

D-DIMÈRES

DEFINITION

Les D-dimères sont les produits de dégradation spécifique de la fibrine. Lors de la fibrinolyse, la plasmine dégrade le fibrinogène et la fibrine soluble en fragments X, Y, D et E, tandis que la fibrine stabilisée (par le facteur XIIIa) est dégradée en fragments de tailles plus petites et variables appelés oligomères X, eux-mêmes dégradés en D-dimères (produits terminaux de lyse du caillot). La structure moléculaire des D-dimères est hétérogène, ce qui explique, en partie, les problèmes de standardisation rencontrés pour ce dosage, notamment liés à l'utilisation d'anticorps dirigés contre des épitopes différents.

BIOPATHOLOGIE

La coagulation sanguine aboutit à la formation d'un caillot dont l'extension vasculaire est physiologiquement contrôlée par le système de la fibrinolyse ; l'enzyme-clé de ce système, la plasmine clive la fibrine stabilisée par le facteur XIIIa, et libère les produits de dégradation de la fibrine, les D-dimères.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le principal intérêt du dosage des D-dimères est le diagnostic d'exclusion d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'une embolie pulmonaire (EP) récente (datant de moins de 10 jours). L'objectif de ce dosage (combiné à la probabilité clinique) est d'identifier rapidement, à moindre coût et de manière non invasive, les patients qui peuvent en toute sécurité être dispensés de traitement anticoagulant.

Le dosage des D-dimères a désormais une place dans la stratégie diagnostique non invasive des accidents thromboemboliques, associés à l'échodoppler, l'angioscanner pulmonaire et/ou la scintigraphie de ventilation-perfusion.

Les D-dimères constituent un témoin d'une activation de la coagulation. A ce titre, leur dosage trouve un intérêt dans le diagnostic et le suivi des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) et des fibrinolyse primitives, à côté d'autres marqueurs biologiques (numération plaquettaire, dosage du fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation).

Des études récentes ont mis en évidence un intérêt des D-dimères pour identifier les patients à risque de récurrence après l'arrêt d'un traitement par antivitamines K. Si les D-dimères sont négatifs 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement, la probabilité qu'il y ait une

récurrence thromboembolique veineuse est plus faible que si le taux de D-dimères est élevé. De fait, ce dosage pourrait aider à la décision de poursuivre ou d'interrompre un traitement anticoagulant oral.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Plasma citraté 0,109 M au 1/10 (0,5 ml pour 4,5 ml de sang). Les tubes citratés 0,129 M sont acceptés. Le sujet ne doit pas être obligatoirement à jeun : une collation légère sans matière grasse est autorisée ; café, tabac et alcool doivent être évités dans l'heure qui précède le prélèvement.

Pour plus de renseignements, se référer à la fiche «Conditions préanalytiques générales en hémostase».

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Traitements en cours ?

– Traitement anticoagulant : antivitamines K (Sintrom®, Préviscan®, Coumadine®), héparines standard et de bas poids moléculaire : les D-dimères diminuent sous traitement anticoagulant.

– Traitements thrombolytiques : streptokinase (Streptase®), urokinase (Urokinase® Choay), rt-PA (Actilyse®), ténecteplase (Métalyse®) : Ces traitements augmentent la concentration plasmatique des D-dimères.

Age du patient ?

Patient ambulatoire ou hospitalisé (chirurgie récente...) ?

Affection intercurrente (infection, cancer...) ?

Grossesse ?

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Le prélèvement est stable 24 h à température ambiante, plusieurs semaines à - 20 °C ; plusieurs mois à - 70 °C.

Le prélèvement est transmis sous forme d'échantillon congelé, idéalement dans les 4 heures suivant le prélèvement. Il est recommandé de faire une décongélation rapide au Bain-marie à 37 °C.

METHODES DE DOSAGE

De nombreuses techniques de dosage sont actuellement disponibles sur le marché. Certaines techniques fournissent un résultat qualitatif, d'autres un résultat semi-quantitatif, d'autres, enfin, un résultat quantitatif.

Le problème majeur est l'absence de standardisation des techniques. Celles-ci peuvent différer par la méthode mise en œuvre (agglutination de particules de nature variée, ELISA), le type d'anticorps utilisé (monoclonal ou polyclonal) ou les épitopes reconnus par ces anticorps.

Les techniques les plus anciennes sont des techniques d'agglutination de particules de latex sensibilisées. Les résultats sont semi-quantitatifs et la limite de détection est de 500 ng/ml. Leur sensibilité est insuffisante pour exclure une TVP (66 à 96 %). Leur utilisation doit être aujourd'hui réservée au diagnostic ou au suivi des CIVD.

Les techniques plus récentes sont automatisées et rapides. Il s'agit soit de tests unitaires automatisés de type ELISA (2^e génération), soit de techniques dites « latex quantitatifs » adaptées sur automates de coagulation. Ces méthodes récentes ont, dans l'ensemble, une très bonne sensibilité (voisine de 100 %) qui autorise leur utilisation dans le diagnostic d'exclusion d'une TVP ou d'une EP récente.

UNITES ET VALEURS DE REFERENCE

Il n'existe pas de standard international : les concentrations mesurées par différentes techniques ne sont donc pas comparables, d'autant plus que certains résultats sont exprimés en unités équivalent fibrinogène (FEU), tandis que d'autres le sont en unités D-dimères (DDU), 1 µg/ml FEU correspondant à 0,5 µg/ml DDU. Il y a eu depuis 1993, un effort entrepris pour standardiser l'unité de mesure des D-dimères en unités équivalents fibrinogène.

Les valeurs de référence varient d'un réactif à l'autre et il convient d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Néanmoins, un certain nombre de techniques validées dans la littérature, notamment les techniques quantitatives ELISA, ont retenu comme valeurs de référence les résultats inférieurs à 500 ng/ml (soit 0,5 µg/ml).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les D-dimères augmentent avec l'âge et sont élevés au cours de la grossesse.

Selon P. Toulon *et al* (GEHT oct 2011), le seuil de la technique utilisée (500 ng/ml par exemple) peut être retenu pour exclure une TVP/EP jusqu'à 59 ans, puis il pourrait être augmenté de 100 ng/ml par tranche de 10 ans d'âge à partir de 60 ans (600 ng/ml pour les patients âgés de 60 à 69 ans...). Ceci augmenterait la spécificité globale du test en conservant une bonne VPN (99 %).

Concernant la femme enceinte, physiologiquement, la grossesse est associée à un syndrome d'activation de la coagulation dont témoigne l'augmentation des D-dimères. Le diagnostic d'EP pose problème chez la femme enceinte car la clinique est peu discriminante (ces femmes ont souvent les « jambes lourdes » et/ou sont essouffées) et le score de Wells ne s'applique pas. Les D-dimères pourraient être utiles, en augmentant le seuil de décision clinique en fonction de l'évolution de la grossesse, même si aucune valeur seuil n'est

actuellement validée. Toutefois, une équipe strasbourgeoise (O. Feugeas *et al*, communication SNBH 2011) utilise les seuils de 1000, 2000, et 3000 ng/ml, respectivement aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres. Toute valeur supérieure associée à une symptomatologie clinique serait un argument supplémentaire en faveur d'un événement thromboembolique veineux (ETEV) requérant la réalisation d'un scanner spiralé. Toute valeur comprise entre 500 ng/ml et ces seuils ne permet pas d'exclure sans examen complémentaire un ETEV ; en-deçà de 500 ng/ml, un ETEV peut raisonnablement être écarté.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Une concentration plasmatique de D-dimères inférieure au seuil déterminé pour la technique utilisée permet d'exclure avec une sensibilité proche de 100 % le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), à condition que ce seuil ait été validé sur la base d'études cliniques réalisées avec cette technique. Mais les D-dimères augmentent dans de nombreuses situations de façon non spécifique ce qui explique que la spécificité du dosage des D-dimères dans la MTEV soit faible.

Les causes d'augmentation non spécifiques des D-dimères sont variées : femmes enceintes, patients âgés de plus de 80 ans, patients hospitalisés, patients atteints de cancer, état infectieux ou inflammatoire, après une chirurgie ou un traumatisme récent.

Une concentration élevée de D-dimères ne permet en aucun cas de conclure à l'existence d'une TVP ou d'une EP (*cf. ci-dessus*).

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étude validée établissant une relation entre le taux de D-dimères et l'existence d'une thrombose, ou en cas de thrombose avérée, entre la concentration plasmatique en D-dimères et la localisation de la thrombose, l'importance du thrombus ou la prédiction du risque de récurrence. Seule l'imagerie (échodoppler, scanner hélicoïdal, pléthographie, scintigraphie...) permet alors de poser le diagnostic avec certitude.

Une augmentation très importante des D-dimères doit faire rechercher une CIVD.

Une concentration de D-dimères < 500 ng/ml, 3 à 4 semaines après l'arrêt d'un traitement par antivitamines K pourrait être un argument confortant l'intérêt d'interrompre ce traitement. Palareti *et al* (*Circulation* 2003) avait montré chez environ 600 patients ayant une TVP idiopathique que la concentration en D-dimères mesurée 1 mois après l'arrêt du traitement anticoagulant était prédictive de récurrence (risque relatif x 2,3 si la concentration en D-dimères était anormale), discutant l'intérêt d'une reprise éventuelle des AVK dans cette population sélectionnée. Eichinger S *et al* (*JAMA* 2003) ont confirmé ces données avec des D-dimères mesurés 3 semaines après l'arrêt du traitement AVK. Puis, Cosmi B *et al* ont montré, dans l'étude

PROLONG, que les patients qui avaient des D-dimères élevés 1 mois après l'arrêt des AVK et étaient remis sous traitement anticoagulant, avaient un risque de récurrence diminué de manière très significative et même inférieur à ceux ayant des D-dimères normaux à l'arrêt du traitement. Cette indication du dosage des D-dimères n'est toutefois pas validée actuellement.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Samama M.M., *Hémostase et thrombose*, Le Cahier BIOFORMA N° 20, 2000.
- Logiciel d'autoformation des biologistes en hémostase, CDROM Bioforma 2004.
- Samama M.M., *Rôle des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique : une avancée biologique*, Immunoanal Bio Spéc 1999; 14: 256-9.
- 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: 313-8.
- Palareti G., Cosmi B., Legnani C., et al for the PROLONG Investigators, *D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy*, New Engl J med 2006;355:1780-9.