

LES D-DIMERES

Introduction

L'approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a beaucoup évolué par le développement de nouvelles techniques.

Aujourd'hui, dans une population ambulatoire consultant en urgence, la prévalence de MTEV est de 25%.

Le diagnostic de MTEV repose sur une cohorte d'arguments clinico biologiques et d'examens complémentaires

Le diagnostic clinique de la MTEV a une spécificité et sensibilité limitées (50% d'erreurs lorsqu'on ne tient que compte de la clinique)

Les examens complémentaires pour la MTEV(angiographie pulmonaire, scintigraphie de perfusion-ventilation, scanner spiralé pour l'EP, échographie veineuse, doppler et phlébographie pour la TVP) sont très performants, mais invasifs et coûteux

Le dosage des DDI, en tant que marqueur d'hypercoagulabilité, peut être une aide précieuse au diagnostic.

Par rapport aux investigations cliniques et d'imagerie, le niveau de prescription des DDI doit être précisé et concerté avec les cliniciens sous forme d'arbres décisionnels.

Qu'est ce qu'un DDI

La coagulation est une succession de séquences qui va aboutir à la génération de thrombine. Cette enzyme va être régulée et neutralisée par des anticoagulants naturels comme l'antithrombine III

En cas de génération excessive de thrombine, les capacités de régulation sont dépassées et la thrombine non neutralisée va transformer le fibrinogène en fibrine. La thrombine libère à partir de la molécule de fibrinogène 4 petits fragments : 2 fibrinopeptides A et 2 fibrinopeptides B. La molécule de fibrinogène ainsi amputée devient monomère de fibrine.

Les monomères ainsi formés se polymérisent, pour former un gel de fibrine appelé polymère de fibrine soluble.

Le facteur XIII crée alors des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, notamment entre les domaines appelés D.

Le gel de fibrine est alors stabilisé et devient insoluble.

La présence de fibrine dans l'organisme déclenche un processus de fibrinolyse réactionnelle. Ce processus fait intervenir un enzyme protéolytique, la plasmine. Cette plasmine va découper la fibrine insoluble pour donner des produits de dégradation de la fibrine qui portent la structure D-D.

On donne le nom de DDI à ces produits de dégradation de la fibrine.

La structure moléculaire de ces DDI est hétérogène, mais comporte toujours l'épitope D-D

Les DDI sont différents des PDF (produits de dégradation du fibrinogène) qui sont issus de la dégradation directe de la molécule de fibrinogène (fibrinolyse primitive).

Méthodes de détection (1)

Le dosage des DDI est un examen utilisé depuis une quinzaine d'années

Les DDI sont dosés sur plasma citraté, obtenu par centrifugation de sang total.

Le délai d'acheminement ne doit pas excéder 2 heures.

Actuellement il existe plusieurs types de techniques de dosage.

Toutes les techniques de dosage font appel à des techniques utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre les épitopes D-D.

Les méthodes de dosage des DDI doivent associer une grande sensibilité, une commodité d'exécution et une adaptation à l'urgence.

Méthodes de détection (2)

- L'agglutination des microparticules de latex

Cette technique utilise des particules sensibilisées. Elle est rapide et très facile d'utilisation. Par contre sa sensibilité et sa valeur prédictive n'excèdent pas 85 %.

Elle n'est donc pas indiquée pour l'exclusion d'accident thromboembolique. De plus, la présence de facteur rhumatoïde peut interférer et fausser les résultats. On peut avoir recours à cette technique pour le diagnostic des CIVD

Méthodes de détection (3)

▪ ELISA

Elle est considérée comme la méthode de référence.
C'est une méthode sandwich, dans laquelle les DDI sont piégés :

- par un anticorps de capture qui les fixe à une microplaque de titration, puis révélés par un autre anticorps couplé à un révélateur coloré.

Il s'agit d'une technique longue et coûteuse.

Elle n'est pas adaptée à l'urgence ou au dosage individuel

Sa sensibilité est excellente

Méthode de détection (4)

Ces dernières années sont apparus de nouveaux tests rapides et unitaires adaptés à l'urgence.

Immunoturbidimétrie :

2 anticorps monoclonaux anti DDI sont fixés sur des microsphères de latex.

En présence de DDI, il y a une agglutination des microparticules, ce qui va induire une augmentation de la turbidimétrie du mélange réactionnel.

Le résultat est disponible en 7 minutes.

Ce principe est adaptable sur des automates de coagulation.

- Il peut également s'agir de tests unitaires ELISA , adaptés à l'urgence comme dans le VIDAS de Biomérieux.
- Enfin, de nouveaux tests sont en développement, utilisant notamment une technique d'hémagglutination.

- Le cut-off varie selon la technique utilisée.
- Dans la plupart des cas, les résultats sont rendus en ng/ml avec un seuil de positivité autour de 400 à 500ng/ml.

Biopathologie

Plusieurs situations physiologiques, pathologiques et thérapeutiques conduisent, en effet, à l'augmentation des DDI.

Physiologiques :

- âge > 70 ans.
A 70 ans, ce seuil doit être augmenté, la valeur de 750 ng/ml a été proposée.
- la grossesse

Pathologiques

- maladie thromboembolique
- thromboses artérielles
- infarctus du myocarde
- chirurgie
- période post-opératoire
- syndrome inflammatoire
- infections virales, bactériennes, parasitaires
- tumeurs solides
- hémopathies malignes
- syndrome de lyse tumorale.

Interprétation et intérêt clinique

Taux négatif : le patient n'a pas de thrombose

En présence d'une thrombose constituée, en utilisant une méthode correcte, le taux de DDI est toujours augmenté, la sensibilité et valeur prédictive négative sont très élevées entre 94 % et 100 %. Les faux négatifs sont rares, et ne concernent que les cas exceptionnels d'hypofibrinolyse.

La localisation du thrombus peut également avoir une influence sur le taux des DDI.

Ce taux serait plus faible dans les thromboses veineuses distales et diminuerait dans le temps.

Toutefois, la positivité du test persiste près d'une semaine après l'accident thromboembolique veineux, et ce malgré la mise en place d'un traitement anticoagulant.

Taux positif

En revanche, dans de nombreuses conditions non thrombotiques (traumatismes, cancer, chirurgie...), le taux plasmatique de DDI augmente.

Sa spécificité n'excède pas 50%, on ne peut donc pas affirmer la thrombose.

Les causes de faux positifs sont très fréquentes.

Il n'y a pas assez de différence entre le réseau de fibrine d'un caillot d'hémostase normal et celui d'un vrai thrombus pathologique pour que les tests biologiques puissent distinguer leurs produits de dégradation au niveau plasmatique.

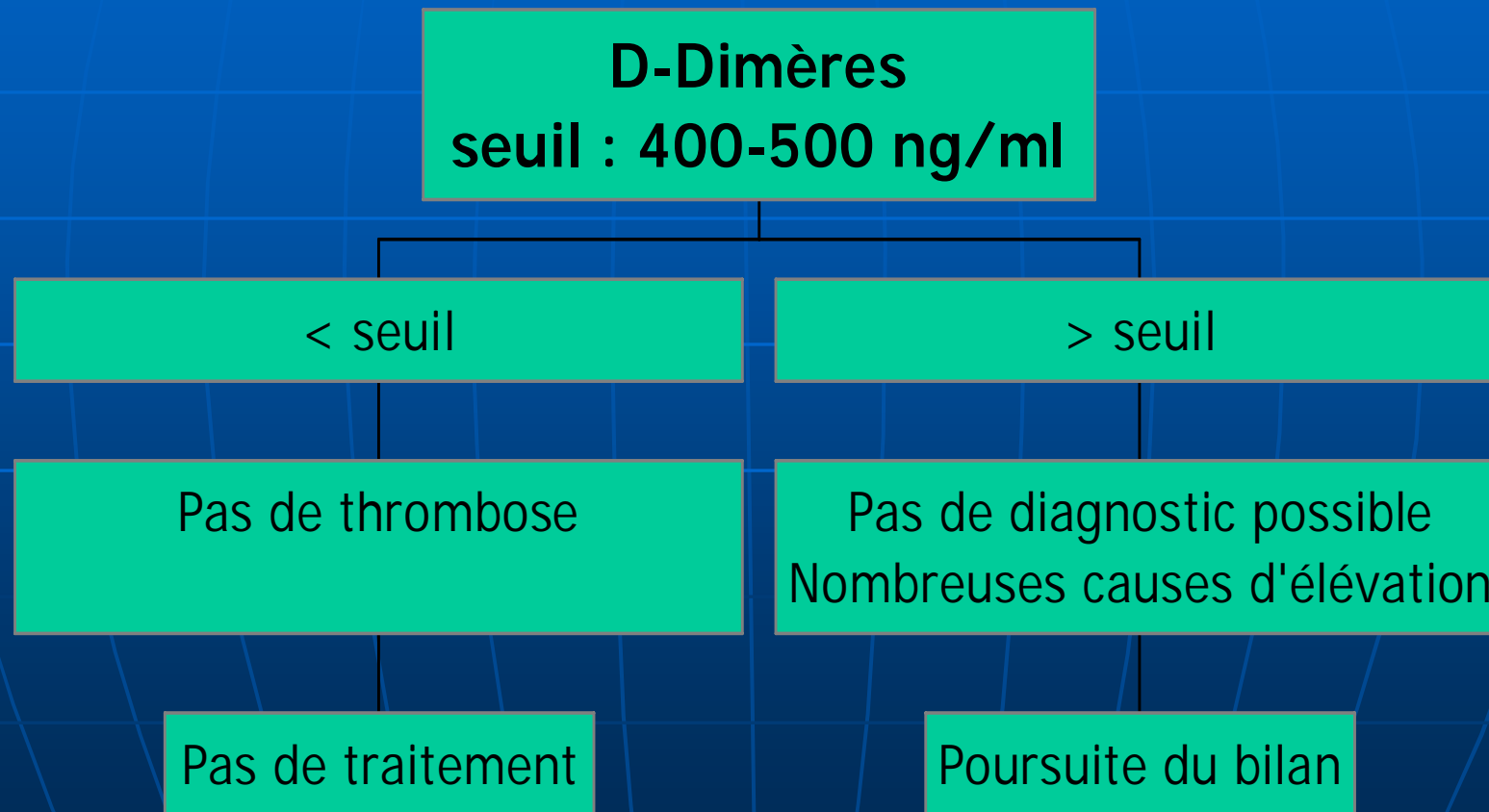
La valeur prédictive positive est donc très faible.

Un taux élevé de D-Dimères augmente la probabilité d'EP

Tick et al, J Int Med 2008; 264:195-200

- 1515 patients, prévalence EP 21% : dosage DDI chez in- et out-patients sans sélection
- **Prévalence x 4 si DDI > 4 mg/l**, comparé à DDI de 0,5 à 1 mg/l
- **DDI > 2 mg/l et faible probabilité clinique =** prévalence EP 36% comparable à groupe forte probabilité clinique
- **DDI > 4 mg/l** : prévalence EP observée très élevée, indépendante score de probabilité clinique
- **! D-Dimères positifs ne signifie pas MTEV**

COMMENT INTERPRETER UN RESULTAT DE D-DIMERES



Stratégie diagnostique

L'intérêt du dosage des DDI repose donc exclusivement sur le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique.

Les DDI seront donc particulièrement utiles en cas de probabilité clinique faible, un examen négatif permettant alors d'exclure l'hypothèse d'une EP et ou d'une thrombose veineuse proximale. Lorsque la probabilité clinique est intermédiaire, l'intérêt du dosage dépend de la technique utilisée.

Plusieurs travaux ont montré que les tests Elisa quantitatifs rapides type Vidas peuvent permettre d'exclure l'hypothèse thromboembolique de façon fiable, y compris en cas de probabilité clinique intermédiaire.

Plus récemment, une revue systématique de la littérature suggère qu'il en est de même avec les tests latex quantitatifs de seconde génération type Tinaquant ou Liatest, mais cela n'est pas le cas avec les autres techniques de dosage des DDI semi-quantitatives.

Si la probabilité clinique est forte, aucun test DDI ne permettra d'exclure une EP avec un risque de faux-négatif inférieur à 5%. Il n'y a donc pas intérêt à faire un dosage des DDI chez ces patients, de même que chez les patients anticoagulés où la valeur seuil à prendre en compte est inconnue, l'anticoagulant diminuant le taux de DDI.

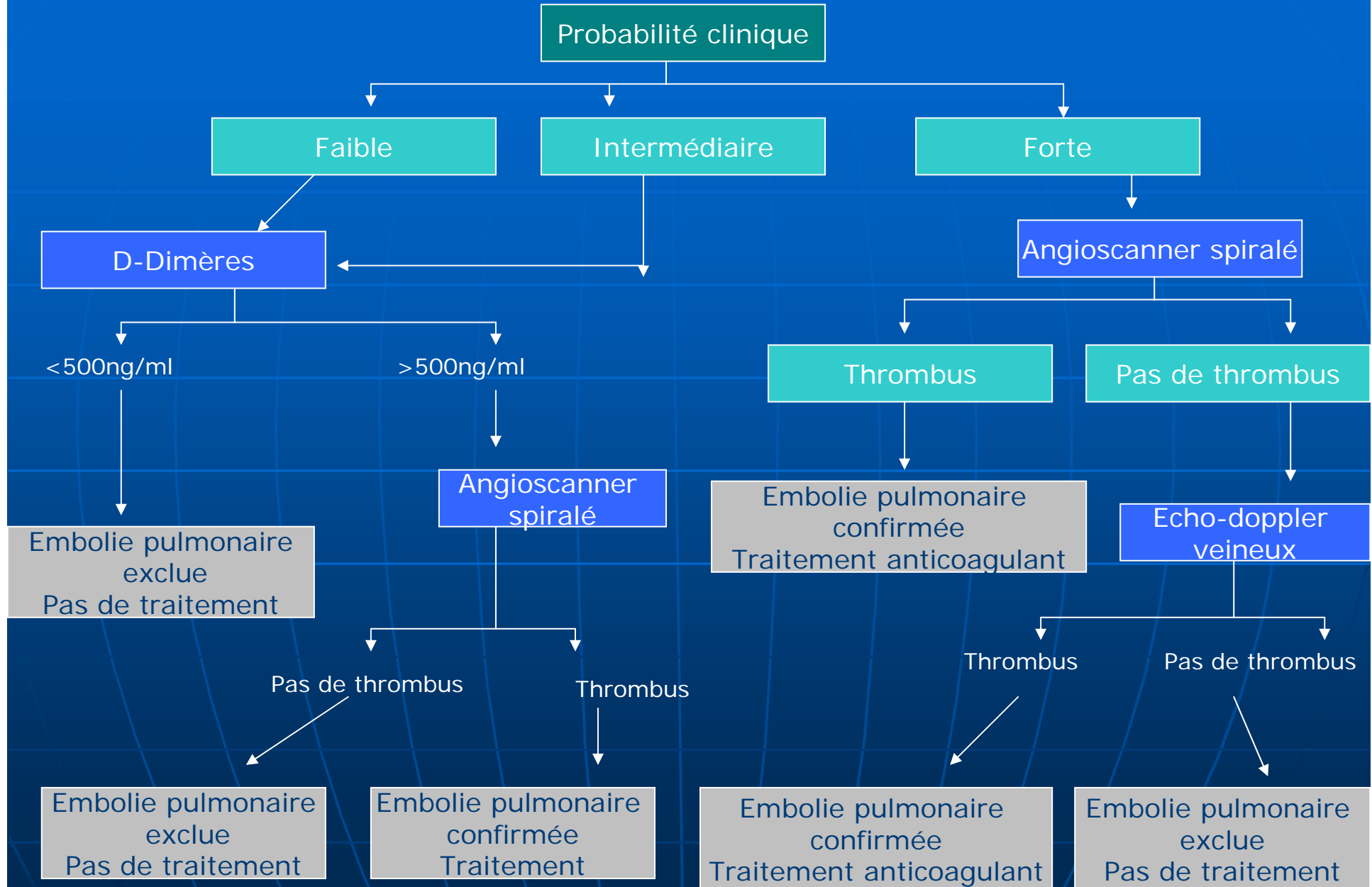
Score révisé de Genève

Variables	Points
Age > 65 ans	1
Antécédents personnels de thrombose veineuse profonde ou d'EP	3
Antécédents de chirurgie avec anesthésie générale ou fracture datant de moins d'un mois	2
Cancer en évolution ou rémission de moins d'un an	2
Douleur spontanée d'un membre inférieur	3
Hémoptysie	2
Fréquence cardiaque Entre 75 et 94 bpm	3
≥ 95bpm	5
(Bpm : battements par minute [20])	
Douleur d'un membre et œdème unilatéral d'un membre	4

Calcul de la probabilité clinique :

- faible < 4
- Intermédiaire entre 4 et 10
- Forte ≥ 11

Algorithme décisionnel simplifié



Cette stratégie a un rapport coût / efficacité apparemment intéressant.

Le dosage des DDI est coté B30 soit 8 €, B60 si positif soit 16 €.

L'écho-doppler lui est coté Ke40 (76 €).

Le scanner spiralé avoisine les 150 €.

D-DIMERES

Conclusion

- **Test indirect d'hyper-coagulabilité, prédisposant à la thrombose**
 - Intérêt chez les patients suspects de TVP et/ou EP.
 - Permet l'exclusion d'une TVP et/ou EP avec une valeur prédictive négative > 97 à 99 %.
 - Ne permet pas d'affirmer un évènement thrombo-embolique, valeur prédictive positive faible.