

D-Dimères

La coagulation sanguine aboutit à la formation d'un caillot de fibrine dont l'extension vasculaire est physiologiquement contrôlée par le système de la fibrinolyse. L'enzyme clé de ce système est la plasmine, dont l'action protéolytique sur la fibrine conduit aux produits de dégradation de la fibrine. Parmi ceux-ci, les D-Dimères sont les marqueurs d'activation de la coagulation les plus fréquemment utilisés dans la pratique clinique courante. Leur dosage est utilisé dans deux indications :

- diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- aide au diagnostic en cas de suspicion de maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Définition

La stabilisation de la fibrine par le facteur XIII induit la formation de liaison entre deux fragments D. Lors de la fibrinolyse, la fibrine stabilisée est dégradée en fragments de taille et de structure variables appelés les oligomères X. Les oligomères X sont dégradés en D-Dimères, constitués de deux fragments D liés de manière covalente, et en fragments E. La fibrine soluble et le fibrinogène, quant à eux, sont dégradés en fragments X, Y, D et E. Parmi les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF), les D-Dimères sont hautement spécifiques de la présence de fibrine stabilisée dans le sang (figure 1).

Dosage

Le dosage immunologique utilise des anticorps monoclonaux qui reconnaissent des fragments de taille variable contenant le « D-Dimère ». La structure hétérogène des D-Dimères explique, en partie, les problèmes de standardisation rencontrés pour ce dosage.

Les résultats varient également selon les différents types de techniques de dosage qui ont été développés :

- immunoturbidimétrie amplifiée au latex ;
- tests ELISA, disponibles en plaque de microtitrage ou en tests unitaires, avec détection photométrique ou fluorimétrique (ELFA pour *enzyme linked fluorescent assay*) ;
- immunochromatographie.

Deux grands groupes de tests sont disponibles :

- tests semi-quantitatifs : ce sont des techniques d'agglutination de particules de latex sensibilisées dont la lecture, sur lame, n'est pas automatisée. Les

résultats sont semi-quantitatifs et la limite de détection est de 500 ng/ml. Ces tests conviennent pour la recherche des concentrations élevées de D-Dimères et donc pour le diagnostic de CIVD. Ils ne permettent pas, en cas de négativité, d'exclure le diagnostic de thrombose ;

- tests quantitatifs : eux seuls peuvent être utilisés dans l'aide au diagnostic en cas de suspicion de MTEV. L'Afssaps précise que la notice du fournisseur doit clairement mentionner cette indication, ainsi que les seuils décisionnels et les références des études qui ont permis de valider cette indication.

Valeurs de référence

Il n'existe pas de standard international, et les valeurs de référence varient selon les différentes techniques malgré une bonne corrélation entre les tests.

Les résultats sont exprimés en ng/ml, plus rarement en µg/l ou en µg/ml.

Les techniques ELISA ont généralement retenu des valeurs de référence inférieures à 500 ng/ml. Ces valeurs de référence définissent un seuil pour l'exclusion de la MTEV, qui diffère donc selon les tests et ne peut être extrapolé aux autres tests. Chaque test indique son seuil décisionnel dans l'exclusion de la MTEV ainsi que la valeur prédictive négative obtenue lors d'études cliniques représentatives.

Interprétation des résultats

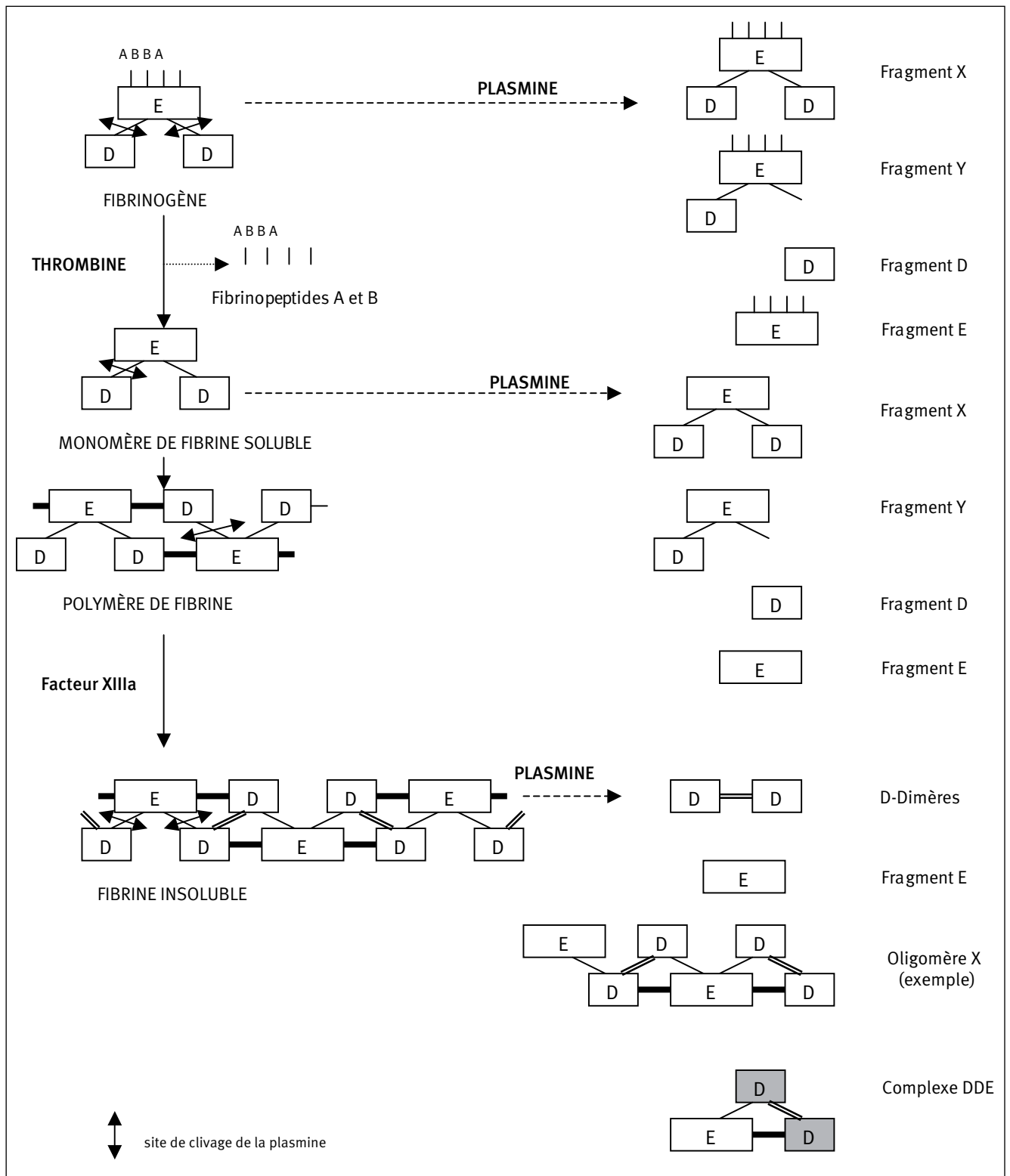
Les résultats du dosage des D-Dimères doivent être interprétés en tenant compte du contexte clinique propre à chaque patient.

Les D-Dimères sont généralement augmentés chez les femmes enceintes et pendant le *post-partum* (1 mois), ainsi que lors des traitements par estrogènes à forte dose et chez les personnes âgées (> 80 ans). En l'absence de consensus concernant les valeurs normales dans ces situations, il convient de rester prudent dans l'interprétation des résultats dans ce cas.

Les D-Dimères augmentent dans différentes situations pathologiques :

- CIVD (taux très élevés) ;
- MTEV (les taux restent élevés pendant plusieurs jours, même sous traitement) ;
- affections coronariennes ;
- traitements thrombolytiques ;
- artériopathies périphériques ;
- fibrillation auriculaire ;
- dissection aortique ;

Figure 1. Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine



- cancers (en particulier adénocarcinomes et cancers hématologiques) ;
- affections hépatiques ;
- septicémies, infections graves ;
- inflammation ;
- hématomes ;
- thrombopénie induite par l'héparine de type II ;
- traumatismes, interventions chirurgicales, brûlures.

Le dosage des D-Dimères ne doit pas être effectué chez les patients sous traitement anticoagulant. En effet, le traitement est associé à une diminution du taux des D-Dimères et il n'existe pas de seuil d'interprétation dans ce cas.

Indication du dosage

— CIVD

Le dosage semi-quantitatif est suffisant dans ce cas. Des taux élevés, supérieurs à 500 ng/ml, contribuent au diagnostic, au pronostic et au suivi thérapeutique des CIVD avec d'autres marqueurs biologiques tels que la numération plaquettaire, le dosage du fibrinogène et des facteurs du complexe prothrombinique (facteurs II, V, VII, X).

— Exclusion de la MTEV

• Techniques ELISA

Au cours des années 1990, le dosage des D-Dimères s'est imposé comme une aide diagnostique en cas de suspicion de MTEV. Avec les techniques ELISA, la valeur prédictive négative (VPN) d'une concentration plasmatique de D-Dimères en dessous d'un certain seuil (généralement 500 ng/ml) est excellente (> 98 %). Une concentration plasmatique de D-Dimères inférieure au seuil d'exclusion permet d'écarter le diagnostic de MTEV avec une sensibilité proche de 100 %. Les performances sont quasi identiques pour la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

A contrario, un taux de D-Dimères élevé ne permet en aucun cas de conclure à l'existence d'une TVP ou d'une EP. Seuls les examens radiologiques (échographie Doppler, scanner hélicoïdal, phlébographie, scintigraphie...) permettent de poser le diagnostic avec certitude. Il n'existe pas d'étude établissant une relation entre la valeur des D-Dimères et l'existence d'une thrombose, la localisation d'une thrombose ou l'importance du thrombus.

Compte tenu des causes d'augmentation des D-Dimères, leur dosage n'a pas d'intérêt dans l'exclusion d'une MTEV et ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : patients âgés de plus de 80 ans ou atteints de

cancers, femmes enceintes, états infectieux ou inflammatoires, après chirurgie ou traumatisme récent.

Dans de très rares cas (< 2 %), les D-Dimères sont négatifs malgré l'existence d'une thrombose.

Trois situations peuvent l'expliquer :

- thrombose de petite taille souvent distale ;
- délai trop long entre l'apparition des premiers symptômes et le prélèvement ;
- anomalie de la fibrinolyse (déficit en tPA, taux élevé de PAI-1).

• Autres techniques

La VPN et la sensibilité des autres tests développés par la suite semblent moins performantes.

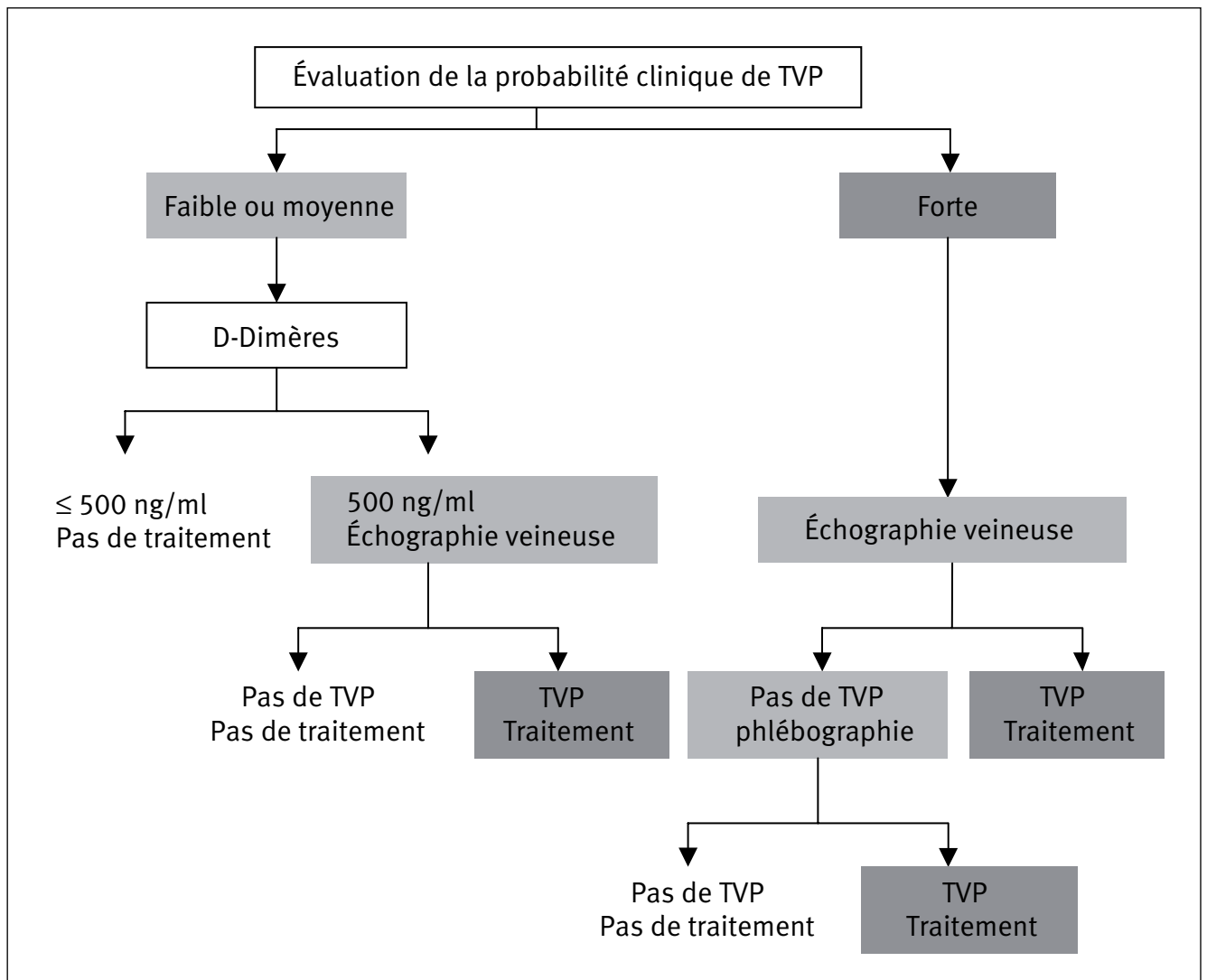
Une méta-analyse récente (2004) étudie les principales caractéristiques des tests disponibles pour le diagnostic d'exclusion de la TVP : sensibilité, spécificité, VPN et différences méthodologiques des études cliniques. La variation des performances s'explique par la différence de technique employée, l'hétérogénéité des patients étudiés, la technique de référence utilisée pour exclure la TVP et le biais introduit par la valeur seuil choisie pour l'exclusion de la TVP. Sensibilité et VPN sont néanmoins généralement inférieures à 90 %, ce qui est correct pour un test d'exclusion.

La VPN des autres tests que l'ELISA s'est révélée bonne quand elle est associée à une probabilité clinique faible. Il est maintenant établi que le dosage des D-Dimères est utile essentiellement lorsqu'il s'intègre dans une stratégie diagnostique qui tient compte de la probabilité clinique de thrombose, pour les patients présentant une probabilité clinique faible ou modérée.

Ainsi, le rôle de l'évaluation clinique a été revalorisé et les cliniciens disposent de systèmes de score (score de Wells et score de Genève) qui permettent de classer les patients en trois catégories (faible, moyenne, forte) correspondant à une prévalence croissante de thrombose veineuse. Plusieurs études ont permis de valider des algorithmes peu invasifs pour le patient, tant pour la TVP que pour l'EP (figures 2 et 3). Le dosage des D-Dimères n'a pas sa place dans le diagnostic de l'EP massive ; des stratégies diagnostiques ont été validées dans la suspicion clinique d'EP non massive. La sécurité de ces stratégies est établie pour un risque thromboembolique veineux à 3 mois, comparable à celui retrouvé chez les patients non traités sur la base des techniques d'imagerie (phlébographie, angiographie, scintigraphie pulmonaire).

L'usage des D-Dimères étant limité aux cas où la probabilité est faible ou moyenne, il permet d'écarter la TVP chez environ 30 % des patients consultant en ambula-

Figure 2. Stratégie diagnostique de la TVP



In : Perrier A. – Stratégies diagnostiques de la maladie veineuse thromboembolique. – Rev Prat 2003 ; 53 : p. 39.

toire. L'apport des D-Dimères est beaucoup plus limité chez les patients hospitalisés en raison des nombreuses autres causes d'élévation de leur taux.

— *Identification des patients à risque de récurrence de thrombose à l'arrêt du traitement AVK*

La durée du traitement AVK dans la prévention secondaire des accidents thromboemboliques veineux est un sujet qui reste débattu. Des études récentes suggèrent qu'une concentration plasmatique normalisée de

D-Dimères, 3 semaines ou 1 mois après l'arrêt du traitement, est associée à une probabilité de récurrence thromboembolique veineuse plus faible qu'une valeur élevée. De fait, ce dosage pourrait constituer une aide pour identifier les patients à risque de récurrence et aider à la décision de poursuivre ou d'interrompre un traitement anticoagulant oral.



Heim SW, Schectman JM, Siadat MS, Philbrick JT. D-Dimer testing for deep venous thrombosis : a metaanalysis. Clin Chem 2004 ; 50 : 1136-1147.

Perrier A. Stratégies diagnostiques de la maladie veineuse thromboembolique. Rev Prat 2003 ; 53 : 35-41.

Figure 3. Exemple d'algorithme diagnostique de l'EP utilisant le scanner hélicoïdal

