. Pour ces patients ambulatoires, la prescription des DD est donc une demande très ciblée qui rentre dans un protocole bien établi de prise en charge des EP ou TV. La restriction de l'utilisation des DD aux seuls « outpatients » est discutable en pratique clinique. L'alitement, et donc l'hospitalisation, est un facteur de risque de MTE. L'incidence de la TVP et l'EP augmente en effet avec la présence de facteurs de risque de la MTE, ce qui explique sa forte prévalence en milieu hospitalier (chez les « inpatients ») [67]. Malheureusement, le rendement de l'utilisation des DD dans la population hospitalisée est classiquement médiocre, permettant d'exclure la MTEV dans moins de 10% des cas contre 30% pour les patients ambulatoires [67].

Le taux élevé de faux-positifs observé dans la population hospitalière 58.06% vs 10.52% chez la population ambulatoire noté pour le test des D-dimères ne peut que contribuer à augmenter le nombre de patients évalués pour la MTEV, entraînant une augmentation de la morbidité et des coûts des tests cliniques [68].

Dans une population de 204 patients ambulatoires suspects d'EP, ils ont bénéficié d'un dosage des DD par le test au latex quantitatif, 56 (26%) ont un dosage de DD négatif : sensibilité du test pour une incidence de la maladie de 42.6% atteint 99% avec une VPN de 98%. La spécificité du test dans cette population de patients ambulatoires est de 47% [69]. Dans le même contexte, une autre série [42] menée sur 1141 patients ambulatoires présélectionnés suspects d'EP. Le dosage des DD a été effectué par STA-Liatest D-Di. La spécificité du dosage des D-dimères observée dans cette étude (77,2%; IC 95%: 74,4-79,8%) était plus élevée que dans les autres études [70], affirmant la pertinence de ce test dans la population étudiée.

Dans une série [39] portant sur 467 patients consécutifs pour lesquels un test de D-dimères a été réalisé pour l'investigation d'une embolie pulmonaire suspectée. Deux techniques de dosages ont été effectués : un test ELISA (VIDAS D-dimère) et une méthode immunologique (Diagnostica Stago STA Liatest D-di). Dans cette étude, les deux dosages de D-dimères présentaient des valeurs prédictives négatives et des sensibilités élevées dans la population ambulatoire, avec des taux de faux positifs relativement faibles. Ils ont observé également un plus grand nombre de patients avec des tests D-dimères faussement positifs dans le groupe des patients hospitalisés, probablement en raison d'une prévalence accrue de comorbidité chez ces patients. Ce qui suggère que les patients externes sont plus appropriés pour le test de D-dimères pour exclure EP [39].

En effet, chez les patients hospitalisés, la présence de pathologies concomitantes peut fréquemment provoquer une augmentation non spécifique du taux de D dimères. Le dosage très sensible, mais peu spécifique des D-dimères, peut détecter de petites quantités de fibrine qui se forment dans de très nombreuses situations : lors d'inflammations, d'infections, de traumatismes, d'hémorragies, de suites opératoires, mais aussi lors d'un accident vasculaire aigu, d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable, d'une fibrillation auriculaire, d'une phlébite superficielle, d'une pathologie hépatique ou d'une pneumonie.

Des critères de prescription des DD tels que : âge < 80 ans, absence de chirurgie, absence de cancers, délai d'hospitalisation inférieur à 3 jours, permettraient d'augmenter la rentabilité des DD sans restreindre leur utilisation aux seuls patients ambulatoires [71].

Il a été démontré qu'au-delà de 3 jours d'hospitalisation, la spécificité du dosage n'est plus que de 15% [72]. La détermination des D dimères ne présente dès lors que peu d'intérêt comme test d'exclusion de la MTEV en cours d'hospitalisation, la grande majorité des patients ayant des taux de D-dimères > 500 ng/ml. Plusieurs études se sont intéressées à savoir si les D-dimères pouvaient être utilisés chez les patients hospitalisés [52,73]. Toutes ces études ont montré que la sensibilité des D-dimères reste élevée, permettant d'exclure le diagnostic sur la base d'un test négatif. Néanmoins, ici aussi la spécificité chute de façon importante avec des valeurs d'ordre de 7-23 %, entraînant une diminution de l'utilité clinique des D-dimères. Au contraire, la prescription de D-dimères chez les patients hospitalisés peut avoir l'effet paradoxal d'augmenter le recours à des contrôles inutiles d'imagerie.

L'équipe de Grenoble [74] a montré l'utilité des D-dimères en milieu hospitalier à condition de respecter la règle de prescription suivante : dosage des D-dimères uniquement en l'absence de chirurgie de moins de 30 jours, de cancer évolutif et pour les patients de moins de 80 ans. Dans ces conditions, le pouvoir d'exclusion des D-dimères est similaire à celui de la population ambulatoire [75].

Au terme de ces études l'apport des D-dimères dans le diagnostic de thrombophlébite a été démontré chez des malades en ambulatoire, par contre chez des patients hospitalisés, leur intérêt n'apparaît plus, car leur taux est constamment élevé [76].

Dans notre travail le but était de confirmer ces données, et ainsi de préciser le type de population chez lequel le dosage des D-dimères s'est avéré utile et performant.

Après l'analyse des dossiers des patients ayant bénéficié du dosage, 38.46% sont des malades ambulatoires, et le reste sont des malades hospitalisés dans différents services (réanimation, cardiologie, service de chirurgie, autre).

On a remarqué que le nombre de faux positifs était augmenté chez la population hospitalière (36 cas), alors qu'il était de 4 cas pour les patients adressés par les urgences.

Par ailleurs, le nombre élevé des vrais positifs rencontrés chez la population ambulatoire était de 26 cas, vu que ces malades ne présentent pas des facteurs qui peuvent majorer le taux des D-dimères pourvoyeur de faux positifs. Il n'y avait pas de faux négatifs dans les deux populations.

Le tableau suivant résume la spécificité des différentes séries selon la population étudiée.

**Tableau N° XVIII : Spécificité des différentes études selon la population étudiée**

	L.PALUD et al [69]	Pernod et al [42]	Miron M.J [52]	BARRO .C et al [73]	Notre étude
Nombre patients	204 Ambu.	1141 Ambu.	114 Hospit.	157 Hospit	38 ambu 62 Hospit
Spécificité	47%	77%	7%	23%	66.66% 28%

Ambu. : Ambulatoire

Hospit. : Hospitalier

Dans notre étude, la spécificité chez la population ambulatoire était de 66.66%. Cette dernière est plus élevée que celle retrouvée par l'étude de Palud et al [69] et plus basse que celle annoncée par Parnod et al.

Chez la population hospitalière, la spécificité était de 28%. Elle est sensiblement la même que celle rapportée dans l'étude de BARRO .C et al [73].

D'après ces résultats on conclue que le dosage des D-dimères est plus bénéfique et utile chez la population ambulatoire, par contre les patients hospitalisés présentent plusieurs facteurs qui peuvent le rendre inutile.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire est particulièrement difficile chez les personnes âgées du fait des comorbidités associées entrant dans le diagnostic différentiel de l'embolie

pulmonaire et pouvant altérer la sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques. Plusieurs auteurs ont établi que les d-dimères permettent d'exclure une embolie pulmonaire chez 2 patients sur 3 âgés de moins de 60 ans. Pour les patients âgés de plus de 60 ans le test exclut une embolie pulmonaire chez seulement un patient sur 5 [77].

Tardy, dans un collectif de 96 patients de plus de 70 ans et admis au service des urgences pour suspicion d'EP n'obtient que 8,3 % de D-dimères inférieurs au seuil. Perrier dans une étude similaire recense 109 patients de plus de 80 années et la spécificité des D-dimères s'établit à seulement 9 % alors qu'elle s'élève à 72 % pour les 52 patients de moins de 40 ans [78].

Notre étude montre par ailleurs que la sensibilité du dosage D-dimères par Liatest D-dimères est de 100% chez la personne âgée mais que sa spécificité diminue avec l'âge: elle n'atteint plus que 28.57% entre 70 et 79 ans vs 47.36% entre 60 et 69 ans. Seulement 7% des personnes de 70 ans et plus ont des D-dimères négatifs. Ce test n'est alors plus utile, donc peu utilisable. Nous confirmons aussi que c'est à partir de cet âge que le taux moyen de D dimères se positive en l'absence de MTE : à partir de 70 ans en moyenne, les patients n'ayant pas de MTE ont tous de même un taux supérieur à 500ng /ml.

Donc nos résultats rejoignent des études qui ont été publiées dans ce sens. Deux études [39, 40] ont démontré une diminution de la spécificité du test, de 65-70 % chez les moins de 40 ans, à 40 % chez les moins de 65 ans, jusqu'à 5 à 10 % chez les patients âgés de plus de 80 ans [44, 53].

Le seuil de 500 ng/ml permet d'exclure 60% des EP chez les moins de 40 ans mais seulement 5% après 80 ans [58].

Dans une série [46] portant sur 1897 patient afin d'évaluer l'influence de l'âge sur le dosage des d-dimères. Au cours de cette étude, ils ont trouvé que la spécificité du test a diminué avec l'âge. Elle est passée de 70% chez les patients de moins de 40 ans à moins de 5% chez les patients de plus de 80 ans.

## La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique

Dans le même contexte, une autre étude menée sur 812 patients a révélé une spécificité de 17,4% chez les patients de plus de 73,4 ans [79].

La chute de spécificité du test associé à l'âge, entraîne une augmentation du nombre de tests nécessaires pour exclure un diagnostic.

Le tableau résume trois études qui se sont intéressées à l'impact de l'âge sur la spécificité des D-dimères, comme test d'exclusion dans la maladie thromboembolique.

**Tableau N° XIX : Résultats des différentes séries selon l'âge et valeurs statistiques des D-dimères**

	Nb patients	Age	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
<b>HARPER P.L [46]</b>	1897	40-60	100%	64%
		60-80		26%
		>80		5%
<b>SOHNE M., [44]</b>	1029	<40	100%	60%
		70-79		17%
		>80		5%
<b>Righini M [58]</b>	922	<60	100%	40%
		70-79		26%
		>80		5%
<b>Notre étude</b>	100	<60	100%	56.25%
		60-69		47.36%
		>70		28.57%

D'après ce tableau, on remarque une diminution de la spécificité avec l'âge dans les différentes études. Notre étude rejoint les données de la littérature.

Il paraît donc inutile de doser les D-dimères chez les personnes âgées de plus de 70 ans venant aux urgences pour une suspicion de MTE.

Righini et coll. ont pu montrer dans une étude de coût efficacité, que les stratégies utilisant le dosage des D-dimères restent coût-efficace jusqu'à 80 ans [80]. Après 80 ans, les coûts des stratégies avec et sans D-dimères sont assez semblable, néanmoins, les stratégies utilisant les D-dimères ne sont jamais plus coûteuse que les autres [80]. Ces résultats ont 2 lectures possibles : i) on peut avancer que la spécificité du test chez les patients âgés, et donc son utilité clinique, est si limitée que le dosage dans cette catégorie n'est pas indiqué ; ii) ou penser que le dosage de D-dimères n'augmentant pas le coût de la stratégie, son dosage reste indiqué à tout âge, permettant d'éviter des examens complémentaires et leurs effets secondaires possibles dans une population fragile [80, 81].

L'utilité clinique du dosage des D-dimères reste une réalité [26] et que la multiplication des facteurs induisant une élévation des D-dimères chez un même patient, fait tendre l'utilité du test vers zéro.

Cette problématique de l'utilité clinique du dosage des D-dimères chez le patient âgé, a conduit plusieurs auteurs à investiguer de nouveaux seuils de positivité dans cette population. Les premières études ont été décevantes, obtenant une augmentation inacceptable des taux de faux négatifs [82, 83].

Douma et coll. ont montré en 2010 par une étude rétrospective de 4 cohortes prospectives qu'un seuil de positivité des D-dimères adapté à l'âge chez les patients de plus de 50 ans, par l'utilisation d'une règle simple:  $\text{âge} \times 10$ , pouvait augmenter l'utilité clinique du test sans perte en termes de sûreté. Ce nouveau seuil de positivité a permis une augmentation absolue de la proportion de patients de plus de 70 ans dont l'hypothèse d'une EP pouvait être exclue sur la base d'un test négatif et une probabilité clinique pré-test non-forte, de 13 à 17 %, réduisant ainsi le NTT de presque moitié (de 6,7 en utilisant le seuil classique à 3,5 avec le nouveau seuil), ceci sans augmentation significative de taux de faux-négatifs [84, 85].

En 2013 une méta-analyse de 13 cohortes a confirmé une augmentation de la spécificité du test avec le seuil ajusté à l'âge, sans perte significative sur le taux de faux négatifs [86]. Ces

résultats ont été confirmés par une étude multicentrique conduite entre 2010 et 2013 [87]. Ce seuil, D-dimères = âge x 10 au-delà de 50 ans, fait partie de la stratégie diagnostique de l'EP dans les nouvelles recommandations de l'ESC 2014 [88].

La recherche d'un taux de D-dimères doit permettre au coup par coup et en urgence de détecter, avec une sensibilité proche de 100 % et la meilleure spécificité, un état d'hypercoagulabilité prédictif de thromboses. Les dosages disponibles actuellement sont basés sur deux types de méthodes : l'Elisa et les tests au latex (semi-quantitatifs et quantitatifs), chacune présentant des avantages et des inconvénients. Il est donc primordial de choisir le test le mieux approprié à la pathologie suspectée [89]. Toutes les études ont montré une valeur prédictive négative voisine de 95 % avec la technique Elisa classique. La majorité des études cliniques qui ont permis de valider la valeur prédictive négative du dosage des D-dimères ont été réalisées à l'aide de la technique Elisa en microplaques, grâce à son excellente sensibilité. Cette méthode est encore actuellement la méthode de référence mais elle est réservée aux grandes séries et son délai de réponse est trop long. En effet, l'intérêt d'un tel test utilisé en première intention est d'éviter, s'il est négatif des explorations coûteuses, invasives et non dépourvues d'effets secondaires chez des patients symptomatiques en ambulatoire et dans l'urgence.

Il faut donc disposer de techniques aussi sensibles que l'Elisa classique mais permettant de répondre rapidement et au coup par coup. De nouveaux tests ont donc été mis au point qui répondent de mieux en mieux à ces exigences. La première c'est la technique immunoturbidimétrique (LIATEST D-DI) qui permet un dosage quantitatif des D-Dimères.

Le LIATEST D-Di est la méthode utilisée à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. La valeur normale du taux de D-Dimères selon cette méthode est inférieure à 500 ng/ml. La sensibilité de cette méthode est comparable à celle de la méthode ELISA [90].

L'immuno-turbidimétrie utilisée dans l'étude de notre série est une méthode de dosage automatisée, à lecture observateur indépendante ayant fait l'objet d'études cliniques permettant d'obtenir une sensibilité (90-100%) et spécificité (30-50%) presque équivalente à

celle des tests basés sur ELISA en ce qui concerne sa sécurité et sa fiabilité [91,92,93], mais son principal avantage est son temps d'exécution rapide, ce qui rend le dosage des D-dimères par cette technique très attractif pour une utilisation en salle d'urgence.

Au cours de notre étude le but était d'évaluer la performance statistique des D dimères par la technique immunoturbidimétrique, et la comparer à d'autres études menées.

Une étude [42] a été effectuée en 2017 chez 1141 patients externes présélectionnés suspects d'embolie pulmonaire et qui ont bénéficié un test DD. Cette étude ayant comme objectif l'évaluation de la performance du test (STA-Liatest D-Di). Cette dernière a dépassé les exigences du guide CLSI / FDA, avec une sensibilité de 97,6% (intervalle de confiance 95%: 91,7-99,7%) et une valeur prédictive négative de 99,7% (intervalle de confiance 95%: 99,0-100%). Les résultats de cette étude ont été comparés avec les recommandations du CLSI [7] (sensibilité:  $\geq 97\%$  avec une limite inférieure de 95% CI:  $\geq 90\%$ , NPV:  $\geq 98\%$  avec une limite inférieure de 95%:  $\geq 95\%$ ) et les exigences de la FDA (sensibilité:  $\geq 95\%$  avec une limite inférieure de 95% IC:  $\geq 90\%$ , VPN:  $\geq 97\%$  avec une limite inférieure de 95% IC:  $\geq 95\%$ ). La performance du test STA-Liatest D-Di était conforme aux recommandations du CLSI et de la FDA, avec une sensibilité de 97,6% (IC 95%: limite inférieure: 91,7%) et une VPN de 99,7% (IC 95%).

La spécificité du dosage des D-dimères observée dans cette étude (77,2%; IC 95%: 74,4-79,8%) était plus élevée que dans les autres études [70], affirmant la pertinence de ce test dans la population étudiée. En effet, la spécificité du test est plus faible chez les patients âgés, les patients cancéreux, les patients avec antécédents de TEV et chez les femmes enceintes et post-partum indiquant l'utilisation limitée des dosages de D-dimères chez ces patients [71].

Cette étude rejoint la nôtre. La sensibilité et la VPN de notre étude étaient à 100%, la spécificité et VPP chez la population ambulatoire étaient respectivement à 66,6% et 86,6%.

Une étude rétrospective menée par Shöne et coll, sur une période de 2 ans visant des patients consultants aux urgences pour des signes évocateurs d'embolie pulmonaire, le nombre de patients inclus dans cette étude était 538 ayant tous bénéficié d'un dosage de D-dimères

par méthode immunoturbidimétrique, la sensibilité était à 100% avec une VPN de 100%, mais le test a eu une faible spécificité de 32% [44].

L'étude menée par l'équipe de L.Arrivé et L.Monnier-cholley au sein de l'hôpital de Saint-Antoine de Paris, sur 854 patients dans une période de 14 mois, pour évaluer l'importance de l'association du dosage des D-dimères et d'une probabilité clinique pour le diagnostic de thrombose veineuse des membres inférieurs. Dans ce cadre plusieurs techniques de dosage ont été utilisées : le test latex classique (Accuclot D-dimères) et deux tests immunoturbidimétrique (Sta-Liatest D-dimères, Turbiquant D-dimères) et un test ELISA rapide (Vidas D-dimères). La sensibilité et la VPN les plus élevées étaient celle de la technique immunoturbidimétrique (Sta-Liatest D-dimères) avec des valeurs respectivement de 97.0% et 97.5%. Par contre la spécificité et la VPP étaient médiocres d'ordre de 36.5% et 32.0% [45].

W. Ghanima et al ont mené une étude prospective incluant 432 patients, ayant comme objectif d'évaluer la performance de STA-Liatest D-Di chez des patients externes suspects d'PE. Le dosage d-dimère a été effectué en tant que premier test dans la stratégie diagnostique de la MTE. Aucun autre examen radiologique n'a été réalisé chez des patients ayant un d-dimère inférieur à la valeur seuil avec une CP faible / intermédiaire. Tous les patients ont été suivis pendant 3 mois pour évaluer le risque thromboembolique. L'EP a été diagnostiquée chez 102 (23%) patients. le test présentait une sensibilité très élevée (100%) et une spécificité (36%). Il excluait PE en toute sécurité chez 120 patients (28%). STA-Liatest est un test fiable et efficace qui permet d'exclure en toute sécurité l'EP chez les patients externes avec une performance comparable au test ELISA [94].

Une étude prospective réalisée par Bosson et al. en 2005, portant sur 1528 patients externes ou hospitalisés présentant un tableau clinique suspectant d'EP avec une probabilité clinique faible/intermédiaire ou élevée, âgés <80 ans sans chirurgie ni cancer actif, afin d'évaluer si les niveaux des DD quantitatifs positifs pourraient être intégrés pour une population sélectionnée dans une stratégie définie pour diagnostiquer avec précision l'embolie

pulmonaire (EP). 923 patients (60,4%) ont bénéficié d'un dosage de D-dimères par la technique immunoturbidimétrique (Liatest D-dimères test) avec un seuil de 0,5 mg L (-1). Le dosage des DD a été effectué chez 70,5% des patients ambulatoires et 55,7% des patients hospitalisés. Le diagnostic d'EP étant finalement posé chez 115 (12,5%) patients. la sensibilité de ce test était de 97,4%, mais sa spécificité n'était que de 56,7% [95].

Dans une vaste méta-analyse [23], Di Nisio et al. ont calculé les performances diagnostiques de plusieurs tests de DD, basées sur 113 études individuelles. Dans l'ensemble, La sensibilité la plus élevée étaient celle de la technique immunoturbidimétrique (Sta-Liatest D-dimères), l'ELFA, l'ELISA micro-plaque avec des valeurs respectivement de 95%, 97% et 95% mais une spécificité plus faible, ce qui entraîne une exclusion plus confiante de la maladie au détriment d'un besoin potentiellement accru d'imagerie supplémentaire [23]. Les tests d'hémagglutination ont montré une sensibilité plus faible (environ 85% contre 95% ou plus pour les tests ELISA, ELFA et latex quantitatif) mais sont plus spécifiques (environ 70% contre environ 50% pour les tests haute sensibilité), ce qui permet d'exclure en toute sécurité la TEV dans les populations avec une faible incidence de la maladie. Stein et al en 2004 avaient publié des résultats similaires dans une méta-analyse de 78 études de dosages DD utilisées pour le diagnostic de TVP ou EP [96].

Van der Graaf a évalué 13 différents essais de dosage des d-dimères chez 99 patients externes avec une suspicion clinique de TVP. 50% des patients ont eu une TVP, une prévalence beaucoup plus élevée que la plupart des études ambulatoires. Seulement 2 tests des d-dimères (le VIDAS DD et le dosage immunoturbidométrique automatisé) ont atteint une sensibilité et VPN de 100%. L'auteur a noté qu'une VPN d'au moins 98% est nécessaire pour exclure en toute sécurité les TVP en ambulatoire [97].

Une étude prospective réalisée par une équipe française, Pierre T. et Claire L. en 2004 sur une période de 3 mois incluant 220 patients avec un tableau clinique d'embolie pulmonaire, ont tous bénéficié d'un dosage de D-dimères par deux techniques, une basé sur ELISA rapide

## La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique

(test Vidas D-dimère), et l'autre sur la technique immunoturbidimétrique (Liatest D-dimères test), afin d'évaluer ces deux test rapide par rapport à l'ELISA classique, la méthode de référence. La sensibilité et la valeur prédictive négative au cours de ce travail étaient identiques pour les deux tests à 100%, le test Liatest a eu une meilleure spécificité et VPP par rapport au test de Vidas [98].

Comme diverses études l'ont démontré, les DD ne sont pas spécifiques de la MTE et on retrouve des concentrations élevées des DD dans différentes situations physiologiques et pathologiques. Il n'est donc pas surprenant de retrouver la spécificité et VPP basses pour notre technique de dosage immunoturbidimétrique. Du fait des faibles spécificités et VPP, les patients devront subir des examens complémentaires pour exclure MTE. Le résultat doit être confirmé par l'imagerie.

Le tableau suivant représente 3 études menant chez des patients consultant pour des symptômes orientant vers une TVP ou EP, ayant bénéficié d'un dosage des D-dimères par la technique immunoturbidimétrique ou LIATEST d-d.

**Tableau N° XX : Résultats des différentes séries selon la technique immunoturbidimétrique**

	<b>Pierre et Claire L, 2004 [98]</b>	<b>Shone et Coll., 2005 [44]</b>	<b>Pernod et al, 2017 [42]</b>	<b>Notre série</b>
<b>Nb patients</b>	222	538	1141	100
<b>Période</b>	3 mois	3 ans	3 ans	2 ans
<b>Sensibilité</b>	100%	100%	97.6% IC (91.5-99.7%)	100%
<b>VPN</b>	100%	100%	99.7% IC (99-100%)	100%

Notre technique de dosage STA LIAT test avait une sensibilité et une VPN de 100%. Ces mêmes valeurs ont été retrouvées dans les 3 études. Notre étude rejoint les données de la littérature.

Nos résultats ont également objectivé que le dosage des D-dimères permet de limiter l'utilisation d'une imagerie complémentaire dans un but diagnostique (27.27% d'imagerie dans le groupe D-dimères négatifs vs 84.6% dans le groupe D-dimères positifs). L'étude de Wells et coll. avait aussi observé cette diminution de prescription [99, 100]. L'intérêt se situe à plusieurs niveaux : économique surtout dans la période actuelle de limitation des frais de santé, organisationnel en particulier en médecine de ville où l'obtention d'un rendez-vous d'échographie doppler dans le cadre de l'urgence n'est pas toujours simple surtout le week-end et en particulier aussi dans les services d'urgences où le gain de temps est un élément indispensable dans la fluidité de prise en charge des patients.

Au total, dans ces études cliniques, la sensibilité et la valeur prédictive négative du dosage des DD varient selon le test utilisé, mais sont excellentes avec les tests les plus performants (Technique immunoturbidimétrique : Liatest D-d, et technique ELISA rapide : Vidas D-d). Ce qui a donné une valeur indéniable au dosage des DD dans la prise en charge diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. La mise en évidence d'une concentration faible de DD (en général moins de 500 ng/ml, à moduler en fonction du test utilisé) permet d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse dans la grande majorité des cas. Cependant, une concentration faible de DD ou plutôt un test négatif ne permet pas à lui-seul d'éliminer à coup sûr une embolie pulmonaire, même avec les tests les plus performants, sauf peut-être si la probabilité clinique MTE est faible. La plupart des auteurs préfèrent actuellement confronter les résultats de ce dosage aux données cliniques et aux résultats d'un ou de plusieurs tests non invasifs comme l'échographie veineuse des membres inférieurs ou la scintigraphie pulmonaire avant d'éliminer avec certitude le diagnostic d'embolie pulmonaire. D'où la nécessité d'intégrer le dosage de D-dimères dans une approche diagnostique. Bien que le dosage des DD comme test diagnostique de l'embolie pulmonaire ait une excellente sensibilité, l'ensemble des études cliniques démontre que sa spécificité reste médiocre et ce, quel que soit le test utilisé, aux seuils de positivité du test retenu pour optimiser la sensibilité (en général 500 ng/ml). La mise en évidence d'une concentration élevée

de DD dans le sang ou le sérum ne peut permettre de poser un diagnostic d'embolie pulmonaire ni même de thrombose veineuse profonde [100, 101, 102, 103], ce qui s'explique par le fait que les taux de D dimères augmentent dans de nombreux états physiologiques (grossesse, vieillissement) [104] ou pathologiques (infections, néoplasies, etc.) [105], où le système de coagulation est actif.

## **Recommandations**

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

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

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

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

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

# *CONCLUSION*



La maladie thromboembolique veineuse est une entité qui comprend la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Ces deux pathologies sont fréquentes puisqu'on dénombre 1,8 cas pour 1000 personnes et par an, soit plus de 100 000 cas par an en France. Elles sont étroitement liées, la moitié des thromboses veineuses profonde se compliquant d'une embolie pulmonaire tandis que 70 à 90% de ces dernières proviennent d'une thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. Les signes clinique sont à la fois peu sensible et peu spécifiques, ne permettant ni d'affirmer ni d'exclure formellement l'un de ces diagnostic, d'où la nécessité d'avoir recours à des examens complémentaire qui sont pour la plupart des examens d'imagerie.

De nombreux organigrammes ont été décrits de manière empirique ces dernières années afin d'établir la conduite à tenir face à une suspicion de phlébite ou d'embolie pulmonaire. L'écho-doppler veineux est actuellement l'examen de première intention en cas de suspicion de thrombose veineuse, la recherche d'une embolie pulmonaire fait appel à la scintigraphie pulmonaire ou à l'angiographie pulmonaire ou à l'angioscanner spiralé, l'angiographie pulmonaire étant réalisée en dernier recours dans moins de 10% des cas. Les algorithmes plus récent incluent le dosage des D-dimères qui sont un produit de dégradation spécifique de la fibrine augmentent en cas de thrombose. Différentes technique de dosage sont employées mais seule la méthode ELISA qui constitue la méthode de référence est validée et permet d'exclure un diagnostic de phlébite ou d'embolie pulmonaire en cas de normalité. En revanche sa spécificité reste insuffisante pour lui permettre d'affirmer l'un de ces diagnostics an cas d'augmentation.

Parmi les méthodes de dosage rapide mise sur le marché, seuls le LIATEST D-DI, qui consiste à doser les D-dimères par méthode immunoturbidimétrie, et la méthode VIDAS D-Dimer ont montré des résultats comparables à ceux de la méthode ELISA.

C'est donc lorsqu'ils sont intégrés dans une démarche diagnostique complète et à un niveau variable en fonction de la probabilité clinique que les D-Dimères ont démontré leur plus

## **La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique**

grande utilité. Ils ne doivent en aucun cas constituer l'élément central du diagnostic, en particulier dans un service d'urgence où seule une minorité de patients pourra se limiter à leur dosage et à leur normalité pour éliminer le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse. Une façon simple de réduire leur prescription pourrait être : fixer une limite d'âge, absence d'acte opératoire datant moins de 30 jours, sont tous des facteurs de majoration de taux D-dimères.

# *ANNEXES*





---

**La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique**

---

**Terrain :**

	Oui	Non
Grossesse		
Hémorragie		
Anticoagulants		
Hématome		
Etat inflammatoire		
Contraception orale		
Cancer / hémopathie		
Notion de traumatisme		
Angor instable / infarctus		
Arythmie complète		
Pneumopathie		
Postopératoire		
Antécédent de maladie thromboembolique		
Notion d'alitement		

**Résultats biologique :**

D-Dimères

TP

TCA

**Examens complémentaire:**

Radiographie du thorax :

**La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique**

---

Echo-doppler veineux :

Scintigraphie pulmonaire :

Angioscanner thoracique :

Angiographie pulmonaire :

**Diagnostic final :**

TVP:

EP :

Autre:

*RESUMES*



## **Résumé**

Nous présentons le bilan d'une étude rétrospective des demandes de d-dimères à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 2 ans. Les malades retenus présentaient une symptomatologie orientant vers une maladie thromboembolique ou chez des patients à risque (opérés).

Toutes les demandes ont été réalisées par la méthode immunoturbidimétrique sur les appareils de la ligne STA. La recherche était positive dans 78% des cas. La sensibilité et la valeur prédictive négative étaient de 100%. La spécificité chez la population ambulatoire était de 66.66% vs 28% chez la population hospitalière. Au cours de cette étude, on a noté une diminution de la spécificité du test avec l'âge. Elle est passée de 56.25% chez les patients de moins de 60 ans à moins 28% chez les plus de 70 ans.

Les services demandeurs étaient principalement les urgences et la réanimation. Les signes d'appel étaient souvent des signes cliniques faisant suspecter une thrombose veineuse profonde (56% des cas).

Dans ce travail les auteurs montrent l'intérêt de l'utilisation de ces tests rapides à grande échelle afin d'épargner aux patients le recours à des examens invasifs.

## **Abstract**

We present the assessment of a retrospective study of demandable for D-dimers at at the military hospital Avicenna of Marrakech over a period of two years. The selected patients present symptoms orientate to activation of coagulation or risky patients (operated).

All the demands were made by the immunoturbidimetric method using STA apparatus. The result was positive in 78% of cases. Sensitivity and negative predictive value were 100%. Specificity in the outpatient was 66.66% vs 28% in the hospital population. In this study, a decrease of the specificity of the test with age was observed. It has decreased from 56.25% in patients under 60 to less than 28% in those over 70 years.

The demands services were mainly emergencies and resuscitation. The call signs were often suspected by clinical of deep vein thrombosis (in 56% of cases).

In this study, the authors demonstrate the importance of the use of these rapid tests on a large scale in order to spare the patients the recourse to invasive examinations.

## ملخص

نقدم نتائج دراسة استرجاعية لطلبات ديدمير بالمستشفى العسكري ابن سينا في مراكش على مدى سنتين. المرضى الذين تم استقبالهم كانوا يعانون من احدى الأعراض التي تؤدي إلى مرض الانسداد التجلطي أو من هم معرضون للخطر الاصابة به.

تم إجراء جميع الطلبات عبر طريقة قياس العكر المناعي على أجهزة STA. وكان البحث إيجابيًا في 78% من الحالات. كانت الحساسية والقيمة التنبؤية السلبية 100%. كانت خصوصية عند المرضى الخارجيين 66.66% مقابل 28% عند المرضى الداخليين. في هذه الدراسة, كان هناك انخفاض في خصوصية مع التقدم في السن اذ انخفضت من 56.25% عند المرضى دون سن 60 إلى أقل من 28% عند الأكثر من 70 عاما.

كانت خدمات الطلب في الأساس حالات طوارئ وإنعاش. وغالبا ما كانت علامات النداء علامات سريرية توحى بتجلط الأوردة العميقة (56% من الحالات). ومن خلال هذا البحث ، اظهر الباحثون اهتمامًا باستخدام هذه الاختبارات السريعة على نطاق واسع من أجل تجنيب المرضى اللجوء إلى الفحوصات المستعصية.

# *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Rowbotham B.J., Carroll P., Whitaker A.N., Bunce I.H., Cobcroft R.G., Elms M.J. et al.**  
Measurement of cross linked fibrin derivatives – use in the diagnosis of venous thrombosis.  
*ThrombHaemost 1987 Feb 3 ; 57(1) : 59–61.*
2. **Bounameaux H., Schneider P.A., Reber G., de Moerloose P., Krahenbuhl B.**  
Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis.  
*Am J Clin Pathol 1989 Jan ; 91(1) : 82–5.*
3. **Bounameaux H., Slosman D., de Moerloose P., Reber G.**  
Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism.  
*Lancet 1988 Sep 10 ; 2(8611) : 628–9.*
4. **Bounameaux H., Cirafici P., de Moerloose P., Schneider P.A., Slosman D., Reber G. et al.**  
Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism.  
*Lancet 1991 Jan 26 ; 337(8735) : 196–200.*
5. **Giuseppe Lippi , Laura Bonfanti , Carlotta Saccenti , Gianfranco Cervellin**  
Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency  
department *European Journal of Internal Medicine 25 (2014) 45–48*
6. **Daniel J. Brotman, Jodi B. Segal, Jayesh T. Jani, Brent G. Petty, Thomas S. Kickler.**  
Limitations of D-dimer Testing in Unselected Inpatients with Suspected Venous  
Thromboembolism.  
*Am J Med. 2003;114:276–282.*
7. **Hématologie et transfusion. Abrégés,**  
*ed. J. Bernard. 2001, Paris: Masson. 1 vol. (XII–388 p.).*
8. **Samama, M.M. and F. Mauriat.**  
Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements ; comité de coordination  
Hôtel-Dieu, MM. Samama ... [et al.] ;  
*coordinatrice de l'édition, Françoise Mauriat. 2009.*
9. **de Revel, T. and K. Doghmi,**  
Physiologie de l'hémostase.  
*EMC – Dentisterie, 2004. 1(1): p. 71–81.*

- 10. Mele, C.,**  
Traitement des CIVD compensées du chien : comparaison des modifications biologiques entraînées par l'emploi d'héparine ou d'un placebo, in Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse –  
*ENVT. 2001, Université Paul Sabatier – Toulouse III. p. 78.*
- 11. Furie, B. and B.C. Furie,**  
Thrombus formation in a living mouse.  
*PathophysiolHaemostThromb, 2006. 35(1-2): p. 1-4.*
- 12. Hoffman, R.**  
Hematology basic principles and practice. 2013.
- 13. Hoffbrand, A.V., P.A.H. Moss, and J.E. Pettit,**  
*Essential haematology. 2011, Malden, Mass.: Wiley-Blackwell.*
- 14. Medcalf, R.L., Fibrinolysis,**  
inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. J  
*ThrombHaemost, 2007. 5 Suppl 1: p. 132-42.*
- 15. Mehta, A.B. and A.V. Hoffbrand,**  
*Hématologie. 2003, Paris: De Boeck.*
- 16. Nougier, C. and A. Marijon,**  
Caractéristiques immuno-analytiques des D-dimères. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée,  
*2012. 27(2): p. 83-88.*
- 17. Fourrier, F.,**  
Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation.  
*Réanimation, 2002. 11(5): p. 341-348.*
- 18. Cadroy Y, Pierrejean D, Fontan B, Sie I', Boneu B.**  
Influence of aging on the activity of the hemostatic system: prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years.  
*NowRev Fr Hkmatol 1992;34: 43-46*

- 19. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal**  
D-dimer in normal and complicated pregnancies.  
*ObstetGynecol 1993 ; 81 : 235-238*
- 20. Raimondi P ,Bangard O, de Moerloose P , Reber G, WaldvagelF,Bounameaux H.**  
D dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication of the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism.  
*ThrombRes 1993 ; 69, 125-30*
- 21. Reber G, Boehlen F.**  
D-dimères dam la pratique quotidienne.  
*Feuillets de biologie, Vol. XXXVIII 1997; 8 :218*
- 22. Bick RL.**  
Disseminated intravascular coagulation : objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeuticresponse.  
*Clin ApplThrombosis/Hemostariz 1995 ; 1 : 3-23*
- 23. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W., Buller H.R., Zwinderman A.H., Bossuyt P.M.**  
Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: asystematic review.  
*J ThrombHaemost 2007 Feb ; 5(2) : 296-304.*
- 24. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H.**  
D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later.  
*J ThrombHaemost 2008 Jul ; 6(7) : 1059-71.*
- 25. Bounameaux H.**  
Contemporary management of pulmonary embolism: the answers to ten questions.  
*J Intern Med 2010 Sep ; 268(3) : 218-31.*
- 26. Perrier A.**  
D-dimer for suspected pulmonary embolism: whom should we test?  
*Chest 2004 Mar ; 125(3) : 807-9.*

- 27. Durieux P., Dhote R., Meyniard O., Spaulding C., Luchon L., Toulon P.**  
D-dimer testing as the initial test for suspected pulmonary embolism. Appropriateness of prescription and physician compliance to guidelines.  
*ThrombRes 2001 Feb 15 ; 101(4) : 261-6.*
- 28. Boneu, B., Cazenave, J.P.**  
Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose.  
*Boehringer Ingelheim, Reims. 2ième édition, 1997, 281 pages.*
- 29. Prater, M.R.Acquired coagulopathy II : liverdisease In : Feldman, B.F., Zinkl, J.G., Jain, N.C.Veterinary Hematology Lippincott Williams an30. Caliezi C, Reber G, Lammle B, de MP, Wullemin WA.**  
Agreement of D-dimer results measured by a rapid ELISA (VIDAS) before and after storage during 24h or transportation of the original whole bloodsamples.  
*ThrombHaemost. 2000;83(1):177-8.*
- 30. Thamm, D.H., Helfand, S.C**  
Acquired coagulopathy III: Neoplasia In : FELDMAN, B.F., ZINKL, J.G., JAIN, N.C.Veterinary Hematology Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore,  
*5ème édition, 2000, 565-570*
- 31. Geersing G.J., Janssen K.J., Oudega R., Bax L., Hoes A.W., Reitsma J.B. et al.**  
Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis.  
*BMJ 2009 ; 339 : b2990.*
- 32. Dempfle C.E., Zips S., Ergul H., Heene D.L.**  
The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group.  
*ThrombHaemost 2001 Apr ; 85(4) : 671-8.*
- 33. Anderson, D.R., Wells, P.S.**  
D-Dimer for the diagnosis of venous thromboembolism Curr.  
*Opin. Hematol., 2000, 7 : 269-301.*

- 34. Johna, S., Cemaj, S., O'callaghan, T., Catalano, R.**  
Effect of tissue injury on D-Dimer levels : a prospective study in trauma patients *Med. Sci. Monit.*, 2001, 8 (1) : 5-8.
- 35. Bounameaux, H.**  
Valeur du D-Dimère dans l'approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse.  
*Sang Thrombose Vaisseaux*, 1992, 4 (4): 255-259.
- 36. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Douketis J, Massicote MP, Hirsh J, Weitz JI, Kearon C, Ginsberg JS.**  
A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis.  
*Circulation* 1995 ; 91 : 2184-7.
- 37. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Panju A, Van Beek EJ, Patel A.**  
Application of a novel rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *ThrombHaemost* 1995 ; 73 : 35-8.
- 38. Turkstra F, Van Beek EJ, TenCate JW, Büller HR.**  
Reliable rapid blood test for the exclusion of venous thromboembolism in symptomatic outpatients. *ThrombHaemost* 1996 ; 76 : 9-11. d Wilkins, Baltimore,  
*5ème édition, 2000, 560-564.*
- 39. John E. Schrecengost,<sup>1</sup> Robin D. LeGallo,<sup>1</sup> James C. Boyd,<sup>1\*</sup> Karel G.M. Moons,<sup>4</sup> Steven L. Gonias,<sup>1,2</sup> C. Edward Rose, Jr.,<sup>3</sup> and David E. Brun<sup>1</sup>**  
Comparison of Diagnostic Accuracies in Outpatients and Hospitalized Patients of D-Dimer Testing for the Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism  
*Clinical Chemistry* 49:9 1483-1490 (2003)
- 40. Suman W. Rathbun, MD, Thomas L. Whitsett, MD, Sara K. Vesely, PhD, and Gary E. Raskob, PhD**  
Clinical Utility of D-dimer in Patients With Suspected Pulmonary Embolism and Non diagnostic Lung Scans or Negative CT Findings  
*\*2004 Mar; 125(3): 851-855.*

- 41. Raimondi P., Bongard O., De Moerloose PH., Reber G., Waldogel F.,**  
D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism.  
*Thromb Res 1999; 69: 125-130.*
- 42. Gilles Pernod, a Haifeng Wu.**  
Validation of STA-Liatest D-Di assay for exclusion of pulmonary embolism according to the latest Clinical and Laboratory Standard Institute/Food and Drug Administration guideline. Results of a multicenter management study  
*2017 Apr; 28(3): 254- 260.*
- 43. Parent F. Pour Le Groupe Essep,**  
Dosage des D-Dimères en cas de suspicion d'embolie pulmonaire : valeur diagnostique dans une étude multicentrique.  
*Revue des Maladies Respiratoires janvier 2005 ; Vol 22 :78.*
- 44. Sohne M., Kamphuisen P. W., Van Mierlo P.**  
Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D- dimer test rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients.  
*Thromb. Haemost 2005; 94: 206-210.*
- 45. Arrive L, Monnier, Serru V, Carrat F, Vassal T, Dahan H et al.**  
Association en pratique clinique du dosage des D-dimères et d'une probabilité clinique pour le diagnostic de thrombose veineuse des membres inférieurs.  
*J Radiol 2002; 83:337-340*
- 46. Harper P.L., Theakston E., Ahmed J., et al.**  
D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly.  
*Internal medecin journal 2007, 37, 607-613.*
- 47. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al.**  
D-Dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients.  
*Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 156 : 492-6.*

48. **Tardy-Poncet B, Viallon A, Lafond P, Page Y, Verret C, Bertrand**  
Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism.  
*Thromb Haemost 1998; 79 : 38- 41*
49. **Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapaa-Dahlqvist S.**  
Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis.  
*J. Rheumatol 2002;29:875-82.*
50. **Wilde JT, Kitchen S, Kinsey S, Greaves M, Preston FE.**  
Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states.  
*Br J Haematol 1989;71:65-70.*
51. **PizzoSV, PasquajJ.**  
The clearance of human fibrinogen fragments D1,D2,D3 and fibrin fragment D1 dimer .  
*BiochimBiophys Acta 1982;718:177-84.*
52. **Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H., de Moerloose P., Slosman D.O., Didier D. et al.**  
Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients.  
*Eur Respir J 1999 Jun ; 13(6) : 1365-70.*
53. **Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al**  
Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism.  
*Am J Med 109:357-61.(2000)*
54. **Siméon, L Petitot**  
Apport actuel des D-dimères dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse,  
*1999 14 : 321-329*
55. **Hager K, Platti D.**  
Fibrin degradation products concentrations (D-dimers) in the course of ageing.  
*Geronto 1995; 41 : 159-165*

- 56. Macdonald D, Marnnien E, Schwartz K, Dimitrov**  
The effects of age on plasma D-Dimer levels. 39th annual meeting of American Society of Hematology,  
*San Diego December 5-9 1997; Abstract n ° 3244*
- 57. L Petitot et al**  
A quelles tranches d'age s'adresse le dosage des D-dimères ?  
*2000 14 : 321-329*
- 58. Righini M, Le Gal G, Perrier A, et al**  
The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies.  
*J Am Geriatr Soc 53:1039-45 (2005)*
- 59. Bounamcaux H.**  
Place des D-dimères dans la démarche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse.  
*Rev MPd Interne 1997 ; 18 (suppl. 6) : 606612*
- 60. Bounameaux H, De Moerloose I', Perrier A, Miton MJ.**  
D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update.  
*Q / Med 1997 ; 90 : 437442*
- 61. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P. Lepage, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H.**  
Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients.  
*Lancet 1999 ; 353 : 190-195 Prandoni P, Lensing AWA,*
- 62. Henrot P, Cannard L, Blum A, Roland J.**  
Stratégie diagnostique actuelle de l'embolie pulmonaire.  
*Rev l'rat 1998 ; 48 : 124-128*
- 63. Anderson DR, Wells PS.**  
D-Dimer for the diagnosis of venous thromboembolism.  
*Curr Opin Hematol 2000;7:296-301*

- 64. 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 Intern Med* 2001;135:98- 107
- 65. Audelan JM. Audelan JM. Audelan JM. Audelan jm.**  
Diagnostic clinique et différentiels des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. Phlébographie  
2000 ; 53 :443-446.
- 66. R Alikhan, F Peters, R Wilmott and A T Cohen.**  
Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review.  
*J. Clin. Pathol.* 2004;57;1254-1257
- 67. Van Beek EJ, Schenk BE, Michel BC, et al.**  
The role of plasma D-dimers concentration in the exclusion of pulmonary embolism.  
*Br J Haematol* 1996; 92: 725-32.
- 68. Van der Schouw YT, van Dijk R, Verbeek ALM.**  
Problems in selecting the adequate patient population from existing data files for assessment of new diagnostic tests.  
*J Clin Epidemiol* 1995; 48:417-2
- 69. L.Palud et al**  
Intérêt de l'association du dosage des D-dimères et de l'évaluation de la probabilité clinique dans une stratégie diagnostique non invasive de l'embolie pulmonaire.  
*Archives des maladies et des vaisseaux, n °2, février 2004*
- 70. Boeer K, Siegmund R, Schmidt D, Deufel T, Kiehntopf M.**  
Comparison of six D-dimer assays for the detection of clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities.  
*Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20:141-145.

71. **Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H.**  
D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later.  
*J Thromb Haemost 2008; 6: 1059-71*
72. **Brotman DJ, Segal JB, Jani JT et al.—**  
Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism.  
*Am J Med, 2003, 114, 276-282.*
73. **Kearon C., Ginsberg J.S., Douketis J., Turpie A.G., Bates S.M., Lee A.Y. et al.**  
An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial.  
*Ann Intern Med 2006 Jun 6 ; 144(11) : 812-21.*
74. **Barro C., Bosson J.L., Pernod G., Satger B., Yver J., Feuillede M.L., Hugon V.,**  
Optimisation de l'usage des D-dimères pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire en milieu hospitalier par une démarche qualité multidisciplinaire.  
*Sang Thrombose Vaisseaux 2000; 9, 12 : 559-563.*
75. **Barro C. Bosson J.L., Pernod G., Carpentier Ph., Polack Barro C.**  
Plasma D-dimer testing improves the management of thromboembolism disease in hospitalized patients.  
*Thromb Res 1999; 95: 263-9.*
76. **Van Beeck EJR et al.**  
The role of plasma D-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism.  
*Br Journal Haemost 1996; 92: 725-32*
77. **Hanna M. Benkirane N. Intérêt des d-dimères dans la pratique médicale.**  
Thèse de soutenance en médecine faculté de paris Descartes 2008
78. **Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de Moerloose P, Morabia A, Unger PF, Slosman D, Junod A, Bounameaux H.**  
D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients.  
*Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 156 : 492-4*

- 79. Schutgens RE, Haas FJ, Biesma DH.**  
Reduced efficacy of clinical probability score and d-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis.  
*Br J Haematol 2005; 129: 653-7.*
- 80. Righini M., Nendaz M., Le Gal G., Bounameaux H., Perrier A.**  
Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism.  
*J Thromb Haemost 2007 Sep ; 5(9) : 1869-77.*
- 81. Bruinroop E., van de Ree M.A., Huisman M.V.**  
The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review.  
*Eur J Intern Med 2009 Sep ; 20(5) : 441-6.*
- 82. Aguilar C., Martinez A., Del Rio C., Vazquez M.**  
Diagnosis of deep venous thrombosis in the elderly: a higher D-dimer cut-off value is better?  
*Haematologica 2001 Oct ; 86(10) : E28.*
- 83. Righini M., de Moerloose P., Reber G., Perrier A., Bounameaux H.**  
Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism?  
*Thromb Haemost 2001 Apr ; 85(4) : 744.*
- 84. Members AF, Konstantinides S, Torbicki A, et al**  
ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.  
*Eur Heart J 35:3033-7 (2014)*
- 85. Douma RA, le Gal G, Söhne M, 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 340:1475 (2010)*
- 86. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al**  
Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis.  
*BMJ 346:2492 (2013)*

- 87. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al**  
Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 311:1117-1124 (2014)
- 88. Anne-Laure Paquet, D. Balia, E. Dubreucq, C. Roger, P. Hausfater, et al..**  
Seuil des D-dimères ajusté à l'âge chez les patients de plus de 75 ans : une étude rétrospective. *Annales françaises de médecine d'urgence*, Springer, 2017, pp.1-5. <10.1007/s13341-017-0726-4>. <hal-01494433>
- 89. Vergnes C. Vergnes C. Vergnes C. Vergnes C.**  
D-dimères et diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique quels tests choisir? *SW1997 ; 9,7 : 448-451*
- 90. Bounameaux H, Perrier.**  
Approche diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1999 ; 11 :32
- 91. Perrier, A., Roy, P.M., Aujesky, D., Chagnon, I., Howarth, N., Gourdier, A.L., Leftheriotis, G., Barghouth, G., Cornuz, J., Hayoz, D. & Bounameaux, H.**  
Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *American Journal of Medicine*, 116, 291-299. (2004)
- 92. Vermeer, H.J., Ypma, P., van Strijen, M.J., Muradin, A.A., Hudig, F., Jansen, R.W., Wijermans, P.W. & Gerrits, W.B.)**  
Exclusion of venous thromboembolism: evaluation of D-Dimer PLUS for the quantitative determination of D-dimer. *Thrombosis Research*, 115, 381-386.(2005)
- 93. Waser, G., Kathriner, S. & Wuillemin, W.A.**  
Performance of the automated and rapid STA Liatest D-dimer on the STA-R analyzer. *Thrombosis Research*, 116, 165-170 (2005)

94. **W. Ghanima,1,2 M. Abdelnoor,3 M.-C. Mowinckel2 and P. M. Sandset**  
The performance of STA-Liatest D-dimer assay in out-patients with suspected pulmonary embolism  
*September 2005*
95. **Bosson, J.L., Barro, C., Satger, B., Carpentier, P.H., Polack, B. & Pernod, G.**  
Quantitative high D-dimer value is predictive of pulmonary embolism occurrence independently of clinical score in a well-defined low risk factor population.  
*Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3, 93-99 (2005)*
96. **Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, BielRK, Bharadia V, Kalra NK.**  
D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review.  
*Ann Intern Med 2004; 140: 589-602*
97. **Van der Graaf F, Van den Borne H, Van der KolkM, et al.**  
Exclusion of Deep Venous Thrombosis with D-Dimer Testing.  
*Thromb Haemost.2000;83:191-198*
98. **Toulon P, Lecourvoisier**  
D-Dimer Testing for Suspected Pulmonary Embolism: Performance of Two Rapid Quantitative Assays.  
*Science Chemistry 2004 ; 10 :117-120.*
99. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al**  
Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED-dimer.  
*Thromb Haemost, 2000, 83, 416-420.*
100. **Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M.**  
Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis  
*N. Engl. J. Med., 2003*
101. **Perrier A, Desmarais S, Goehring C et al**  
D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients.  
*Am J Resp Crit Care Med 1997 ; 156 : 492-6.*

**102. Oger E, Leroyer C, Bres**

Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism.

*Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 65-70.

**103. Meyer G, Fischer Am, Collignon Ma, et al**

Diagnostic value of 2 rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism : Comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay.

*Blood Coagulat Fibrinolysis* 1998 ; 9 : 603-8.

**104. Cadroy Y, Pierrejean D, Fontan B, Sie P, Boneu B.**

Influence of aging on the activity of the haemostatic system: prothrombin fragment 1 + 2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years.

*Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34: 43-6.

**105. Raimondi p, Bongard O, De Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux h.**

D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism.

*Thromb Res* 1993; 69: 125-30. 115.

## قسم الطريفة

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلا وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

## القيمة التنبؤية السلبية لديمير في تشخيص الجلطات الدموية الوريدية : بصدد 100 حالة

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/04/30

من طرف

الآنسة مونية بوزيدة

المزداة في 10 دجنبر 1991 بالفقيه بن صالح

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

ديمير - جلطات دموية وريدية - عمر - مرضى خارجيين و داخليين

### اللجنة

الرئيسة

ص. شلاق

السيدة

أستاذة في الكيمياء الحيوية

المشرف

م. شكور

السيد

أستاذ في أمراض الدم

الحكام

م. أيت عامر

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم

إ. التازي

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم السريرية