

SIGNIFICATION CLINIQUE DU DOSAGE DES D-DIMÈRES

F. LACHÂTRE (1), A. GOTHOT (2).

RÉSUMÉ : Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine apparaissant au cours de toute activation, locale ou généralisée, de la coagulation. Le dosage des D-dimères est largement utilisé pour l'évaluation de patients suspects de présenter une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. L'interprétation des taux de D-dimères doit prendre en compte la sensibilité et la spécificité du test. La spécificité du dosage est généralement faible et une élévation des D-dimères peut se produire en-dehors de toute pathologie thrombotique. La sensibilité varie suivant la technique de dosage utilisée et est maximale avec les méthodes ELISA. Les techniques de haute sensibilité autorisent l'exclusion de la maladie thrombo-embolique veineuse sur la base d'un taux normal de D-dimères, sans recourir à des examens d'imagerie. Toutefois, cette stratégie diagnostique ne peut être appliquée avec sécurité que lorsque la probabilité clinique de thrombose ou d'embolie est faible à modérée. Utilisé conjointement à d'autres tests de coagulation, le dosage des D-dimères présente aussi un intérêt dans le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée.

MOTS-CLÉS : *D-dimères - Thrombose veineuse profonde - Embolie pulmonaire - Coagulation intravasculaire disséminée*

INTRODUCTION : BIOCHIMIE DES D-DIMÈRES

Les D-dimères sont le reflet d'une activation de la fibrinolyse, secondaire à l'activation de la coagulation. Les D-dimères sont générés grâce à l'action séquentielle de trois enzymes sur la molécule de fibrinogène (Fig. 1). Celle-ci est une structure trinodulaire avec deux domaines D séparés par un domaine E. Dans un premier temps, le clivage par la thrombine des fibrinopeptides A et B du fibrinogène résulte en la formation de monomères de fibrine qui se lient entre eux par des liaisons hydrogène. Une deuxième enzyme, le facteur XIII, également activé par la thrombine, catalyse la formation de liaisons covalentes entre 2 régions D de monomères adjacents, ce qui stabilise la fibrine et permet la formation d'un caillot insoluble. La conversion du fibrinogène en fibrine et l'activation du facteur XIII se produisent quasi simultanément (1). Une troisième enzyme, la plasmine, digère la fibrine en de nombreux sites, mais ne possède pas la capacité de scinder la liaison entre 2 domaines D. Il en résulte la formation de produits de dégradation hétérogènes, contenant des dimères, des trimères et des tétramères de la région D. La plus petite unité, ou D-dimère, constitue un néoépitope, absent ou masqué dans

CLINICAL USE OF D-DIMER TESTING

SUMMARY : D-dimers are fibrin degradation products which are released during local or systemic activation of coagulation. D-dimer testing is widely used for the work-up of patients suspected of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Interpretation of D-dimer levels must take into account the sensitivity and specificity of the assay. The specificity is usually low, and increased D-dimer levels are encountered in many non-thrombotic situations. The sensitivity varies among the different testing methods and is maximal with ELISA assays. Highly sensitive assays allow exclusion of venous thromboembolism when D-dimer levels are normal, without further imaging. However, this diagnostic strategy may only be used safely when the clinical probability of thromboembolism is low to moderate. When combined with other tests of coagulation, D-dimer testing is also useful in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation.

KEYWORDS : *D-dimers - Deep vein thrombosis - Pulmonary embolism - Disseminated intravascular coagulation*

la molécule de fibrinogène. C'est contre cet épitope que sont dirigés les anticorps utilisés dans les trousse diagnostiques. Lors d'une activation pathologique de la fibrinolyse (par exemple en cas de coagulation intravasculaire disséminée), la plasmine est également susceptible de cliver la molécule de fibrinogène. Les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène sont regroupés sous le terme générique de PDF. Les anticorps inclus dans les trousse diagnostiques n'ont pas de réactivité envers le fibrinogène et les fragments protéolytiques de fibrine non stabilisée par le facteur XIIIa. Le dosage des D-dimères permet donc de différencier la fibrinogénolyse de la fibrinolyse proprement dite.

L'épitope D-dimère est aussi un constituant des complexes de fibrine néo-formée et stabilisée, avant sa dégradation par la plasmine. Pour cette raison, la concentration plasmatique de D-dimères reflète autant la présence de fibrine stabilisée que celle de produits de dégradation des caillots de fibrine. Ceci explique la sensibilité élevée du dosage des D-dimères pour l'identification des patients souffrant de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). En effet, les taux de D-dimères seront élevés non seulement lors de la phase aiguë de l'activation de la coagulation, mais également, lors de la phase de dissolution du caillot, au cours de laquelle se produit l'embolisation de matériel thrombotique.

La fibrinolyse est essentielle pour permettre la recanalisation du vaisseau. Lors de la formation du thrombus, le plasminogène circulant est incorporé dans le caillot, lié à la fibrine. Les cel-

(1) Assistant, Département de Biologie clinique,
(2) Chef de Service, Service d'Hématologie biologique et Immuno-Hématologie, CHU Sart Tilman, Liège.

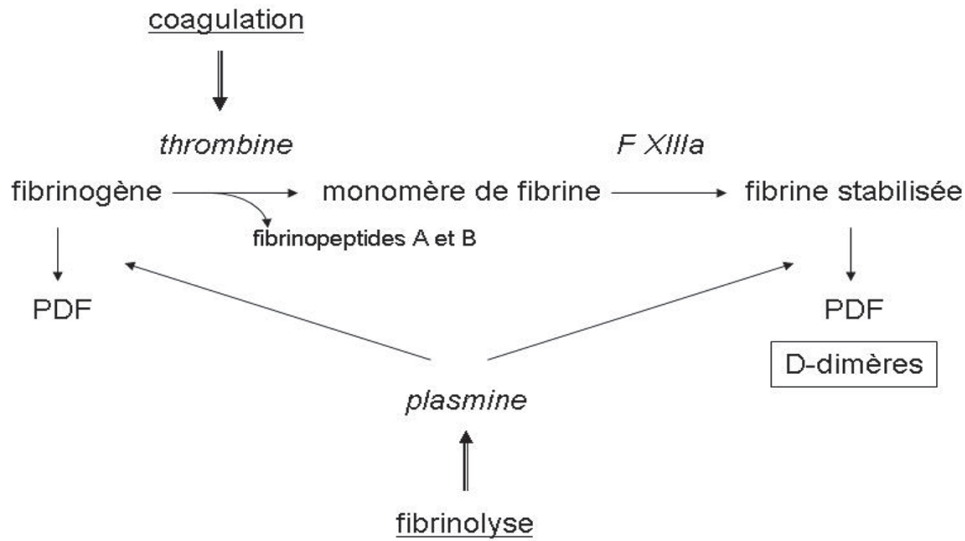


Figure 1 : Formation et dégradation de la fibrine.

lules endothéliales adjacentes secrètent l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui se fixe à la fibrine. Cette fixation permet de limiter l'action du t-PA, et la conversion du plasminogène en plasmine, au site même du caillot. L'urokinase synthétisée par les cellules endothéliales et les monocytes/macrophages est un t-PA initialement isolé à partir d'urine. Le plasminogène serait également activé par le système contact de la coagulation (prékallicréine et Facteur XII). Le contrôle de la fibrinolyse est assuré par un inhibiteur, le PAI (plasminogen activator inhibitor), qui neutralise le t-PA circulant ainsi que l'urokinase. Quant à la plasmine circulante, elle est rapidement neutralisée par l' $\alpha 2$ -antiplasmine, ce qui prévient normalement la fibrinogénolyse généralisée.

Les D-dimères sont généralement détectables 1 heure après la formation du thrombus et ont une demi-vie circulante de 4 à 6 heures. Lors de la phase aiguë de la MTEV, une augmentation des D-dimères est détectable durant au moins une semaine, et de façon d'autant plus importante que le caillot est volumineux. Le taux peut se normaliser après ce délai, ce qui explique chez certains patients des taux normaux de D-dimères malgré la présence d'une thrombose veineuse confirmée. Dans les thromboses veineuse distales, le taux de D-dimères est généralement plus faible que dans les proximales. On observe une diminution des D-dimères lors de l'initiation d'une héparinothérapie et chez les patients sous anticoagulants oraux. La persistance de taux élevés peut être indicative d'un échec du traitement ou de complications telles qu'une thrombocytopenie induite par l'héparine (2).

MÉTHODES DE DOSAGE DES D-DIMÈRES

En raison du nombre élevé de sites de digestion de la fibrine par la plasmine, la structure moléculaire des D-dimères est hétérogène. La proportion relative de chacun des produits de dégradation varie d'un échantillon à l'autre, et peut même changer avec le temps chez un patient donné. Des anticorps monoclonaux reconnaissant des néoépitopes situés dans la région D-D ont été produits et sont à la base des méthodes de dosage des D-dimères dans le plasma. Les résultats obtenus ne sont pas directement comparables d'une méthode à l'autre. Ils diffèrent suivant la spécificité et/ou la réactivité de l'anticorps utilisé, la manière dont les complexes antigène-anticorps sont mesurés (ELISA, turbidimétrie, hémagglutination), et le type de résultats fournis (qualitatif ou quantitatif). En outre, vu l'hétérogénéité des D-dimères, il n'existe aucun calibrateur de référence avec lequel les trousse diagnostiques pourraient être étalonnées (3). Les performances diagnostiques des trousse de dosage commercialisées sont notoirement variables.

Les méthodes ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) en microplaques, bien que toujours considérées comme techniques de référence, se pratiquent par série de 40 échantillons et, de ce fait, ne conviennent pas au travail d'un laboratoire de routine ou d'urgence. Des tests ELISA unitaires de 2^{ème} génération ont été développés par la suite. Parmi ceux-ci, un test automatisé et basé sur la méthode ELFA (enzyme-linked fluorescent assay), le Vidas D-dimer® (Biomérieux), a fait l'objet de nombreuses évaluations cliniques démontrant son utilité

dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV (4). D'autres troupes automatisées sont basées sur l'agglutination de microbilles de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux reconnaissant les D-dimères. Seuls les analytes présentant deux épitopes ou plus sont détectables par ce moyen, les autres fragments échappant au dosage. Ces méthodes ont une grande rapidité d'exécution, mais leur sensibilité reste généralement inférieure à celle des méthodes ELISA. Les tests au latex présentent l'interférence classique du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-immunoglobulines. Les techniques d'hémagglutination sur sang total font appel à des anticorps monoclonaux de double spécificité : anti-D-dimère et anti-hématies. Leur performance analytique est moyenne. Il faut noter la commercialisation récente de troupes diagnostiques «au lit du malade» ne nécessitant pas d'équipement sophistiqué. Le dosage des D-dimères est réalisé à l'aide de cartouches prêtes à l'emploi et permet une première orientation lors de la prise en charge en urgence d'un patient présentant une dyspnée ou une suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP).

INTÉRÊT DU DOSAGE DES D-DIMÈRES COMME TEST D'EXCLUSION DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

L'incidence de la MTEV a été estimée à 0,1% annuellement, allant de formes infracliniques aux tableaux d'embolies massives, avec une mortalité globale à 1 mois atteignant 18% (5). Le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde n'est confirmé au terme de l'exploration que chez moins d'un tiers des patients symptomatiques se présentant dans un service d'urgence. Il est donc important d'identifier rapidement les patients qui ne sont pas atteints de MTEV malgré leurs symptômes, et de confirmer la thrombose veineuse et/ou l'embolie pulmonaire (EP) chez les autres. Le

TABLEAU I : SCORE DE WELLS POUR UNE SUSPICION DE TVP

Critères cliniques	Points
Cancer	1
Paralysie ou immobilisation récente	1
Alitement > 3 j. ou chirurgie récente	1
Douleur à la palpation des veines profondes	1
Oedème de la cuisse et du mollet	1
Oedème du mollet > 3cm comparé au mollet sain	1
Oedème en godet	1
Veines superficielles dilatées	1
Autre diagnostic au moins aussi probable que TVP	-2
<0 : probabilité faible	
1-2 : probabilité moyenne	
>2 : probabilité élevée	

dosage des D-dimères est maintenant considéré comme un paramètre essentiel permettant d'exclure rapidement le diagnostic de MTEV.

La signification clinique du dosage des D-dimères dépend étroitement du seuil de positivité, ou «cut-off». Celui-ci est lié à la technique de dosage utilisée, et les résultats obtenus ne sont pas transposables d'un système à l'autre. Le seuil doit être fixé à un niveau suffisamment bas pour garantir une sensibilité maximale, définie comme la proportion de patients qui ont un taux élevé de D-dimères parmi ceux qui présentent une MTEV. Le cut-off est généralement proche de la limite supérieure des valeurs normales. Une précision élevée du dosage aux valeurs proches du cut-off, c'est-à-dire pour des signaux de faible intensité, est essentielle pour assurer la reproductibilité des résultats. Les troupes ELISA, en microplaques ou dosages unitaires, montrent la plus grande sensibilité, de l'ordre de 96%, avec un cut-off fixé à 500 ng/mL. Les techniques immunoturbidimétriques (« latex ») ont une sensibilité plus faible, environ 80% pour la TVP et 90% en cas d'EP. Les techniques d'agglutination sur sang total ont une sensibilité de l'ordre de 85% (6). La spécificité du dosage est définie comme la proportion de patients indemnes de MTEV et chez lesquels le taux de D-dimères est négatif. Avec toutes les troupes existantes, la spécificité du dosage des D-dimères est médiocre, de l'ordre de 40-50% pour les patients non hospitalisés. Sensibilité élevée et faible spécificité sont caractéristiques de toutes les troupes de dosage existantes. Par conséquent, le dosage des D-dimères doit être utilisé comme test d'exclusion : en cas de suspicion clinique de MTEV, un taux de D-dimères inférieur à la valeur-seuil peut permettre dans certains groupes de patients (voir ci-dessous) d'exclure la présence de TVP ou d'EP. Un taux de D-dimères supérieur au cut-off n'a aucune valeur pour le diagnostic positif de MTEV.

De nombreuses études clinico-biologiques ont été consacrées à déterminer les catégories de patients chez lesquels le dosage des D-dimères pouvaient permettre d'exclure le diagnostic de MTEV avec un maximum de sécurité. Le paramètre important à considérer est la valeur prédictive négative (VPN) du dosage, c'est-à-dire la proportion de vrais négatifs par rapport à l'ensemble des vrais et des faux négatifs, laquelle doit être proche de 100%. Ceci revient à déterminer les situations cliniques dans lesquelles le nombre de faux négatifs, c'est-à-dire les patients réellement atteints de MTEV mais présentant un taux normal de D-dimères, est le plus faible possible. On peut considérer que le taux de faux

TABLEAU II : SCORE DE WELLS POUR UNE SUSPICION D'EP

Critères cliniques	Points
Suspicion de TVP	3
Autre diagnostic moins probable que EP	3
Fréquence cardiaque > 100 battements/min	1.5
Immobilisation ou chirurgie récente	1.5
Antécédent de TVP/PE	1.5
Hémoptysie	1
Cancer	1
0-2 : probabilité faible	
3-6 : probabilité moyenne	
>6 : probabilité élevée	

négatifs ne devrait pas excéder 1 à 2%, ce qui est équivalent au taux d'échec de l'angiographie pulmonaire pour l'EP et de la phlébographie pour la TVP (7).

La VPN dépend de la probabilité clinique qu'un patient présente une MTEV (8). Dans le cas de la TVP, cette probabilité peut être établie empiriquement ou quantifiée de façon plus formelle suivant le score de Wells (9) (Tableau I). Chez les patients présentant une probabilité clinique faible ou modérée de TVP (score de Wells < 3 points), la VPN du dosage des D-dimères est proche de 100%. Chez ces patients, un résultat négatif de D-dimères est suffisant pour exclure le diagnostic de TVP sans devoir recourir aux examens d'imagerie (10, 11). Par contre, lorsque la probabilité clinique est élevée (score de Wells \geq 3), le dosage des D-dimères présente un pourcentage significatif de faux négatifs (jusqu'à 20%) et n'est pas recommandé pour exclure, à lui seul, le diagnostic de TVP (7).

Des recommandations analogues s'appliquent au diagnostic d'EP. Dans ce cas, la probabilité clinique peut être évaluée suivant le score de Wells (12) ou celui de Genève (13) (Tableaux II et III). Lorsque la probabilité clinique est faible ou modérée (score de Wells \leq 6 ou score de Genève \leq 8), un taux normal de D-dimères peut permettre d'exclure avec sécurité le diagnostic d'EP (14). L'exclusion du diagnostic d'EP par le seul dosage des D-dimères n'est pas recommandé lorsque la probabilité clinique est élevée (score de Wells > 6, score de Genève > 8). Ajoutons que seulement 10% des patients avec une forte probabilité de MTEV auront des D-dimères négatifs, d'où le peu d'intérêt de réaliser ce dosage dans ces conditions. La place des D-dimères dans la stratégie diagnostique d'exclusion de la MTEV est schématisée à la Figure 2.

Si les techniques ELISA sensibles sont recommandées pour exclure le diagnostic de MTEV en cas de probabilité clinique faible ou moyenne, les techniques moins sensibles d'hémagglutina-

TABLEAU III : SCORE DE GENÈVE POUR UNE SUSPICION D'EP

Critères cliniques	Points
Age 60-79 ans	1
Age > 79 ans	2
Antécédent de TVP/PE	2
Chirurgie récente	3
Fréquence cardiaque > 100 battements/min	1
PaCO ₂ , mmHg	< 36 36-39
PaO ₂ , mmHg :	< 49 49-60 60-71 71-82
Radiographie thoracique positive	1
0-4 : probabilité faible	
5-8 : probabilité moyenne	
\geq 9 : probabilité élevée	

tion sur sang total et d'immunoturbidimétrie ne peuvent être utilisées avec sécurité qu'en cas de probabilité clinique faible (6). En termes d'économies réalisées, l'utilisation des D-dimères permet d'exclure la MTEV chez environ 30% des patients externes symptomatiques sans recours à des examens d'imagerie (15).

La stratégie d'exclusion de la MTEV par le dosage des D-dimères n'est applicable que pour les patients ambulatoires (16). 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 vasculites, 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. Il a été démontré qu'au-delà de 3 jours d'hospitalisation, la spécificité du dosage n'est plus que de 15% (17). 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. 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.

Une augmentation des D-dimères peut s'observer dans un certain nombre de situations cliniques non thrombotiques. Les patients souffrant de pathologies cancéreuses sont à risque de développer une MTEV. Toutefois, une

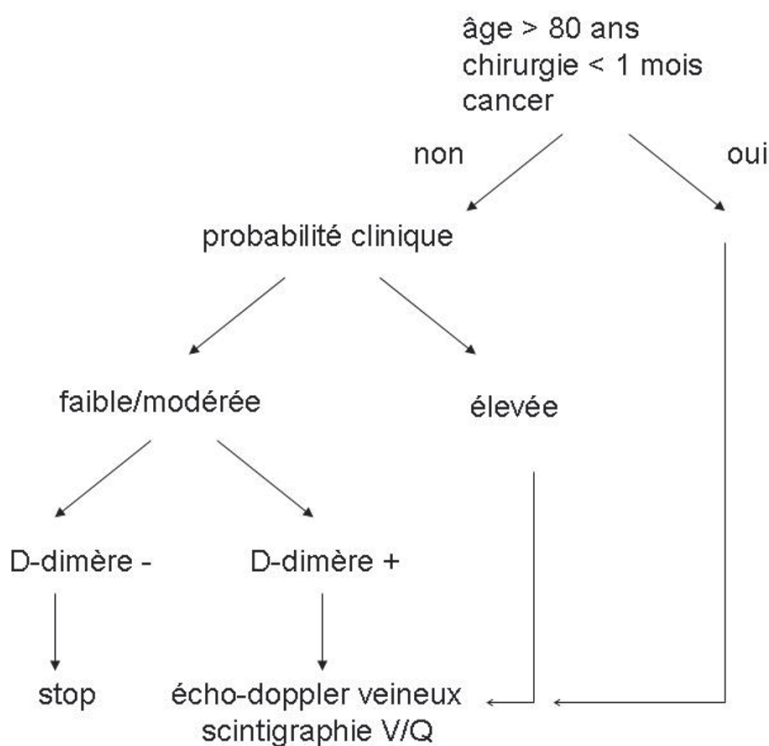


Figure 2. Intégration du dosage des D-dimères dans la stratégie diagnostique de la maladie thrombo-embolique

augmentation non spécifique des D-dimères est fréquemment observée dans ce groupe de patients en l'absence de toute pathologie thrombotique. Un traumatisme ou une intervention chirurgicale induit une élévation des D-dimères, initialement par formation intravasculaire de fibrine, ultérieurement par libération de produits de dégradation de fibrine à partir de dépôts extravasculaires. La grossesse s'accompagne également d'une augmentation graduelle des D-dimères dont les valeurs moyennes dépassent 500 ng/mL dès le deuxième trimestre de la gestation. La grossesse s'accompagne de modifications de l'hémostase vers un état d'hypercoagulabilité. Dans ce cadre, l'élévation des marqueurs d'activation de la coagulation et d'activation du système fibrinolytique, comme les D-dimères, traduit une augmentation de l'activité thrombinique et de la fibrinolyse. Ceci rend problématique l'interprétation des taux de D-dimères chez les femmes enceintes susceptibles de présenter une MTEV. Enfin, on observe une augmentation des D-dimères en fonction de l'âge : au-delà de 80 ans, la spécificité du dosage n'est plus que de 5% (17). Une règle simple consiste à ne prescrire le dosage des D-dimères en cas de suspicion de MTEV que chez les patients de moins de 80 ans, ne souffrant pas de cancer évolutif et n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale dans les 30 jours précédents (18).

ESTIMATION DU RISQUE DE RÉCIDIVE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE PAR LA MESURE DES D-DIMÈRES

Après un premier épisode de MTEV, le risque de récurrence est relativement élevé avec des conséquences importantes tant précoces (mortalité de 5% en cas de récurrence) que tardives (syndrome post-thrombotique). Le traitement par anticoagulants oraux à long terme est indiqué pour réduire ce risque; toutefois, les complications associées à ce traitement ne sont pas négligeables puisque l'on compte jusqu'à 2% d'accidents hémorragiques majeurs chaque année. Il est admis que les patients présentant un premier épisode de MTEV, associé à un événement déclenchant circonstanciel (immobilisation momentanée, par exemple), ont un faible risque de récurrence et ne nécessitent pas d'anticoagulation prolongée. Par contre, les patients présentant un premier épisode de MTEV idiopathique ou associé à des facteurs de risque persistants pourraient bénéficier d'un

TABLEAU IV : PATHOLOGIES ASSOCIÉES À LA CIVD ET INTÉGRÉES AU SCORE DE L'ISTH

- Infection sévère - sepsis
- Polytraumatisme - trauma crânien - embolie graisseuse
- Destruction tissulaire (p. ex. pancréatite)
- Cancers solides - affection lympho/myéloproliférative
- Accidents obstétricaux
- Malformations vasculaires
- Insuffisance hépatique
- Réactions toxiques et immunologiques (incompatibilité transfusionnelle, rejet de greffe).

TABLEAU V : SCORE ISTH DE CIVD DÉCOMPENSÉE

Test	0 point	1 point	2 points	3 points
Plaquettes (*10 ⁹ /L)	≥ 100	50-99	<50	-
D-dimères (ng/mL)	≤2000	-	2000-8000	>8000
Taux de prothrombine (%)	≥60	30-60	<30	-
Fibrinogène (g/l)	≥ 1.0	< 1.0	-	-

≥5 : compatible avec CIVD décompensée
 <5 : compatible avec CIVD compensée, à répéter.

traitement à long terme. La durée du traitement anticoagulant devrait donc être adaptée au risque réel de récurrence. On a récemment montré que ce risque peut être estimé par la mesure du taux de D-dimères un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant. Un taux anormal s'accompagne d'un risque élevé de récurrence, toutes catégories de patients confondues. La valeur prédictive négative du dosage est particulièrement élevée chez les patients ayant présenté un premier épisode de MTEV idiopathique (VPN de 93%) et chez les patients thrombophiliques (VPN de 96%) (19, 20). L'étude prospective PROLONG a pour objectif de déterminer si un taux normal de D-dimères peut être utilisé avec sécurité pour interrompre après 6 mois un traitement anticoagulant.

INTÉRÊT DES D-DIMÈRES DANS LE DIAGNOSTIC DE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une activation généralisée de la coagulation et de la fibrinolyse qui peut compliquer une variété de pathologies. Celles-ci représentent des situations au cours desquelles on observe une atteinte vasculaire majeure (endotoxémie, choc), la libération d'enzymes protéolytiques (trypsine dans la pancréatite aiguë), ou la libération de thromboplastine tissulaire (lésions traumatiques ou chirurgicales, embolie amniotique). Lorsque la coagulation est massivement activée, on assiste à une consommation des plaquettes et facteurs de la coagulation puis au développement d'une diathèse hémorragique. Une activation de la fibrinolyse et la consommation des inhibiteurs physiologiques de la coagulation font partie intégrante du syndrome. La réponse fibrinolytique peut être neutralisée en raison d'une augmentation du PAI, par l'intermédiaire notamment de l'endotoxine et des cytokines inflammatoires, interleukine-1 et tumor necrosis factor- α . On pourra observer simultanément des signes d'activation de la fibrinolyse (augmentation des D-dimères, dimi-

nution de l' α 2-antiplasmine) et des signes d'inhibition de la fibrinolyse (augmentation du PAI). Si la fibrinolyse est neutralisée ou épuisée par consommation du plasminogène, ceci favorise la formation de dépôts fibrineux et une ischémie menant à la défaillance viscérale multiple.

Le diagnostic de CIVD se fonde sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La Société Internationale de Thrombose et Hémostase (ISTH) a tenté de standardiser les critères diagnostiques de CIVD (21, 22). Une première distinction est faite entre la CIVD décompensée («overt» ou «high grade disseminated intravascular coagulation (DIC)») et la CIVD compensée («low grade» ou «non-overt DIC»). Le diagnostic de CIVD décompensée requiert, d'une part, la présence d'un trouble clinique sous-jacent connu pour provoquer la CIVD (Tableau IV) et, d'autre part, la mise en évidence d'une consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation suivant un score biologique (Tableau V). Le score comprend des paramètres biologiques disponibles en urgence dans tout laboratoire hospitalier : numération plaquettaire, dosage des D-dimères, temps de prothrombine et fibrinogène. En unité de soins intensifs, jusqu'à 30% des patients atteints d'une pathologie classiquement associée à une CIVD peuvent présenter un score diagnostique de CIVD (≥ 5). La diminution des plaquettes, la chute de l'activité prothrombinique et l'augmentation des D-dimères s'avèrent les plus discriminants. Le fibrinogène, protéine de la phase aiguë, n'est pas toujours diminué en cas de CIVD, particulièrement lorsque la pathologie déclenchante s'accompagne d'une réaction inflammatoire.

Dans la CIVD compensée, les tests globaux, plaquettes, fibrinogène et temps de prothrombine, sont d'un intérêt limité puisqu'il n'existe pas dans ce cas de déséquilibre entre consommation et production des facteurs de coagulation. L'évolution de ces paramètres prend plus d'importance que leurs valeurs propres. Le dosage des D-dimères garde toute sa sensibilité en cas de CIVD compensée. Des tests plus spécifiques,

démontrant une activation anormale de la coagulation, peuvent être mis en œuvre. En tant qu'inhibiteur physiologique de la thrombine avec laquelle elle forme un complexe inactif, l'antithrombine III est progressivement déplétée en présence d'une activation excessive de la coagulation. De même, l' α 2-antiplasmine, inhibiteur physiologique de la plasmin, est consommée en cas d'activation généralisée de la fibrinolyse. Des taux abaissés d'antithrombine et d'antiplasmine ou l'élévation des complexes thrombine/antithrombine sont le signe d'une CIVD active. Ces tests spécifiques sont toutefois du ressort de laboratoires spécialisés et ne sont généralement pas disponibles sous la forme de dosages unitaires.

CONCLUSION

En raison de son manque de spécificité, le dosage des D-dimères n'a d'intérêt qu'en tant que test d'exclusion. Associé à un score clinique faible à modéré, un dosage négatif de D-dimères permet d'exclure le diagnostic de maladie thrombo-embolique, sans devoir recourir à des examens d'imagerie. Cette stratégie ne peut être appliquée en toute sécurité qu'avec les méthodes les plus sensibles de dosage des D-dimères, basées sur le principe de l'ELISA. Chez les patients présentant une forte probabilité clinique de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire, ainsi que chez les patients âgés, ou souffrant d'affections cancéreuses évolutives, ou ayant subi une intervention chirurgicale dans le mois écoulé, le dosage des D-dimères n'apporte pas d'élément contributif au diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brummel KE, Butenas S, Mann KG.— An integrated study of fibrinogen during blood coagulation. *J Biol Chem*, 1999, **274**, 22862-22870.
2. Dempfle CE.— Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2000, **26**, 631-641.
3. Reber G, de Moerloose P.— D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2000, **26**, 619-624.
4. de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A et al.— Performances of the VIDAS D-dimer new assay for the exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2001, **85**, 185-186.
5. White RH.— The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, **107**, 41-48.
6. Stein PD, Hull RD, Patel KC et al.— D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 589-602.
7. Perrier A, Palareti G.— D-dimer testing and venous thromboembolism: four view points. *J Thromb Haemost*, 2005, **3**, 382-384.
8. Kelly J, Hunt BJ.— A clinical probability assessment and D-dimer measurement should be the initial step in the investigation of suspected venous thromboembolism. *Chest*, 2003, **124**, 1116-1119.
9. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al.— Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, 1997, **350**, 1795-1798.
10. Wells PS, Owen C, Doucette S et al.— Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*, 2006, **295**, 199-207.
11. Schutgens REG, Ackermans P, Haas FJLM et al.— Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*, 2003, **107**, 593-597.
12. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al.— Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*, 2000, **83**, 416-420.
13. Wicki J, Perneger TV, Junod AF et al.— Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 92-97.
14. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J et al.— Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA*, 2003, **290**, 2849-2858.
15. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al.— Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*, 1999, **353**, 190-195.
16. Perrier A.— D-dimer for suspected pulmonary embolism: whom should we test? *Chest*, 2004, **125**, 807-809.
17. 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.
18. Bosson JL, Barro C, Satger B et al.— Quantitative high D-dimer value is predictive of pulmonary embolism occurrence independently of clinical score in a well-defined low risk factor population. *J Thromb Haemost*, 2005, **3**, 93-99.
19. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al.— Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation*, 2003, **108**, 313-318.
20. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al.— Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost*, 2002, **87**, 7-12.
21. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK et al.— Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 2001, **86**, 1327-1330.
22. Sivula M, Tallgren M, Pettila V.— Modified score for disseminated intravascular coagulation in the critically ill. *Intensive Care Med*, 2005, **31**, 1209-1214.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. A. Gothot, Service d'Hématologie biologique et Immuno-Hématologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : agothot@ulg.ac.be