



D-dimères: revue narrative

Nadia Loumrhari¹, Loris Wauthier², Julien Favresse^{2,3}, Michaël Hardy^{4,5}, Jonathan Douxfils^{6,7}, Delphine Wautier¹, Medhi Khourssaji⁴, François Mullier^{4,5}

1. Orthopedic surgery department, Namur Thrombosis and Hemostasis Center, Yvoir;

Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur

2. Department of Laboratory Medicine, Clinique St-Luc Bouge, Namur

3. Department of Pharmacy, Namur Research Institute for Life Sciences, University of Namur

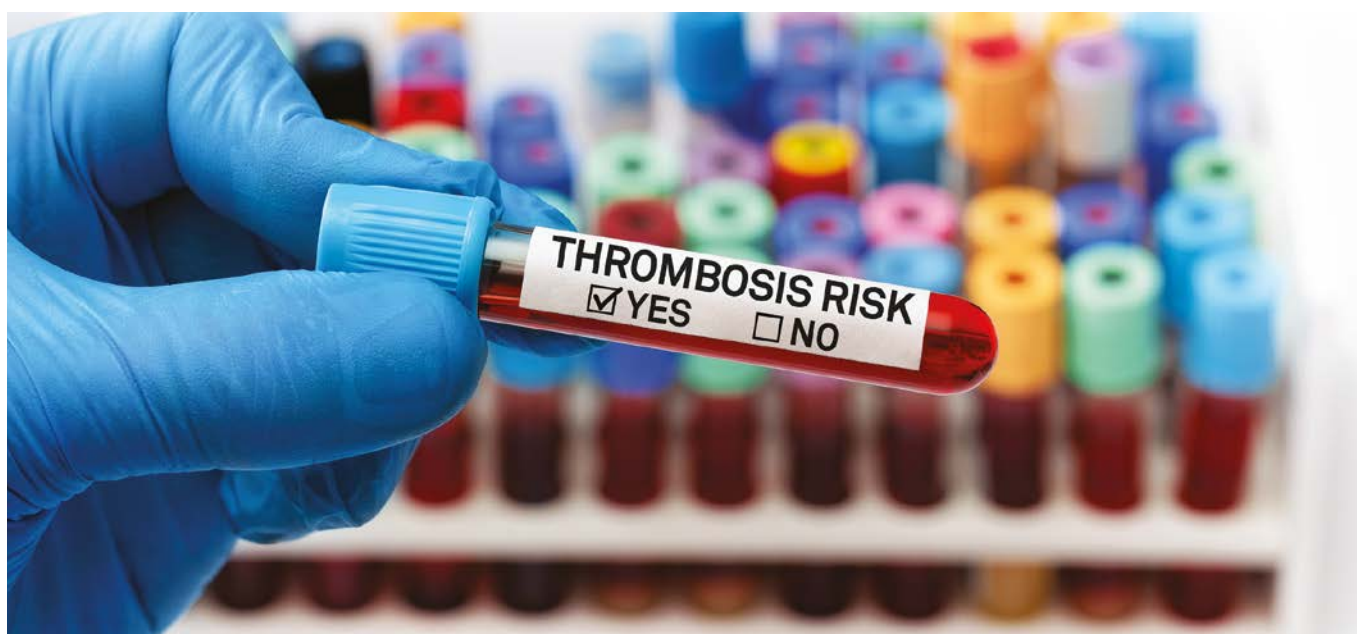
4. Namur Thrombosis and Hemostasis Center, Hematology Laboratory, Yvoir; Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur

5. Institute for Experimental and Clinical Research (IREC), Pôle Mont Godinne (MONT), UCLouvain, Yvoir

6. Department of Pharmacy, Namur Thrombosis and Hemostasis Center,

Namur Research Institute for Life Sciences, University of Namur

7. QUALIblood s.a., Namur



Nadia Loumrhari



Medhi Khourssaji

Les D-dimères sont des produits solubles issus de la dégradation de la fibrine par la plasmine. Les D-dimères peuvent donc être considérés comme un biomarqueur de l'activation *in vivo* de la coagulation et de la fibrinolyse, dont la principale application clinique dans la pratique quotidienne est l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Les D-dimères ont également été étudiés pour évaluer le risque de récurrence de la MTEV et aider à définir la durée optimale du traitement anticoagulant en cas de MTEV et pour dépister les personnes présentant un risque accru de MTEV.

Cette analyse narrative vise à 1) revoir la définition des D-dimères, 2) discuter des variables pré-analytiques affectant la mesure des D-dimères, 3) revoir et comparer les performances des tests et certaines variables post-analytiques (par exemple, différentes unités et seuils ajustés à l'âge), et 4) discuter de l'intérêt de la mesure des D-dimères dans différents contextes cliniques, y compris la grossesse, le cancer et la Covid-19.

Les D-dimères: un paramètre de laboratoire aux multiples facettes

Le terme «D-dimères» est largement utilisé pour désigner un mélange de produits de dégradation de la fibrine par la plasmine. Les D-dimères se distinguent des autres produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDFs) par la liaison covalente (action du facteur XIII activé) (**Figure 1**). **Les taux plasmatiques de D-dimères indiquent donc une activation in vivo de la coagulation et de la fibrinolyse**, mais pas nécessairement dans le système vasculaire (**Figure 1**). La demi-vie plasmatique des D-dimères est d'environ 6 à 8 heures. L'élimination se fait par excrétion rénale et par les cellules mononucléaires phagocytaires. Chez les sujets sains, le taux de D-dimères est faible en raison de la conversion physiologique du fibrinogène en fibrine. Les immunodosages des D-dimères sont conçus pour détecter

un épitope spécifique sur les produits de dégradation de la fibrine réticulée par le facteur XIIIa. Chaque anticorps monoclonal a sa propre spécificité (1).

Considérations préanalytiques

La phase préanalytique (incluant les étapes allant de la prescription de l'examen jusqu'au traitement de l'échantillon au laboratoire) est un déterminant majeur de la qualité des résultats. L'impact des variables préanalytiques sur les D-dimères est résumé dans le tableau 1. La littérature est plutôt rassurante à ce sujet. Néanmoins, l'interférence potentielle de l'hémolyse n'est pas à négliger (**Tableau 1**) (1).

Considérations analytiques

Il existe de multiples sources d'hétérogénéité dans les dosages des D-dimères. Ces différences incluent notamment la spécificité

des anticorps monoclonaux, les différentes tailles de fragments détectés, les différences dans les unités utilisés et les seuils cliniques, ainsi que l'absence de référence internationale pour la réalisation et l'interprétation de ces tests. Les D-dimères sont rapportés en (unités) FEU ou DDU. Des études prospectives ont été réalisées pour valider les seuils avec certains réactifs (Vidas, AxSYM, STA Liatest). En l'absence de telles études, une comparaison avec des tests validés doit être effectuée comme l'exige la nouvelle réglementation sur le diagnostic in vitro (IVDR). Un CV < 10% doit être observé au seuil de décision diagnostique. Pour garantir l'utilité clinique dans les situations d'urgence, le *Turn around time* (TAT) des D-dimères doit être < 1h (1).

Les D-dimères doivent être mesurés avant le début de l'anticoagulation, car ils ont

Figure 1:

Mécanisme de production des D-dimères (1). Les molécules de fibrinogène sont composées de deux domaines «D» reliés à un domaine «E» central par des spires. Sous l'action de la thrombine, les fibrinopeptides A (et B) sont clivés. Les monomères de fibrine s'assemblent pour former des polymères. Les polymères de fibrine sont ensuite stabilisés par l'action du facteur XIIIa, qui lie de manière covalente deux domaines D adjacents de deux monomères de fibrine différents par l'intermédiaire de leurs chaînes gamma et établit de multiples liaisons covalentes entre les extensions de la chaîne alpha (non illustré). Une fois que le plasminogène est activé en plasmine, cette dernière clive le polymère de fibrine stabilisé. Le produit final de la dégradation de la fibrine est l'espèce DDE, comprenant deux domaines D liés de façon covalente et associés à un nodule E. Le terme «D-dimères» comprend un mélange large de produits de dégradation de la fibrine «cross-linked» avec une gamme large de poids moléculaire (environ 200 à plus de 10.000kDa).

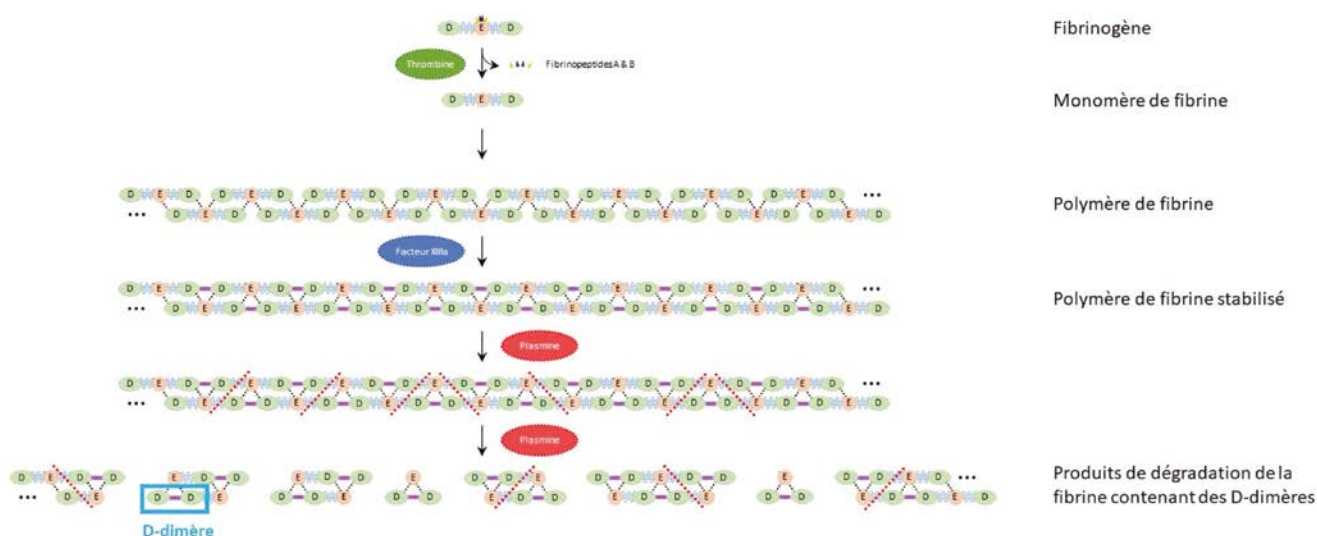




Tableau 1:

Données préanalytiques spécifiques concernant le test des D-dimères.

Variables préanalytiques	Recommandations générales pour les laboratoires d'hémostase	Données spécifiques concernant les D-dimères
Collecte d'échantillons		
Calibre de l'aiguille	19-22 G	23-25 G également tolérés
Système papillon	Découragé	Toléré
Tube de collecte	Matériau non activant (verre siliconé ou plastique polypropylène)	Verre ou plastique
Anticoagulant	Citrate de sodium 3,2 % (105-109mmol/L)	Citrate de sodium ou héparine*
Utilisation d'un garrot	Retiré dès que l'aiguille est dans la veine (1 à 2 minutes maximum)	L'utilisation d'un garrot plus long (c.-à-d. 3 minutes) n'est pas tolérée
Livraison de l'échantillon au laboratoire	À température ambiante (15-22°C), en position verticale, généralement < 1 heure	PTS toléré
Traitement des échantillons		
Centrifugation	À température ambiante, 1 500 x g pendant au moins 15 minutes.	Protocole plus rapide autorisé (à température ambiante, 4.500 x g pendant 2 minutes)
Substances interférentes	Ne pas analyser les échantillons présentant une hémolyse.	Interférence de l'hémolyse variable en fonction de la méthodologie
Stabilité, stockage et effets congélation/décongélation	À température ambiante (15-22 °C), pas plus de 4 heures.	Au moins 24 heures à température ambiante ou à 2-8°C ou des années à -60 à -80°C Pas d'impact de la procédure congélation/décongélation

PTS = système de tubes pneumatiques

tendance à diminuer progressivement après le début de l'anticoagulation, avec une réduction significative de 25% dans les 24 heures suivant l'instauration de l'héparine [2].

Applications cliniques

Les D-dimères sont largement utilisés pour exclure une MTEV chez les patients présentant une probabilité clinique pré-test faible à intermédiaire. L'ISTH recommande une limite inférieure de l'intervalle de confiance de la valeur prédictive négative $\geq 98\%$. D'autres indications du dosage des D-dimères comprennent l'évaluation du risque de thrombose récurrente, l'orientation du traitement anticoagulant, le diagnostic et le suivi de la CIVD, l'exclusion de la dissection aortique aiguë (DAA) et la prédiction et la gestion des complications thrombotiques chez les patients atteints d'infections graves. Nous nous proposons ici de discuter de l'utilisation du test des D-dimères pour l'exclusion de la MTEV, la prédiction d'une thrombose chez les patients hospitalisés ou d'une récurrence, ainsi que pour le diagnostic et le suivi de la Covid-19.

Exclusion de la maladie thromboembolique veineuse

Épidémiologie

La MTEV englobe à la fois la TVP et l'EP. Son incidence est de 104-183 pour 100.000 personnes-années en Europe et augmente avec l'âge [2]. Le risque de MTEV est accru en présence de facteurs favorisant (intervention chirurgicale majeure, hospitalisation, traumatisme avec immobilisation, thrombophilie, obésité, cancer actif, grossesse ou post-partum et prise de contraceptifs oraux [4, 5]. Cette pathologie entraîne des coûts de santé considérables.

Règles de prédiction clinique (RPC)

Les directives internationales recommandent l'utilisation de RPC combinée au dosage des D-dimères pour identifier les patients suspects de MTEV chez qui l'imagerie peut être évitée [6, 7]. Cela réduit le risque de faux négatifs en cas de thrombus de petite taille, de traitement anticoagulant ou de timing inapproprié pour les D-dimères après l'événement thrombotique (trop tôt ou trop tard).

Les scores de Wells et de Genève révisé sont largement utilisés pour la suspicion d'EP et ont des performances diagnostiques comparables. En cas de suspicion de TVP, le score de Wells est généralement utilisé [4, 7, 8].

La RPC et les D-dimères combinés sont considérés comme sûrs si les événements thromboemboliques sont inférieurs à 1-2% après 3 mois chez les patients chez qui la MTEV a été exclue sans imagerie. Ce seuil dépend toutefois de la prévalence de la maladie. La mesure des D-dimères n'est pas nécessaire chez les patients classés dans la catégorie «élevé ou probable» ou «modéré/élevé» pour lesquels l'imagerie est recommandée [8].

Des efforts restent à faire pour améliorer l'utilisation des RPC (sous-utilisation) et des D-dimères (mesurés même en cas de probabilité clinique élevée).

Seuil ajusté à l'âge

Une augmentation des D-dimères est observée avec l'âge [1], ce qui diminue la

spécificité du test pour le diagnostic de la MTEV chez les personnes âgées et conduit à des investigations inutiles (0-18%, $\geq$ 80 ans vs 49-67%, $<$ 50 ans). Par conséquent, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été proposé (correspondant à l'âge multiplié par 10 μ g/L chez les personnes âgées de 51 ans ou plus). Ces seuils ajustés à l'âge et validés sont désormais recommandés par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et par d'autres sociétés savantes (2) pour les patients suspects d'EP mais restent peu répandus ($<$ 10%) (10, 11).

La performance du seuil ajusté à l'âge n'est pas la même pour tous les dosages de D-dimères. La VPN était $>$ 97% pour neuf tests (Vidas, Innovance, Pathfast, HemosIL HS500, Tina-Quant, AQT90 et STA Liatest) et $>$ 99% pour cinq autres (STA Liatest, AxSYM, Vidas, Innovance et HemosIL HS).

Seuils ajustés à la probabilité clinique

Les seuils de D-dimères ajustés en fonction de la probabilité clinique peuvent améliorer la prise en charge diagnostique de la MTEV en identifiant un groupe plus important de patients chez qui l'imagerie peut être évitée et ceci sans impact sur la VPN (11,12).

L'étude prospective YEARS a validé l'utilisation d'un algorithme combinant une règle de décision clinique (CDR) basée sur des signes cliniques de TVP, d'hémoptysie et d'EP comme diagnostic le plus probable et sur différents seuils de D-dimères (500 ou 1.000 μ g/L FEU (Vidas, Tina-Quant, STA Liatest, Innovance)) (13). L'utilisation d'un seuil de D-dimères ajusté à l'âge n'a pas de valeur ajoutée dans l'algorithme YEARS (14). Les seuils ajustés en fonction de la probabilité clinique et les stratégies combinées peuvent donc s'avérer plus efficaces que les seuils ajustés en fonction de l'âge pour limiter les examens d'imagerie.

MTEV et grossesse

Le taux de D-dimères augmente pendant la grossesse et le post-partum avec un taux de D-dimères supérieur au seuil de 500 μ g/L de 15%, 71% et 96% au cours des premier, deuxième et troisième trimestre, respectivement (STA Liatest), ce qui complique le diagnostic de MTEV (15). Les D-dimères reviennent à la normale vers la 6^e semaine du post-partum.

Le risque de MTEV est multiplié par 4 ou 5 pendant toute la grossesse et atteint son maximum dans le post-partum. Bien que la MTEV soit peu fréquente (1 à 2 pour 1.000 grossesses), l'EP aiguë reste l'une des principales causes de décès maternel dans les pays occidentaux.

Les scores de Wells et de Genève (9) ont été évalués dans la population générale.

L'algorithme YEARS a récemment été adapté aux femmes enceintes et a démontré que l'EP pouvait être exclue durant la grossesse (13,16). Le recours à l'angiographie pulmonaire (CTPA) a pu être évité chez 32 à 65% des patientes, avec un seul cas de TVP rapporté dans une cohorte de 498 sujets (195 avec une évaluation négative) (16).

Une méta-analyse récente évaluant l'utilisation des D-dimères chez les femmes enceintes a rapporté que le risque thromboembolique à 3 mois chez les femmes enceintes non traitées et avec un algorithme diagnostique négatif était de 0,2%, inférieur au seuil de 2% recommandé par l'ISTH pour la MTEV. Ainsi, **la mesure des D-dimères en association avec un score clinique peut aider à exclure l'EP chez les femmes enceintes, réduisant ainsi l'exposition aux rayonnements ionisants et au produit de contraste intraveineux pour la mère et le fœtus.**

MTEV et Cancer

La thrombose est l'une des principales causes de décès dans le cancer, avec un risque 9 fois plus élevé que chez les témoins appariés selon l'âge (17).

En raison de la forte prévalence de la MTEV dans le cancer, les D-dimères seuls ne suffisent pas à poser un diagnostic car la VPN est réduite. Une vaste méta-analyse a montré qu'un faible score de Wells et des D-dimères négatifs ne représentaient que 9% des patients (hospitalisés et ambulatoires) atteints de cancer et que 88 à 94% des patients nécessitaient des examens complémentaires pour exclure une MTEV. Par conséquent, **l'orientation directe vers une imagerie sans D-dimères semble préférable en termes d'efficacité diagnostique et de confort pour les patients cancéreux suspectés de TVP** (18).

Les D-dimères permettent l'évaluation du risque de MTEV associée au cancer chez les patients ambulatoires. Le score de Khorana combine différents biomarqueurs, dont la numération des plaquettes et des globules blancs, l'hémoglobine et le type de cancer, pour évaluer le risque de MTEV. Ce score ne permet toutefois pas d'identifier tous les patients qui développeront une MTEV (19).

MTEV et Maladie rénale

L'exclusion de la MTEV en cas de maladie rénale reste un défi étant donné que les fragments de D-dimères sont principalement éliminés par les reins et le catabolisme par les cellules phagocytaires. Robert-Ebadi et al (20) ont montré que les taux de D-dimères augmentaient avec l'altération de la fonction rénale et que les proportions de résultats négatifs de D-dimères diminuaient avec l'altération de la fonction rénale, passant de 46% chez les sujets dont le débit de filtration glomérulaire était normal ($\geq$ 90ml/min) à 11% chez les sujets chez lesquels il était modérément diminué (30-59ml/min). L'utilisation de seuils ajustés à la fonction rénale a été préconisée (21) mais non validée.

Prévenir la récurrence de la MTEV

La classification des patients selon leur risque est cruciale pour la prévention des récurrences pour les patients qui ont déjà souffert d'une MTEV. La question clé est de savoir si la durée du traitement anticoagulant peut être définie ou non. Les événements thrombo-emboliques peuvent être classés en événements provoqués (ex: après une immobilisation orthopédique) ou en événements non provoqués. Le risque de récurrence à deux ans est considérablement plus faible en cas de MTEV provoquée qu'en cas de MTEV non provoquée. Néanmoins, le terme «[non] provoqué» n'est pas repris dans les dernières recommandations de l'ESC, car il est potentiellement inutile pour la prise de décision concernant la durée de l'anticoagulation (22).

Le risque de récurrence un an après un premier épisode de MTEV non provoquée est plus élevé chez les hommes (9,5%) que chez les femmes (5,3%). Dans l'étude PROLONG, une MTEV récurrente est survenue chez 15% des



patients qui ont arrêté le traitement par antagonistes de la vitamine K par rapport à ceux qui ne l'ont pas arrêté (2,9%, HR: 4,26) [23]. En outre, le taux de MTEV chez les patients anticoagulés présentant une augmentation des D-dimères était significativement plus élevé chez ceux sous anticoagulants oraux directs (AODs) que chez ceux traités par warfarine [24]. Les patients présentant une MTEV non provoquée et des D-dimères augmentés un mois après l'arrêt des anticoagulants oraux avaient une incidence plus élevée de récurrence par rapport à ceux dont les D-dimères étaient négatifs [24]. Des seuils spécifiques à la méthode, ajustés à l'âge et au sexe, et des méthodes quantitatives sont recommandés pour une prédiction plus précise de la récurrence de la MTEV [24-26].

Une analyse de Palareti et al [23] a mis en évidence la survenue d'événements thromboemboliques malgré des D-dimères négatifs (6,2%). La décision de prolonger l'anticoagulation ne devrait donc pas être basée uniquement sur les taux de D-dimères.

Les modèles de prédiction pour évaluer le risque de récurrence après une première MTEV doivent prendre en compte les D-dimères combinés à divers facteurs de risque tels que l'âge, le sexe masculin, l'obésité, la TVP proximale, une thrombose résiduelle, l'hormonothérapie [27]. Le score HERDOO2 [(Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une ou l'autre jambe), D-dimères $\geq 250\mu\text{g/L}$ FEU (Vidas) sous anticoagulants; obésité avec indice de masse corporelle ≥ 30 , âge plus avancé, ≥ 65 ans] peut aider à identifier les femmes à risque plus élevé [28,29]. Tosetto et al ont démontré que le score D-dimères, âge, sexe, hormonothérapie [DASH prediction score] est plus

performant que les D-dimères seuls pour prédire la récurrence de la TEV (AUC: 0,61; $P < 0,001$) en particulier chez les sujets jeunes (< 65 ans) [30].

La méthode de mesure utilisée dans la conception et la validation de ces scores (HERDOO2 et DASH) doit être cohérente avec un suivi des D-dimères bien défini dans le temps [30,31]. Ainsi, **les preuves actuelles sur l'utilisation des D-dimères dans la gestion à long terme de la MTEV sont insuffisantes et les directives restent contradictoires**. Les D-dimères combinés à des facteurs démographiques et cliniques (modèle de risque validé) peuvent mieux prédire la récurrence de la MTEV.

Prédiction de la MTEV chez les patients hospitalisés ou ayant subi une intervention chirurgicale récente

Les D-dimères chez les patients hospitalisés ont été associés de manière indépendante à la MTEV symptomatique pendant une période d'environ trois mois (HR: 2,22) [32]. L'outil d'évaluation **IMPROVEDD** (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) utilisé pour stratifier le risque chez les patients hospitalisés comprend de nombreuses variables cliniques telles qu'un antécédent de MTEV, une thrombophilie connue, une paralysie actuelle des membres inférieurs, un cancer actuel, une immobilisation pendant ≥ 7 jours, une admission en soins intensifs ou en unité de soins coronariens, un âge > 60 ans et le dosage des D-dimères [32]. L'étude APEX, utilisée pour valider cette approche, a démontré une amélioration substantielle de la discrimination et de la reclassification du risque [33].

Chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente, le taux de D-dimères est généralement plus élevé, ce qui limite le diagnostic de la MTEV. L'absence de RPC validé et sa subjectivité compliquent l'évaluation. Par conséquent, l'imagerie est généralement conseillée en cas de suspicion de TEV.

Covid-19

L'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a entraîné une incidence élevée d'événements thromboemboliques. L'augmentation des D-dimères est l'un des signes hémostatiques les plus fréquemment associés, en particulier chez les personnes gravement atteintes, présentant une «coagulopathie associée au Covid-19» [34]. Il est largement admis que ces perturbations sont la conséquence d'un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique.

Des études ont montré que les D-dimères étaient associés à la gravité de la maladie, au risque d'évolution défavorable (soins intensifs, décès) et au risque thromboembolique [35]. Les D-dimères peuvent augmenter de façon variable pendant une période pouvant aller jusqu'à six mois après décharge du patient. Les données récentes semblent également conférer aux D-dimères un rôle pronostique pertinent à long terme, puisqu'un nombre considérable de patients, en particulier ceux qui ont souffert de formes plus sévères de Covid-19, peuvent encore présenter des valeurs élevées longtemps après la rémission et la sortie de l'hôpital [35]. Par conséquent, **les dernières recommandations de l'ISTH (2022) mentionnent la mesure des D-dimères pour décider d'ajuster la thromboprophylaxie chez les patients Covid-19 qui sont sortis de l'hôpital** [36].

Conclusions

Le dosage des D-dimères est l'un des tests les plus demandés en hémostase, en particulier dans les établissements de médecine aigue. En tant que biomarqueur fiable de la coagulation et de la fibrinolyse, des D-dimères négatifs associés à une faible probabilité clinique permettent d'exclure une MTEV. Il est actuellement recommandé d'utiliser des dosages de D-dimères à haute sensibilité pour maximiser la VPN. Chez les patients suspectés de MTEV, un taux de D-dimères supérieur à un seuil validé doit

déclencher des examens d'imagerie supplémentaires afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Étant donné qu'un large éventail d'états pathologiques peut être associé à une augmentation des taux de D-dimères, l'utilisation de seuils ajustés en fonction de l'âge et de la probabilité clinique a été proposée pour accroître la spécificité. Néanmoins, ces 2 approches (seuils ajustés soit à l'âge soit à la probabilité clinique) sont encore trop peu utilisés dans la pratique clinique courante.