

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004



THESE N° 32812

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

MEMOIRE

Du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale

Présenté et soutenu publiquement

Le mercredi 13 octobre 2004

Par

Sandrine LELUC

**UTILISATION DES D-DIMERES DANS LE DIAGNOSTIC D'EXCLUSION DE LA
MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)
Comparaison de quatre techniques de dosage**

JURY

M le Professeur Gérard Habrioux, président

M le Professeur Jean Feuillard

Mme le Docteur Françoise Fournier, maître de conférences

M le Docteur Patrice Perroud

Mme le Docteur Annie Julia, maître de conférences, directrice de thèse

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame ROCHE Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng (CLM)	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER

BELLET Virginie
DUCHIRON Cécile

Remerciements à :

Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX

Professeur des Universités

Doyen de la faculté de pharmacie

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de présider le jury de cette soutenance.

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veillez trouvez ici le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean FEUILLARD

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Chef de service du Laboratoire d'Hématologie

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Françoise FOURNIER

Maître de Conférences

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Patrice PERROUD

Praticien Hospitalier

Laboratoire d'hématologie, CHG Guéret

Je vous remercie pour votre aide et vos conseils dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Annie JULIA, directrice de thèse

Maître de conférences

Praticien Hospitalier

Vous m'avez confié ce travail et guidée tout au long de celui-ci.

Que cette thèse soit l'occasion de vous exprimer ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Mademoiselle Hélène VALADE, pour sa contribution à ce travail qu'elle a débuté.

Monsieur le Docteur MONTEIL, service de médecine nucléaire pour son aide dans la réalisation de ce mémoire.

Monsieur le Docteur LACROIX, service de CTCV pour son aide dans la réalisation de ce travail.

Le personnel du laboratoire d'hémostase et l'ensemble du personnel du laboratoire d'hématologie du CHU pour leur aide et leurs conseils au cours de la réalisation de cette thèse mais aussi pour leur disponibilité et leur gentillesse au cours de mes semestres d'internat.

Les laboratoires STAGO et INSTRUMENTATION LABORATORY qui nous ont fourni gracieusement les réactifs utilisés au cours de cette étude.

Mes collègues et amis pour leur aide et leur bonne humeur (remerciements en particulier à Sébastien, Valérie, Elise, Stéphanie et Charlotte pour leurs conseils avisés lors de la rédaction de cette thèse).

Mes parents, mon frère, ma famille, mes amis, pour leur soutien et parfois leur patience au cours de mes années d'études.

TABLE DES MATIERES

1- INTRODUCTION	8
2- THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE	9
2-1- Les thromboses veineuses profondes	9
2-1-1- Définition.....	9
2-1-2- Physiopathologie.....	10
2-1-3- Etiologies.....	12
2-1-4- Diagnostic clinique d'une TVP.....	13
2-1-5- Evolution et pronostic.....	15
2-1-6- Traitement.....	16
2-2- L'embolie pulmonaire	18
2-2-1- Définition.....	18
2-2-2- Physiopathologie.....	18
2-2-3- Diagnostic clinique de l'embolie pulmonaire.....	19
2-2-4- Evolution.....	22
2-2-5- Traitement.....	22
3- LES D-DIMERES	24
3-1- La coagulation.....	24
3-2- Fibrinof ormation.....	25
3-3- Fibrinolyse.....	26
3-4- Utilisation clinique du dosage des D-dimères.....	29
3-5- Apport des D-dimères dans le diagnostic de MTEV.....	30
3-6- Méthodes de dosage des D-dimères.....	37
4- COMPARAISON DE QUATRE TECHNIQUES DE DOSAGE DES D-DIMERES	40
4-1- But.....	41
4-2- Matériel et méthodes.....	43
4-2-1- Patients.....	44
4-2-2- Recueil des plasmas.....	44
4-2-3- Méthodes de dosage.....	46
4-2-4- Interprétation des résultats des dosages des D-dimères.....	47
4-2-5- Analyse des données.....	47
4-2-6- Examens complémentaires.....	48
4-3- Résultats.....	49
4-3-1- Rapidité et facilité d'utilisation des techniques.....	50
4-3-2- Comparaison des prix des réactifs.....	50
4-3-3- Dosage des D-dimères.....	51
4-3-4- Etude de la répétabilité des quatre techniques de dosage pour deux concentrations de D-dimères.....	51
4-3-5- Etude de la concordance des résultats entre les techniques.....	53
4-3-6- Courbes de corrélation.....	54
4-3-7- Imagerie.....	58
4-3-8- Etude des spécificités, sensibilités, valeurs prédictives négatives et positives pour chacune des techniques.....	59
4-3-9- Calcul des aires sous la courbe (AUC) et comparaison des aires.....	60
4-3-10- Etude de la positivité des D-dimères en fonction de l'âge des patients.....	63
4-4- Discussion.....	65
4-4-1- Praticabilité.....	66
4-4-2- Coût du dosage.....	66
4-4-3- Problème des rejets de plasmas.....	67
4-4-4- Répétabilité.....	67
4-4-5- Courbes de corrélation et concordance.....	68
4-4-6- Etude des faux négatifs.....	69
4-4-7- Sensibilités et spécificités, valeurs prédictives négatives et positives.....	70
4-4-8- Problème du seuil décisionnel et des unités utilisées pour le rendu des résultats.....	72
4-4-9- Biais de recrutement des patients explorés.....	72
4-4-10- Intérêt du dosage des D-dimères chez les patients âgés de 70 ans ou plus.....	73
4-5- Conclusion.....	74
4-6- Annexes.....	76
5-BIBLIOGRAPHIE	87

1- INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qui regroupe embolie pulmonaire (EP) et thrombose veineuse profonde (TVP) constitue un important problème de santé publique de par sa fréquence, les difficultés diagnostiques et thérapeutiques qu'elle pose et l'importante morbi-mortalité dont elle est responsable.

Le diagnostic de la MTEV fait intervenir différents critères : examen clinique (non spécifique) et examens complémentaires (imagerie et biologie). La biologie occupe désormais une place importante dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV grâce au dosage des D-dimères. De nouvelles techniques de dosage, plus rapides mais aussi sensibles que la technique ELISA de référence se sont développées au cours des quinze dernières années. Ces techniques permettent de rendre un résultat de D-dimères au clinicien en moins d'une heure, avec une sensibilité supérieure à 95% d'où leur intérêt dans les algorithmes décisionnels devant une suspicion de MTEV. Un taux de D-dimères inférieur au seuil permet d'exclure la MTEV dans plus de 95 % des cas, évitant le recours à des techniques d'imagerie lourdes et coûteuses.

Le but de ce travail est de comparer quatre techniques de dosage des D-dimères et d'évaluer leur intérêt dans l'exclusion de la MTEV.

2- THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE

La maladie thromboembolique est une pathologie fréquente puisqu'elle est, après la maladie coronaire et les accidents vasculaires cérébraux, la troisième cause de maladie vasculaire.

L'incidence annuelle dans les pays occidentaux est de 1 pour 1000 habitants en ce qui concerne la TVP et de 0.5 pour 1000 habitants en ce qui concerne l'EP (51).

La complication immédiate des TVP, potentiellement mortelle, est l'embolie pulmonaire alors que les complications tardives sont dominées par la maladie post-thrombotique. Les séquelles sont la plupart du temps peu importantes d'un point de vue pulmonaire mais la maladie post-phlébitique entraîne, elle, un handicap fonctionnel majeur.

La mortalité dans le cas d'une embolie pulmonaire non traitée est de 30% et est comprise entre 2 et 8% sous traitement anticoagulant. En France, l'EP est responsable d'environ 10 000 décès par an sur les 100 000 cas d'EP enregistrés ; incidence et taux de mortalité étant corrélés à l'âge des patients (51, 3, 50, 71). Cependant, l'estimation du nombre réel d'embolies pulmonaires est difficile en raison de la fréquence des atteintes peu ou pas symptomatiques (26).

2-1- Les thromboses veineuses profondes

2-1-1- Définition

Affections caractérisées par l'oblitération de la lumière d'une veine par un processus de thrombose, résultant d'un phénomène localisé de coagulation plus ou moins associé à une altération de la paroi veineuse à ce niveau.

Ce sont des affections d'une grande fréquence, entraînant des manifestations cliniques d'intensité variable, beaucoup de TVP ou phlébites passent inaperçues. L'incidence annuelle dans les pays

occidentaux est estimée à 1 pour 1000 habitants (51) pour les TVP des membres inférieurs et à 3 pour 100 000 pour les TVP des membres supérieurs.

La TVP peut être responsable de complications à court terme (embolie pulmonaire) et d'autres complications plus tardives (maladie post-thrombotique).

2-1-2-Physiopathologie

Il y a une rupture de l'équilibre normal entre la paroi veineuse et les différents facteurs de la coagulation conduisant à une thrombose localisée (10, 27).

On retrouve trois types de facteurs favorisants, constituant la classique triade de Virchow:

- Ralentissement circulatoire : il favorise la stase sanguine dans les veines (surtout au niveau des membres inférieurs)
- Altérations de la paroi veineuse : l'altération de l'endothélium est à l'origine d'une induction de la coagulation et de l'agrégation des plaquettes (altération lors des phénomènes de compression localisée donc touchant surtout les membres inférieurs).
- Modifications de la coagulation avec tendance à l'hyper coagulabilité

Un caillot se forme sur la paroi veineuse et oblitère plus ou moins la lumière de la veine. Les thrombi se développent préférentiellement au niveau des valvules veineuses (zone où la stase est importante et l'écoulement du sang non laminaire, cf. figure 1). Le caillot, instable, peut facilement se détacher de la paroi veineuse et migrer avec le flux sanguin pour remonter jusqu'au cœur droit et aller obstruer une artère pulmonaire constituant une embolie pulmonaire. Après quelques jours, il y a organisation et transformation fibreuse du caillot augmentant l'adhérence à la paroi veineuse. Un caillot ancien et organisé peut coexister avec un caillot récent dans un territoire veineux. Les caillots des veines des membres inférieurs, dilatées par la stase, peuvent être très volumineux (et en cas de migration, obstruer totalement l'arbre artériel pulmonaire).

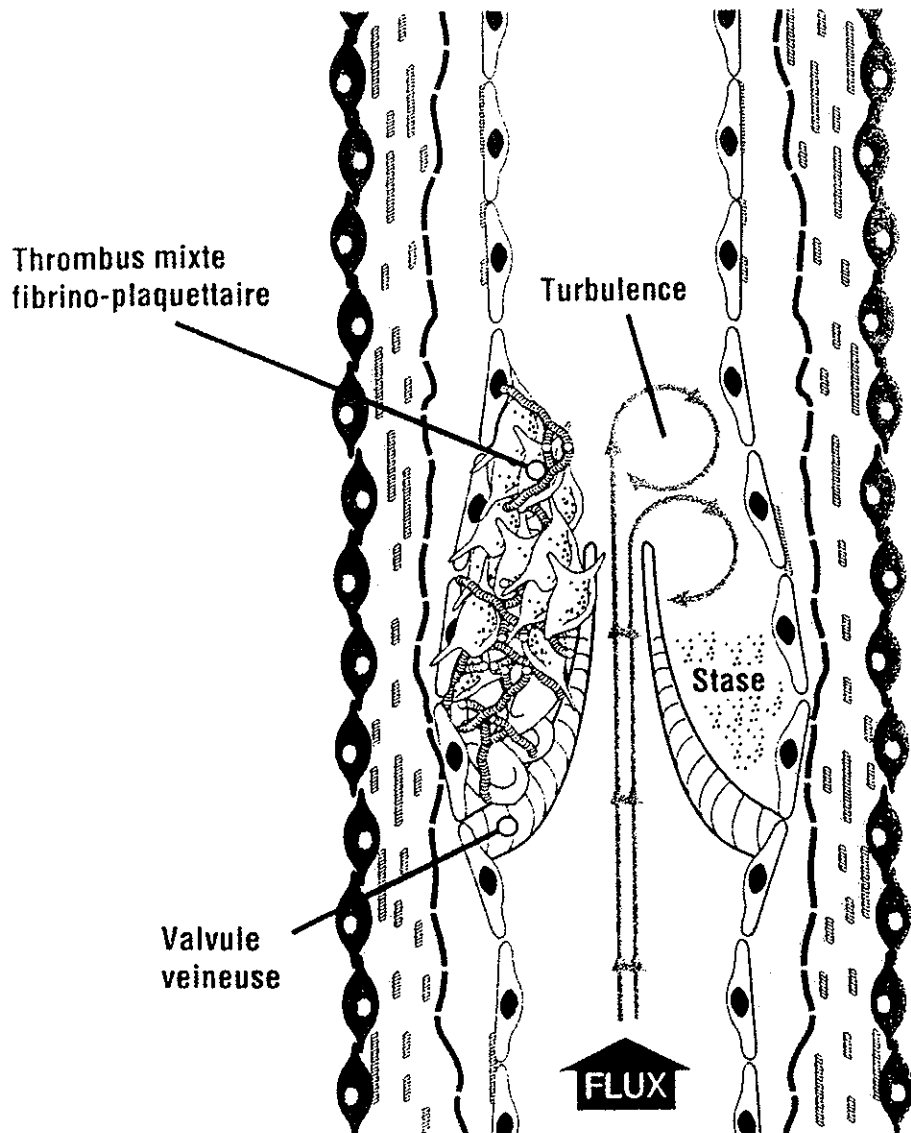


Figure 1 : Histopathologie de la thrombose veineuse en fonction du stade de développement du thrombus et de l'hémorrhéologie (40)

Si le caillot ne migre pas (c'est le cas le plus fréquent) et ne se dissout pas rapidement, il va obstruer définitivement la lumière veineuse et entraîner des troubles de la circulation veineuse dans ce territoire (conséquences trophiques).

Les TVP se produisent surtout au niveau des membres inférieurs, à la jambe notamment ou au niveau de la cuisse mais toutes les veines de l'organisme peuvent être atteintes. Elles sont exceptionnelles aux membres supérieurs et touchent avant tout le réseau veineux profond.

2-1-3-Etiologies

50% des phlébites sont dites idiopathiques et se produisent en l'absence de cause ou de circonstances objectivées favorisantes (27, 28, 67).

Néanmoins, diverses situations pathologiques augmentent la probabilité de survenue des thromboses veineuses :

- Causes chirurgicales : suites post-opératoires (immobilité, compression des mollets par décubitus dorsal). Ce phénomène est majoré dans les interventions pelviennes et orthopédiques ou lors d'immobilisations plâtrées.
- Causes obstétricales : derniers mois de grossesse, post-partum, post-abortum
- Causes médicales : cardiopathies (insuffisance cardiaque ou nécessité de repos allongé), anémies, hémopathies, goutte, cancers, cachexie, obésité, varices des veines superficielles, immobilisation prolongée (voyage en avion), contraception orale
- Phlébites d'effort dans le cas des TVP des membres supérieurs
- Thrombophilie constitutionnelle à l'origine d'une hypercoagulabilité (déficit en antithrombine, protéine C ou S, résistance à la protéine C activée, mutation du facteur II)
- Thrombophile acquise (connectivites, syndrome des antiphospholipides, vascularites, cancers).

2-1-4- Diagnostic clinique d'une TVP

La conduite pratique devant une TVP peut se résumer ainsi :

- poser un diagnostic de certitude de thrombose veineuse et rechercher une extension haute
- mettre en route un traitement adapté
- faire un bilan étiologique

Signes fonctionnels

On observe différentes formes cliniques selon la localisation du thrombus (27, 61) :

- Phlébite ilio-fémorale : secondaire à une thrombose in situ ou à l'extension d'une phlébite surale
- Phlébite à extension pelvienne : souvent associée à des signes urinaires ou digestifs
- Thrombose de la veine cave inférieure : œdème diffus atteignant les deux membres inférieurs, les lombes et les organes génitaux externes
- Thromboses de la veine cave supérieure et des membres supérieurs : œdème du membre ou du segment de membre atteint pouvant s'étendre de façon uni ou bilatérale à l'ensemble du thorax et à la face (syndrome cave)
- Phlegmatia alba dolens : tableau de thrombose veineuse diagnostiquée à un stade tardif s'accompagnant de signes généraux et locaux
- Phlegmatia caerulea (phlébite bleue) : TV compliquée d'une ischémie aiguë du membre inférieur d'origine artérielle (d'où un aspect cyanosé) secondaire à une compression par l'œdème et à un spasme artériel. C'est une urgence chirurgicale.

Dans le cas d'une phlébite des membres inférieurs (cas le plus fréquent) :

- Douleur spontanée du mollet ou provoquée par la palpation (le même type de douleur peut siéger à la cuisse voire à la fesse dans les TVP proximales). Cordon douloureux retrouvé à la palpation et correspondant à la thrombose
- Chaleur locale de la surface des téguments augmentée du côté atteint
- Dilatation des veines superficielles, œdème pré tibial ou rétromaléolaire
- Unilatéralité des symptômes.

Dans le cas d'une TVP des membres supérieurs :

- Douleur ou lourdeur du membre atteint
- Oedème ferme, comblement du creux sus claviculaire
- Cyanose unilatérale
- Palpation douloureuse du creux axillaire, présence d'un cordon induré.

Signes généraux

Des signes généraux modérés peuvent accompagner les symptômes locaux :

- Fièvre à 38°C
- Tachycardie.

Examens complémentaires

- Examens biologiques : le dosage des D-dimères constitue un excellent test d'exclusion de la TVP. Si le taux des D-dimères est inférieur au seuil, on peut exclure la TVP dans plus de 95% des cas. Ce test a une excellente valeur prédictive négative mais une très mauvaise valeur prédictive positive.
- Examen échographique veineux : c'est l'examen à pratiquer en priorité, il doit être fait au moindre doute. La sonde d'échographie permet de voir et d'explorer les veines de façon transversale et le doppler d'analyser le flux sanguin (recherche d'image de matériel endoluminal et d'une incompressibilité de la veine qui est dilatée en cas de thrombose récente). Problème : la fiabilité de l'examen est très liée à l'expérience de l'opérateur.
- Phlébographie : examen invasif et douloureux qui nécessite l'injection d'un produit de contraste iodé au niveau des veines du pied. C'est l'examen de référence pour le diagnostic de TVP mais son interprétation n'est pas toujours facile, il n'est pas réalisé en pratique.
- Pléthysmographie : étudie et quantifie les variations du volume sanguin obtenu dans le membre après relâchement d'un garrot veineux gonflé à la cuisse. En cas d'obstacle au retour veineux, le remplissage et la vidange veineuse sont ralentis. Elle est exceptionnellement utilisée car elle a une moins bonne sensibilité et une moins bonne spécificité que l'écho doppler.

- Scintigraphie pulmonaire : à faire en cas de signe patent d'embolie pulmonaire (le scanner spiralé lui est souvent préféré dans cette indication, ce d'autant que la scintigraphie n'est pas toujours accessible la nuit).

2-1-5- Evolution et pronostic

Evolution à court et moyen terme

En l'absence de traitement, il y a une extension de la thrombose et une évolution spontanée vers l'embolie pulmonaire fatale dans 4% des cas. Le traitement anticoagulant doit interrompre l'évolution de la phlébite et limiter le risque d'embolie pulmonaire.

En cas de TVP proximale, une embolie pulmonaire asymptomatique est présente dans 30 à 50% des cas (26).

Le traitement anticoagulant a modifié l'évolution de la maladie embolique veineuse (moins de 1% d'embolie pulmonaire fatale) mais il entraîne un risque hémorragique non négligeable.

Le pronostic à moyen terme dépend essentiellement de la cause de la TVP (cancers, chirurgie...).

Evolution à long terme : maladie post-thrombotique

La fréquence de la maladie post-thrombotique est évaluée à un tiers des patients ayant eu une TVP (58, 59). Elle peut survenir précocement, dans 23% des cas dans les deux ans qui suivent la TVP (58) ou plus tardivement, dans les 10 ans suivant l'épisode thromboembolique.

La maladie post-thrombotique est due à l'hyperpression veineuse secondaire à l'obstruction et/ou à l'incontinence des troncs veineux profonds.

Elle se manifeste par des symptômes non spécifiques associant :

- Des douleurs à l'orthostatisme, soulagées par le décubitus et l'élévation des membres inférieurs
- Un œdème prédominant en fin de journée et disparaissant le matin
- Des varices témoignant du développement d'un réseau collatéral superficiel
- Des signes cutanés : hypodermite, atrophie blanche, dermite ocre, sclérose cutanée (jambe en bouffant de culotte de golf)

- Des ulcères veineux sus malléolaires, superficiels, apparaissant spontanément ou après un traumatisme minime

Le traitement préventif de la maladie post-thrombotique repose essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques et notamment sur la contention veineuse de classe II ou III.

2-1-6- Traitement

Le traitement initial (27, 61) est fait par l'héparine. Le patient doit rester alité 12 à 24 heures jusqu'à avoir une anticoagulation efficace. L'héparine non fractionnée (HNF) en continue à la seringue électrique (SE) est le traitement classique de la TVP. Le traitement commence par un bolus de 5000 UI puis un relais est fait avec administration de 20 UI/kg/h (500 UI/kg/jour) à la SE.

Un contrôle du temps de céphaline activée (TCA) est effectué à la 4^{ème} heure après l'instauration du traitement : le TCA du patient doit être compris entre 1.5 et 2.5 fois le témoin. On peut également contrôler l'activité anti-Xa, qui doit être comprise entre 0.2 et 0.6 UI/ml.

L'adaptation posologique est faite en fonction de la valeur du TCA, un contrôle journalier du TCA est donc à effectuer.

Il est également possible d'utiliser l'HNF par voie sous-cutanée (SC) en 2 ou 3 injections par jour. La surveillance est la même que pour un traitement par HNF à la SE.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont plus faciles à utiliser, elles permettent un traitement ambulatoire de la TVP non compliquée.

Posologie : 100 UI anti-Xa/kg/12h (pour nadroparine, deltaparine ou enoxaparine) ou 175 UI anti-Xa/kg/j en 1 seule injection pour la tinzaparine.

Il n'est pas utile de surveiller l'activité anti-Xa sauf chez les patients âgés, insuffisants rénaux ou en cas de complications telles que récurrence embolique ou hémorragie. L'activité anti-Xa souhaitée avec les HBPM se situe entre 0.5 et 1 UI/ml.

Les anticoagulants oraux doivent être débutés très précocement (si possible dès le 1^{er} jour). On adapte la posologie suivant l'INR obtenu et ce jusqu'à obtention d'un INR supérieur à 2 (entre 2 et 3). On continue l'héparinothérapie jusqu'à l'équilibration de l'INR à la valeur souhaitée. Le traitement anticoagulant oral doit être poursuivi pour une durée de trois à six mois afin de limiter le

risque de récurrence. Un contrôle de l'INR doit être fait de façon hebdomadaire pendant un mois puis 1 fois par mois si l'équilibre est maintenu.

Le lever précoce et la contention élastique font partie intégrante du traitement et ne doivent pas être négligés.

La contention élastique est à mettre en place dès le 1^{er} lever et à poursuivre pendant 3 à 6 mois (c'est le seul traitement préventif démontré de la maladie post-thrombotique).

Une prophylaxie peut-être proposée en fonction des facteurs de risques :

- Avant une intervention lourde : arrêt de la pilule, sevrage du tabac, traitement de l'insuffisance cardiaque
- Pendant l'opération : héparine, bas anti-thrombose
- Après l'intervention : héparine, bas anti-thrombose, mobilisation précoce

2-2- L'embolie pulmonaire

2-2-1- Définition

C'est l'ensemble des manifestations cliniques résultant de l'obstruction du réseau artériel pulmonaire par la migration d'un caillot sanguin venu d'un territoire veineux en amont (veines des membres inférieurs ou du petit bassin dans la majorité des cas). C'est une pathologie fréquente (incidence de l'ordre de 0.2/1000). La suspicion clinique doit obligatoirement être confirmée par au moins un examen complémentaire.

2-2-2- Physiopathologie

Il s'agit d'une obstruction de l'arbre artériel pulmonaire par des caillots sanguins (10). Il en résulte un défaut de perfusion dans un territoire pulmonaire lequel reste normalement ventilé. L'obstruction artérielle pulmonaire peut-être responsable d'une suffusion hémorragique dans le territoire d'aval créant ainsi un infarctus pulmonaire (l'infarctus pulmonaire est inconstant et manque souvent quand l'EP est volumineuse).

Les conséquences de l'EP dépendent de l'étendue du lit artériel touché. Une obstruction étendue entraîne une augmentation des pressions en amont (pression artérielle pulmonaire, pression ventriculaire droite et éventuellement pression auriculaire droite) d'autant plus importante que l'embolie est plus volumineuse. La diminution de la pression partielle en oxygène (P_aO_2) due à l'EP est également d'autant plus importante que l'embolie est plus volumineuse.

Le tableau clinique est fonction de l'importance de l'embolisation. Une embolie pulmonaire massive peut entraîner une mort subite par arrêt de la circulation dû à l'obstruction totale de l'artère pulmonaire ou de ses branches principales. Mais le tableau clinique dépend aussi de la fonction cardiaque préalable.

2-2-3- Diagnostic clinique de l'embolie pulmonaire :

L'EP est à l'origine de tableaux cliniques très variés dépendant en partie du volume du ou des emboles. Les signes cliniques sont aspécifiques et manquent de sensibilité (73, 48).

Présentation clinique

L'EP se présente sous trois formes cliniques (10, 33) :

- Dans 60% des cas, tableau d' "infarctus pulmonaire " associant douleur thoracique, dyspnée et/ou hémoptysie de faible abondance (EP distale responsable d'une irritation pleurale).
- Dans 25% des cas, dyspnée isolée, débutant brutalement, parfois associée à des douleurs angineuses d'ischémie myocardique du ventricule droit. Un épisode syncopal est alors classique et doit faire évoquer le diagnostic en urgence. La dyspnée peut également s'installer de façon progressive sur plusieurs jours à plusieurs semaines (EP plus proximale, l'impact hémodynamique est plus important que lors de l' "infarctus pulmonaire ").
- Dans 15% des cas, présence d'un état de choc (EP très proximale avec retentissement cardiaque majeur).

Signes fonctionnels et généraux

- Survenue brutale des symptômes qui atteignent d'emblée leur maximum d'intensité.
- Dyspnée d'installation brutale s'accompagnant souvent d'une douleur thoracique unilatérale
- Hémoptysie dans un tiers des cas (crachats striés de sang noirâtre)
- Fièvre modérée (38-38.5°C)
- Respiration rapide (quelques râles pulmonaires peuvent être entendus unilatéralement du côté de la douleur)
- Tachycardie autour de 100 battements/min ou plus très fréquente
- La constatation de signes de phlébite est un argument important en faveur du diagnostic d'EP (l'existence de facteurs favorisants de phlébite constitue également un élément important en faveur de l'EP).

Les signes cliniques et para cliniques ont une mauvaise valeur diagnostique dans l'EP quand ils sont pris de façon individuelle (43). Par contre, la combinaison de ces données permet d'évaluer le risque d'EP grâce à l'utilisation de scores (scores de Wells et score de Genève par exemple). C'est de l'évaluation de la suspicion clinique d'EP (classement des patients en forte probabilité,

probabilité modérée ou faible probabilité d'EP) que va dépendre la stratégie d'utilisation des examens para cliniques.

Examens complémentaires

Pression partielle en oxygène (P_aO_2) : elle fournit un excellent apport diagnostique et pronostique : existence d'une relation entre la taille de l'EP et l'importance de l'hypoxémie.

La baisse de la P_aO_2 s'accompagne volontiers d'une baisse de la PCO_2 . Ces anomalies de l'hématose ne sont pas spécifiques et leur absence ne suffit pas pour éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire puisque l'association hypoxie-hypocapnie n'est présente que dans 85 % des cas d'EP (4).

Augmentation isolée des LDH sans élévation des CPK (non spécifique).

Dosage des D-dimères : un taux normal de D-dimères exclut de façon presque certaine une EP. Un taux élevé n'a pas de valeur prédictive positive car l'augmentation des D-dimères n'est pas spécifique de l'EP ou de la TVP.

Electrocardiogramme (ECG)

Tachycardie sinusale quasi-constante.

L'ECG peut comporter d'autres signes évocateurs : aspect S_1Q_3 caractéristique du cœur pulmonaire aigu, inversion de l'onde T en précordiales droites, déviation axiale droite, troubles du rythme auriculaire, bloc de branche droit complet.

Ces modifications sont inconstantes et peuvent être très discrètes.

Radiographie

La radiographie du thorax est normale dans les $\frac{3}{4}$ des cas (permet diagnostic différentiel avec les autres causes de dyspnée aiguë). On peut néanmoins y observer différents symptômes : infarctus pulmonaire, réaction pleurale, élévation de la coupole diaphragmatique.

Exploration du système veineux profond : écho doppler ou phlébographie. EP et TVP sont deux manifestations différentes d'une même maladie. La découverte d'une TVP chez un patient suspect d'EP suffit pour entreprendre un traitement anticoagulant.

Scintigraphie pulmonaire (10, 33): elle est obtenue par l'injection intraveineuse d'albumine marquée à l'iode 131. Les particules d'albumine marquée sont retenues dans le réseau capillaire pulmonaire et chez le sujet normal il y a dissémination homogène de la radioactivité dans les deux champs pulmonaires. Lorsqu'il y a obstruction d'une branche artérielle pulmonaire, il y a absence de radioactivité dans la zone vasculaire située en aval du thrombus.

La scintigraphie pulmonaire permet ainsi de localiser et d'évaluer un défaut de perfusion à un ou plusieurs lobes ou segments. En l'absence de défaut de perfusion à la scintigraphie, l'embolie pulmonaire est très improbable. Inversement, des défauts de perfusion peuvent se voir en l'absence de toute embolie pulmonaire chez des sujets ayant des antécédents de pneumopathie chronique. Les résultats de la scintigraphie peuvent être séparés en trois catégories : scintigraphie normale éliminant un diagnostic d'EP, scintigraphie de haute probabilité confirmant le diagnostic d'EP et scintigraphie intermédiaire, non contributive au diagnostic. Les résultats de la scintigraphie doivent néanmoins être interprétés en tenant compte de la probabilité clinique d'EP et doivent être concordants avec celle-ci. En cas de discordance, d'autres techniques diagnostiques doivent être mises en œuvre.

Angioscanner hélicoïdal (ou angioscanner spiralé thoracique): il permet de voir les caillots obstructifs des gros troncs artériels pulmonaires. Il est donc de grande valeur dans les embolies volumineuses ou massives. En revanche, il ne permet guère de voir les embolies distales plus petites.

Artériographie pulmonaire (ou angiographie pulmonaire): elle se fait par injection dans l'oreillette ou le ventricule droit. Compte tenu de son coût et de son caractère invasif, elle est faite uniquement si le tableau clinique est grave et que les autres techniques d'exploration ne donnent pas d'information décisive. Elle permet de confirmer le diagnostic en montrant des lacunes ou des obstructions dans les branches artérielles pulmonaires. Elle permet une bonne évaluation de l'importance de l'embolisation, c'est un examen de référence pour le diagnostic d'EP.

Echographie cardiaque transthoracique (ETT) et transoesophagienne (ETO)

L'ETT est un examen important dans l'EP grave car il s'agit d'un examen non invasif, disponible au lit du malade et permettant de mettre en évidence un cœur pulmonaire aigu, témoignant de l'importance de l'obstruction vasculaire. Elle permet également d'établir les principaux diagnostics différentiels de l'EP (tamponnade, infarctus, dissection aortique).

L'ETO, par ses caractéristiques techniques, permet une amélioration de l'échogénicité et l'exploration de structures peu accessibles par voie transthoracique (aorte, artère pulmonaire). Elle n'est en pratique pas utilisée dans cette indication. L'ETT est généralement suffisante.

2-2-4- Evolution

Elle est dominée par le risque de récurrence (10). Une autre migration peut se produire à partir de la même source emboligène ou à partir d'une thrombose d'autre localisation. A long terme, l'évolution peut se faire vers le cœur pulmonaire embolique chronique.

En l'absence de récurrence, grâce au traitement anticoagulant ou fibrinolytique, une migration embolique de moyenne importance évolue vers la guérison en quelques jours. Il n'y a pas de séquelle à distance, l'embolie se lyse progressivement et disparaît.

2-2-5- Traitement

Les objectifs du traitement sont d'améliorer les échanges gazeux au niveau pulmonaire, de gérer la défaillance hémodynamique, d'assurer une désobstruction de l'arbre vasculaire pulmonaire, d'empêcher l'extension du thrombus et d'éviter les récurrences.

Le traitement est débuté dès que le diagnostic est soupçonné (10, 33).

Traitement symptomatique

- Traitement de l'hypoxémie : oxygène par sonde nasale ou masque à haute concentration. Si l'hypoxémie est réfractaire, une intubation avec ventilation mécanique peut-être nécessaire.
- Traitement hémodynamique : expansion volémique chez les patients présentant une EP massive. En cas de débit cardiaque bas avec hypotension, recours possible à des drogues inotropes positives (dobutamine, dopamine).

Traitement étiologique

Administration d'héparine non fractionnée en intraveineuse (10, 33) à adapter selon le TCA (TCA compris entre 2 et 3 fois le temps du témoin) pendant 2 à 3 jours. On peut également traiter par HBPM à dose curative.

Le traitement par antivitamine K (AVK), débuté précocement, est poursuivi 6 mois au minimum. Le traitement anticoagulant permet d'éviter l'extension du processus thrombotique et les récurrences emboliques, facilitant ainsi la lyse physiologique du caillot. La thrombolyse physiologique est particulièrement efficace ce qui explique que la majorité des patients mis sous traitement anticoagulant seul guérissent sans séquelle pulmonaire.

Une thrombolyse thérapeutique peut être nécessaire en cas d'embolie pulmonaire massive avec défaillance circulatoire. La thrombolyse permet alors d'obtenir une désobstruction artérielle pulmonaire rapide susceptible d'améliorer précocement et durablement l'état hémodynamique. Le risque hémorragique en cas de thrombolyse est non négligeable et nécessite alors une surveillance du taux de fibrinogène.

La pose d'un filtre cave dans la veine cave inférieure peut permettre d'éviter les récurrences emboliques par migration des thrombi siégeant au niveau des gros troncs veineux.

3- LES D-DIMERES

La coagulation est un système de défense de l'organisme permettant de limiter la perte sanguine en cas de lésions vasculaires. Une brèche dans la paroi d'un vaisseau va provoquer une vasoconstriction accompagnée d'une adhésion des plaquettes au niveau de la lésion puis une activation et une agrégation des plaquettes (hémostase primaire). Le thrombus plaquettaire ainsi formé est ensuite consolidé par un réseau de fibrine insoluble. La formation du réseau de fibrine est le résultat d'une chaîne de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation et conduisant à la génération de thrombine.

3-1- La coagulation

La coagulation fait intervenir (67):

- Des facteurs de la coagulation : douze protéines responsables de la coagulation du sang in vitro ont été identifiées. Elles appartiennent à différents groupes : fibrinogène, sérines protéases, cofacteurs enzymatiques
- Des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : inhibiteurs des sérines protéases ou serpins (antithrombine et second cofacteur de l'héparine), système protéine C - protéine S (zymogène d'une sérine protéase et cofacteur), inhibiteur plasmatique du facteur tissulaire (TFPI). Ces inhibiteurs physiologiques permettent de localiser la coagulation au site de la lésion et d'éviter son extension à distance (risque d'obstruction du lit vasculaire)
- Le facteur tissulaire : il intervient comme un cofacteur de l'activation du facteur VII
- Les plaquettes : lors de leur activation, elles subissent un remaniement membranaire leur permettant de fournir une surface catalytique sur laquelle vont se fixer les facteurs de la coagulation
- L'endothélium vasculaire : il est non thrombogène à l'état basal. En cas de lésion vasculaire, l'exposition du sous endothélium provoque l'activation des plaquettes et facteurs contacts et l'expression du facteur tissulaire.

Il existe un équilibre entre les forces qui tendent à faire coaguler le sang et les mécanismes qui limitent la coagulation, cet équilibre est fondamental, une rupture aura pour conséquence la survenue d'hémorragies ou de thromboses.

Une fibrinolyse physiologique va permettre de lyser les caillots fibrino-plaquettaires formés sous l'action de la thrombine et d'éliminer les dépôts de fibrine intra ou extravasculaire. Cette fibrinolyse a lieu sous l'action de la plasmine dont l'action est régulée par des activateurs et des inhibiteurs de la fibrinolyse.

3-2-Fibrinoformation

Le fibrinogène est une grande glycoprotéine (340 kD) synthétisée par l'hépatocyte (67) et constituée de 3 paires de chaînes polypeptidiques (α , β et γ) associées entre elles. Le fibrinogène comporte un domaine central ou domaine E contenant l'extrémité N-terminale des chaînes et deux domaines latéraux ou domaine D. Sur les extrémités N-terminales sont greffés deux fibrinopeptides A (partie N-terminale des chaînes α) et deux fibrinopeptides B (partie N-terminale des chaînes β). Les domaines D sont reliés aux domaines E par une zone hélicoïdale flexible. Les extrémités C-terminales des chaînes α s'échappent du domaine D ce qui explique leur grande sensibilité aux enzymes protéolytiques. Ces zones C-terminales se replient ce qui explique leurs interactions entre elles et avec le domaine E.

La formation de la fibrine se fait en trois étapes :

- action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène qui détache les extrémités NH_2 -terminales des chaînes $\text{A}\alpha$ et $\text{B}\beta$, c'est à dire les deux peptides A et B, pour donner des monomères de fibrine
- polymérisation des monomères de fibrine grâce à l'établissement de ponts hydrogène entre deux monomères voisins : le départ des peptides A et B démasque les sites de polymérisation au niveau du domaine central des monomères de fibrine
- stabilisation de la fibrine par l'établissement de liaisons covalentes entre les différents monomères grâce au facteur XIII, au préalable activé par la thrombine en présence de calcium. Les acides aminés impliqués dans ces liaisons covalentes sont situés dans les régions C-terminales du fibrinogène.

Le réseau de fibrine ainsi formé est insoluble et ne pourra être détruit que de façon enzymatique au cours de la fibrinolyse.

3-3- Fibrinolyse

La fibrinolyse (67) assure la digestion enzymatique du réseau de fibrine assurant ainsi la reperméabilisation des vaisseaux, la résorption des épanchements extra vasculaires et des dépôts fibreux dans les séreuses. Lors de la fibrinolyse, il y a une dégradation de la fibrine sous l'action de la plasmine (enzyme protéolytique) conduisant à l'apparition de produits de dégradation de la fibrine qu'il est possible de différencier d'éventuels produits de dégradation du fibrinogène dont la structure est différente (cf. figure 3). Les produits de dégradation de la fibrine, stabilisée ou non par le facteur XIIIa, se caractérisent par une absence de fibrinopeptides A et B.

La plasmine possède de nombreux sites de coupure au niveau des chaînes constituant la fibrine mais n'est pas capable de scinder la (les) liaisons covalentes entre deux régions D. Après action de la plasmine sur la fibrine, il y a formation de D-dimères (DD) mais également des dimères, trimères et tétramères de la région D. La taille des fragments contenant des DD va donc être extrêmement variable (cf. figure 2). Les DD sont donc hétérogènes en taille et dans leur composition (49, 67, 96).

La fibrinolyse est sous le contrôle d'activateurs (activateur tissulaire du plasminogène : t-PA, système pro-urokinase/urokinase) et d'inhibiteurs de la fibrinolyse (antiactivateurs du plasminogène : PAI-1 et PAI-2, antiplasmines). Il existe des déficits constitutionnels en activateur ou inhibiteur, ces déficits entraînent des anomalies de la fibrinolyse.

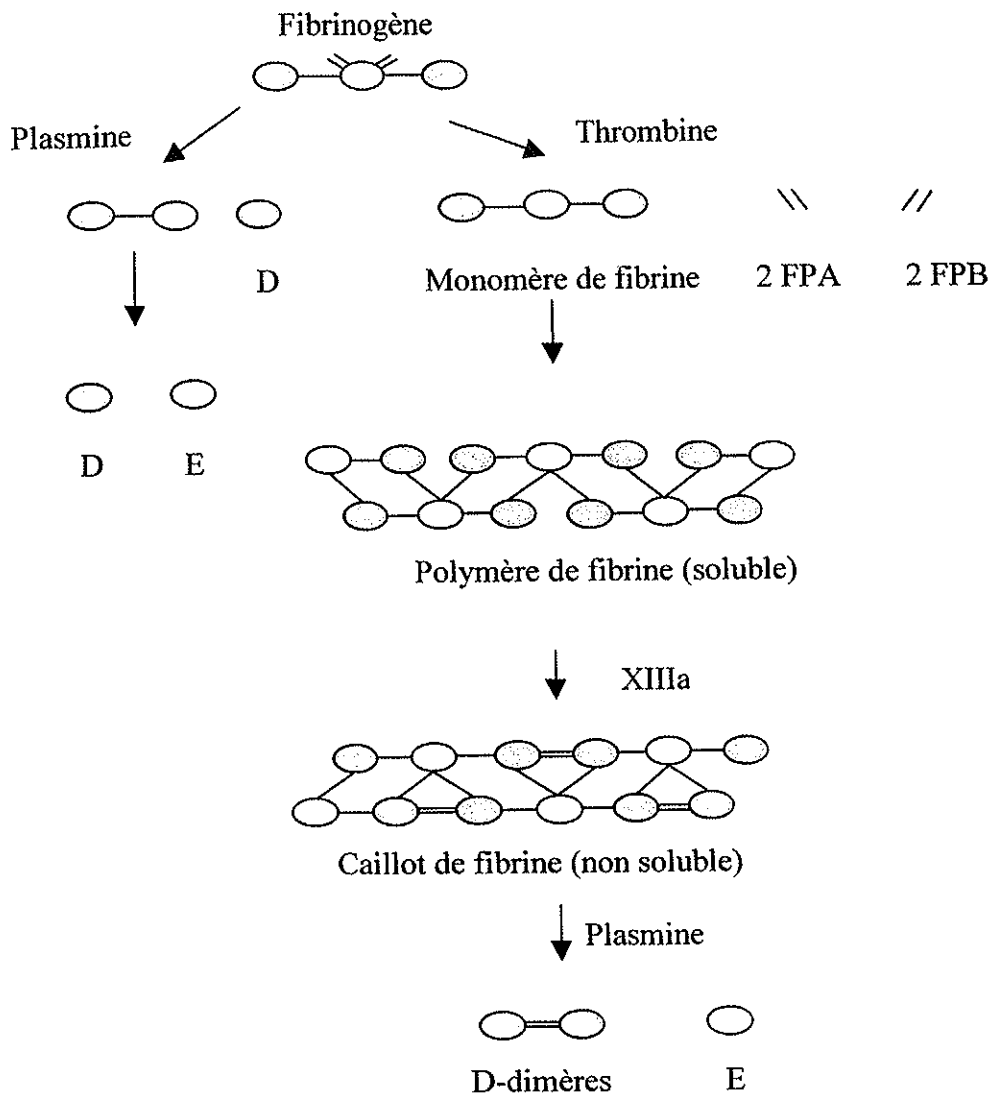


Figure 2 : Formation et dégradation de la fibrine (6)

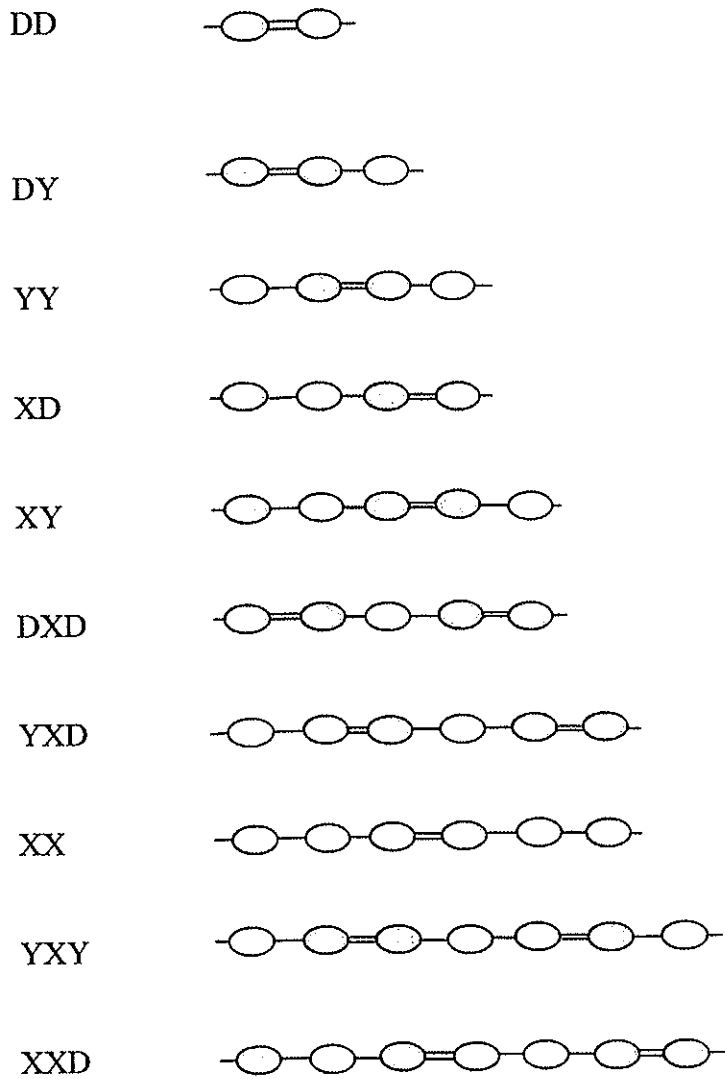


Figure 3 : Les produits de dégradation de la fibrine : un mélange de fragments de différents poids moléculaire (2)

3-4- Utilisation clinique du dosage des D-dimères

Les D-dimères sont des produits stables de dégradation de la fibrine. Leur présence dans le plasma reflète l'activation des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse, leur taux augmente en cas de TVP ou d'EP mais également dans d'autres circonstances physiologiques ou pathologiques (41, 52, 13, 68).

Parmi ces circonstances, on trouve :

- Age avancé
- Grossesse
- Artériopathie périphérique
- Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)
- Affections coronariennes
- Traitement thrombolytique
- Cancer
- Affection hépatique
- Infection
- Inflammation
- Hématome, ...

Quel que soit l'âge, une quantité de D-dimères est toujours détectable chez les individus sains, cette quantité augmente au cours de la vie en dehors de toute MTEV (38), témoignant que l'hémostase est mise à l'épreuve plusieurs fois par jour physiologiquement, la fibrinolyse intervenant alors pour dissoudre les dépôts fibrineux intra et extra vasculaires (66), générant des D-dimères.

Une thrombose avec D-dimères négatifs est un événement rare (<2% des cas), généralement dû à une des causes suivantes :

- Thrombose de petite taille, souvent distale ou embolie pulmonaire minime (60)
- Délai trop long entre l'apparition des symptômes cliniques et le prélèvement sanguin (20)
- Faux positif de l'examen radiologique (scintigraphie ou écho doppler)
- Anomalie de la fibrinolyse : déficit en t-PA ou taux élevé de PAI-1 (19)
- Problème lors du dosage.

Le dosage des D-dimères se fait préférentiellement sur plasma citraté car certains oligomères peuvent être consommés lors de la formation du caillot et différents produits de dégradation de la fibrine peuvent s'adsorber sur le caillot. Les échantillons sériques peuvent donc conduire à des faux positifs ou à des faux négatifs (12).

Quand la probabilité clinique d'EP dépasse 60%, la probabilité d'embolie pulmonaire dépasse 10% malgré des D-dimères négatifs (53). Un taux normal de D-dimères en présence d'un tableau clinique très évocateur serait donc à interpréter avec prudence.

Il est à noter que la sensibilité des différents dosages des D-dimères est meilleure pour les thromboses veineuses proximales que pour les thromboses veineuses distales (56, 76).

3-5- Apport des D-dimères dans le diagnostic de MTEV

C'est dans un ouvrage du 13^{ème} siècle qu'on retrouve la première description d'un patient suspect de thrombose veineuse profonde de la jambe. Le manuscrit illustré détaille les signes cliniques et symptômes utilisés pour établir le diagnostic de phlébite chez un enfant de douze ans. C'est cette méthode, basée sur les signes cliniques, qui a été utilisée jusqu'au milieu du 20^{ème} siècle pour affirmer ou réfuter un diagnostic de thrombose veineuse profonde. Ce n'est que depuis les années soixante et l'introduction de la phlébographie qu'on s'est aperçu que les signes cliniques seuls étaient insuffisants pour affirmer le diagnostic de TVP (5, 36). En effet, seuls 20 à 30 % des patients cliniquement suspects voyaient leur diagnostic de TVP confirmé en imagerie. De

nombreuses TVP ont donc été diagnostiquées à tort et de nombreux patients ont été traités sans raison.

La phlébographie a longtemps été la seule technique permettant de confirmer le diagnostic de TVP mais c'est une technique lourde, invasive (injection de produits de contraste) et nécessitant un manipulateur expérimenté. C'est une technique douloureuse pour le patient et non dénuée d'effets secondaires. Au cours des années, les cliniciens ont donc cherché à développer des méthodes tout aussi sensibles mais moins invasives et plus faciles à manipuler. De nouvelles techniques d'imagerie ont ainsi vu le jour (écho doppler,...) mais la phlébographie reste encore la technique de référence.

Il était tentant de chercher un marqueur sanguin fiable et spécifique de la MTEV. Les recherches se sont tournées vers le fibrinogène, la fibrine et leur produit de dégradation. Au début des années soixante-dix, différentes études portent sur un rôle possible des produits de dégradation du fibrinogène (PDFg) et de la fibrine (PDF) dans l'aide au diagnostic des TVP et EP. Les techniques utilisées sont malheureusement peu spécifiques des PDF. De nouvelles méthodes se développent ensuite avec des anticorps dirigés contre les fragments D (35) et E (14). Ces néo antigènes avaient l'avantage de ne pouvoir être exprimés qu'après dégradation du fibrinogène et de la fibrine mais les tests ne pouvaient permettre de différencier la fibrinolyse de la fibrinogénolyse. Dès 1972, Gaffney (29) émettait l'hypothèse qu'un test utilisant les D-dimères (dérivés de la fibrine) pourrait être développé et contribuer à comprendre les mécanismes impliqués dans la thrombose et la fibrinolyse mais également aider au diagnostic de TVP. Dès 1983, deux études portent sur des fragments de dégradation de la fibrine (30, 47) et de nouveaux tests utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre les D-dimères mais également d'autres produits de dégradation de la fibrine font leur apparition (65, 75). Au fil des études il apparaît que les méthodes ELISA sont très sensibles mais peu spécifiques de la présence de MTEV, les techniques latex sont déjà jugées insuffisamment sensibles pour le diagnostic de MTEV (9, 37, 64). En 1994, Bounameaux (8) rapporte dans un article les résultats de 11 études portant sur 1337 patients suspects de TVP et montrant l'intérêt de l'utilisation des D-dimères (ELISA) dans le screening des patients suspects de TVP (l'article de Bounameaux souligne déjà les difficultés à établir un seuil décisionnel et le faible intérêt de ce test chez des patients hospitalisés). Associé aux données de la scintigraphie de ventilation perfusion et de l'échographie doppler veineux des membres inférieurs, le dosage des D-dimères permet de réduire de 30 à 50% le nombre d'angiographies pulmonaires nécessaires (54).

Il y a une quinzaine d'années, la mesure des D-dimères plasmatiques était faite soit par agglutination de particules de latex soit par méthode ELISA en plaque. Les techniques latex

manquent de sensibilité ce qui limite leur utilisation à l'aide au diagnostic des coagulopathies de consommation (62) et la technique ELISA classique sur plaque qui demeure la technique de référence est beaucoup trop longue pour être adaptée à un diagnostic d'urgence ce qui empêche son utilisation dans l'exclusion de la MTEV (25). En 1996, de Moerloose (24) teste une nouvelle technique (Vidas D-dimer) sur 195 patients suspects d'EP. Le test est comparé à la technique de référence (Asserachrom DDi). Cette nouvelle méthode unitaire, une variante de l'ELISA, est entièrement automatisée et permet de rendre un résultat au clinicien en 35 minutes. Pour un seuil décisionnel à 500 ng/ml, la sensibilité et la valeur prédictive négative sont excellentes (100 %) et cette méthode est relativement bien corrélée à l'Asserachrom DDi ($r=0.86$).

Avec l'arrivée de la technique Vidas, les D-dimères prennent une place importante dans les stratégies diagnostiques de MTEV pour les cliniciens

La dernière décennie a vu le développement de nouvelles techniques de dosage des D-dimères adaptées à l'urgence (immunoturbidimétriques, immunochromatographiques, ...) mais l'ELISA reste la technique de référence car c'est la seule qui ait été évaluée sur de grandes séries de patients.

Le diagnostic de MTEV reste encore un problème pour le clinicien :

- Les méthodes non invasives d'imagerie (scintigraphie pulmonaire, ventilation/perfusion, écho doppler veineux, scanner hélicoïdal) ne sont pas toujours accessibles ou sont difficiles à interpréter
- Le recours à des techniques invasives, comme la phlébographie et l'angiographie, entraîne un certain risque de morbidité et de mortalité.

Dans un collectif de patients suspects cliniquement, seuls 25 % (7) souffrent de thrombose veineuse. Dans ce contexte, un test d'exclusion non invasif, rapide, réalisable par tous les laboratoires, constitue une aide utile dans la stratégie diagnostique des MTEV. Avec une sensibilité supérieure à 95 %, le dosage des D-dimères en ELISA permet d'obtenir un résultat fiable. Pour des patients ambulatoires suspects de MTEV, le dosage des D-dimères ELISA en première intention permet de réduire les tests invasifs et coûteux (7).

Depuis l'introduction des techniques rapides (temps inférieur à une heure) de dosage des D-dimères, le laboratoire d'hémostase a un rôle à jouer dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV.

De nouvelles techniques plus rapides et aussi sensibles que l'ELISA traditionnel se sont développées, et constituent un apport majeur pour les cliniciens dans le diagnostic de la MTEV (23).

Des algorithmes utilisant les D-dimères comme test d'exclusion de la MTEV sont aujourd'hui utilisés et témoignent de l'intérêt et de la place prépondérante que ce dosage a pris dans la démarche diagnostique comme en témoignent les figures 4, 5 et 6.

Ces démarches diagnostiques communément admises ont été établies avec des techniques ELISA.

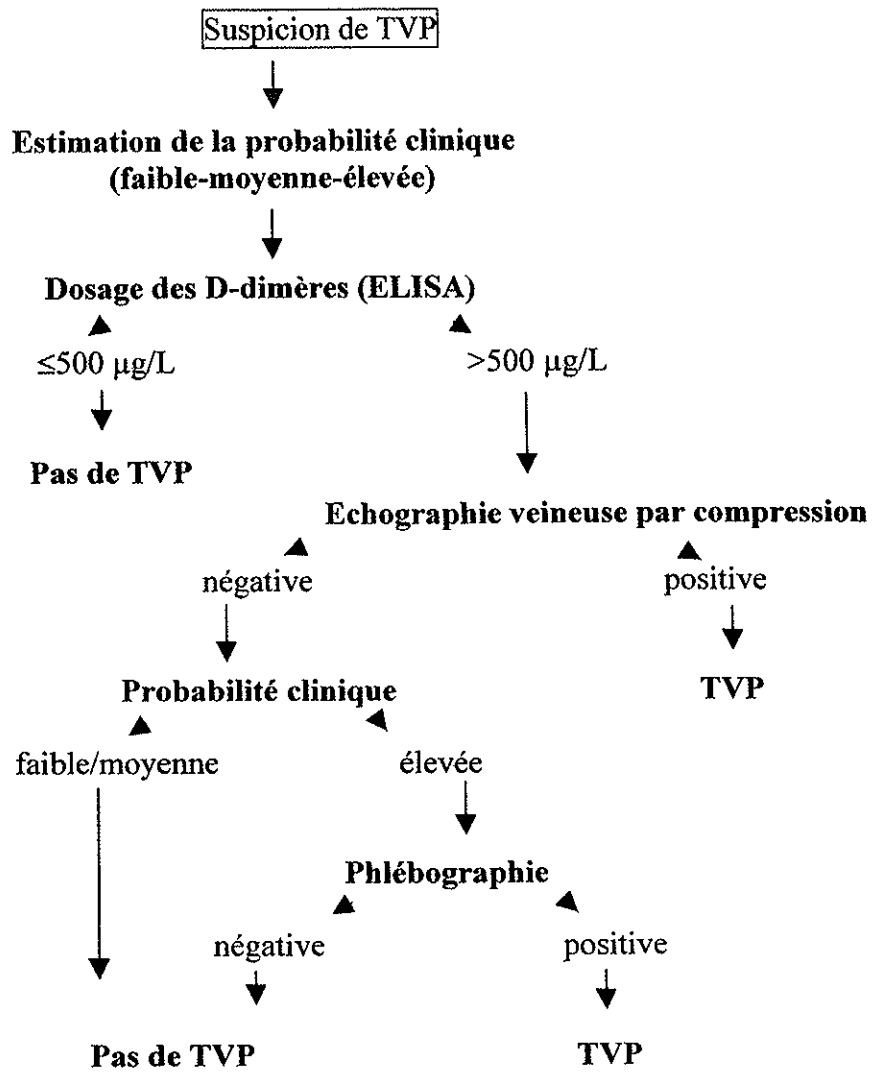


Figure 4 : Stratégie diagnostique en cas de suspicion de TVP (51)

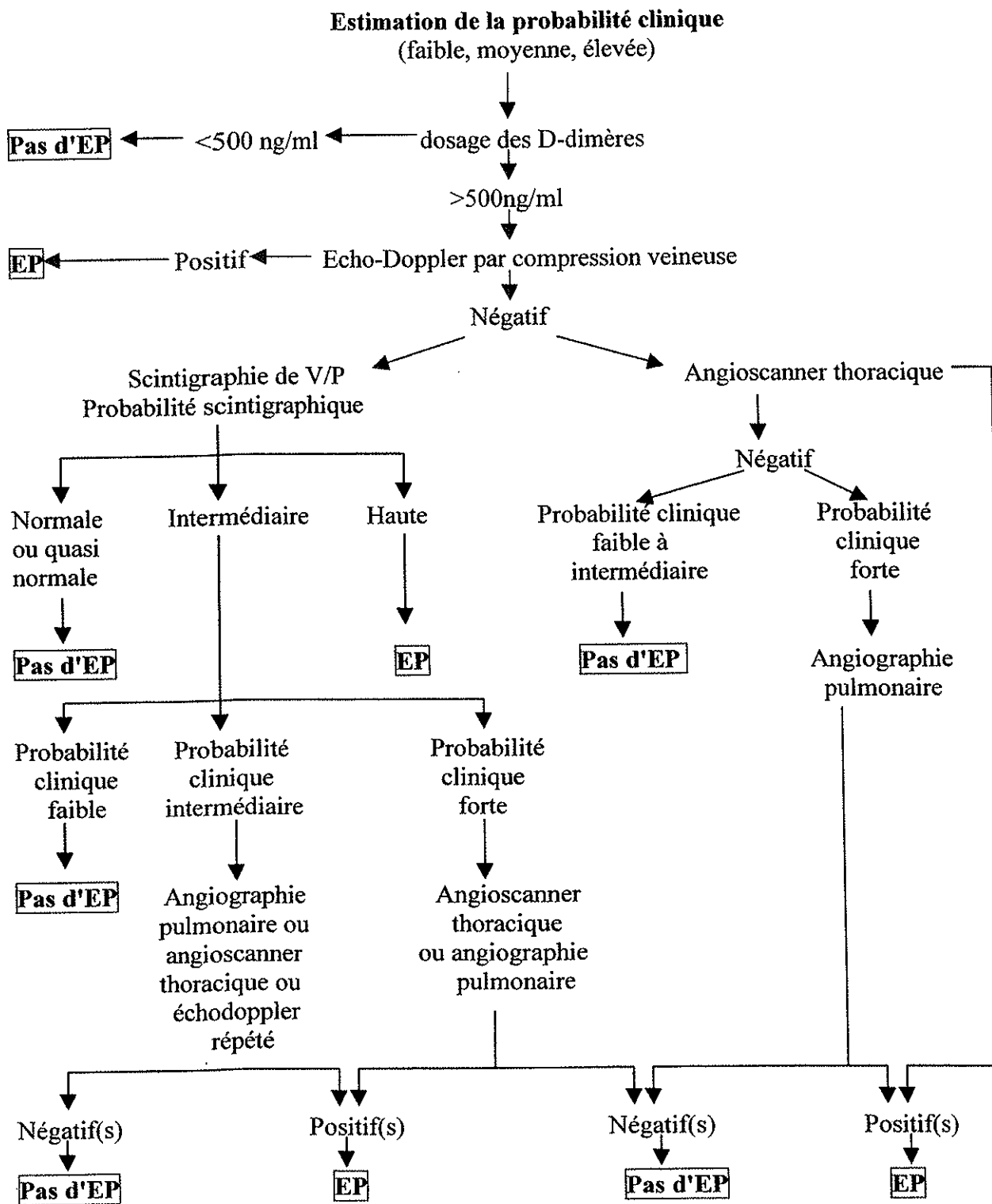


Figure 5 : Stratégie diagnostique en présence d'une suspicion d'EP de gravité faible ou modérée (55)

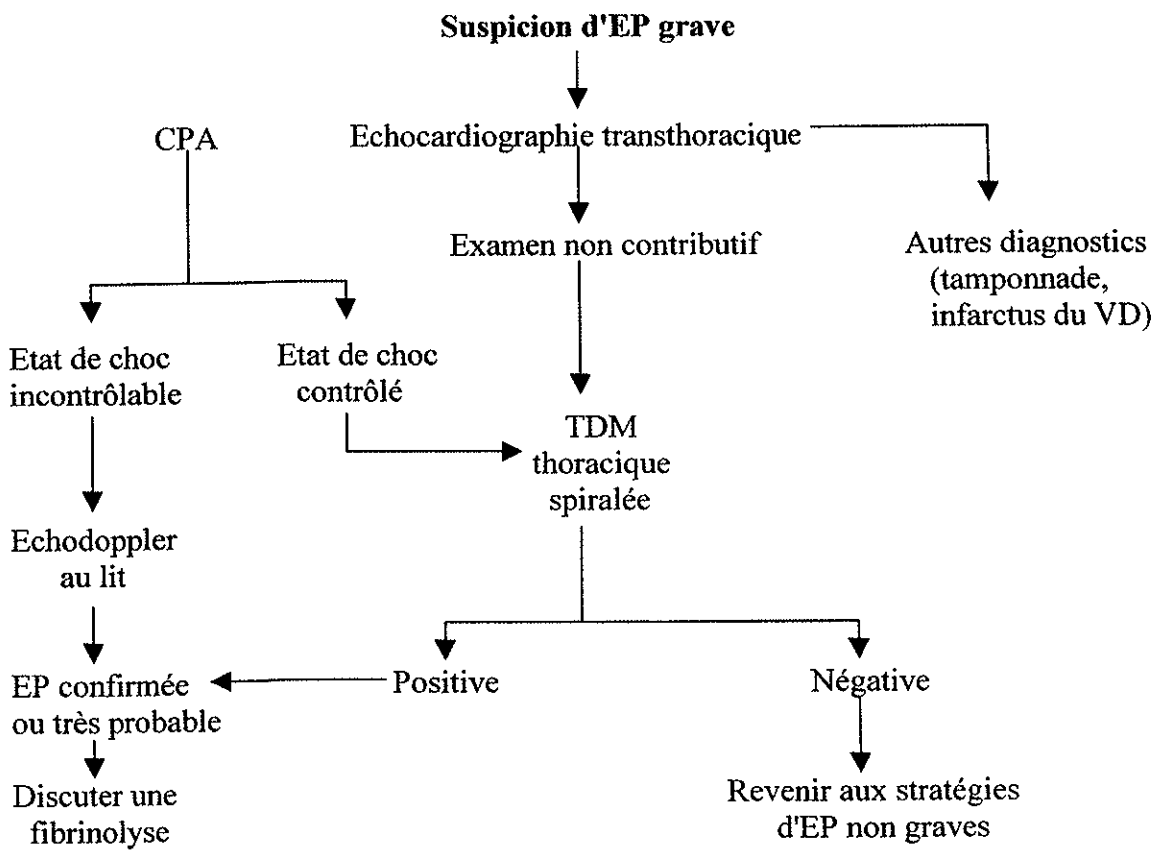


Figure 6 : Stratégie diagnostique en présence d'une suspicion d'EP grave (55)

3-5- Méthodes de dosage des D-dimères

Les D-dimères peuvent être détectés et mesurés dans le plasma grâce à des anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes présents dans le fragment DD. Au cours des dernières décennies les D-dimères se sont imposés comme un auxiliaire diagnostique utile en présence d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) avec une valeur prédictive négative supérieure à 95% quand le dosage des D-dimères est au-dessous du seuil. Les performances diagnostiques restent dépendantes de la technique utilisée pour le dosage des D-dimères. L'utilité du test dépend également de la population à laquelle il est appliqué.

Les différentes trousse de dosage utilisent des principes différents et les anticorps utilisés diffèrent par leur spécificité et leur affinité vis-à-vis des nombreux produits de dégradation de la fibrine. On sait également que certaines techniques sont sensibles à la présence de produits de dégradation du fibrinogène.

La grande hétérogénéité des D-dimères et la diversité des anticorps utilisés ont plusieurs conséquences:

- Une absence de standardisation des techniques de mesure,
- La nécessité de valider ces techniques dans les différents contextes cliniques d'utilisation (7, 31, 62)
- La nécessité de déterminer un seuil de positivité propre à chaque technique.

Principes résumés des différentes techniques de dosage des D-dimères actuellement sur le marché :

- **Agglutinations de particules de latex** sur lame ou sur carte : ce sont des méthodes rapides et unitaires mais qui manquent de sensibilité (méthode semi-quantitative, lecture visuelle), leur utilisation est limitée au diagnostic des coagulopathies de consommation.
- **Techniques ELISA** : un support plastique recouvert d'anticorps monoclonal anti-D-dimères humain fixe les D-dimères à doser. Les D-dimères fixés sont révélés à l'aide d'un immunoconjugué. Ces techniques sont beaucoup plus sensibles que le latex (8) mais ce sont des techniques longues, non adaptées au dosage unitaire et non utilisables pour un diagnostic d'urgence. L'ELISA reste malgré tout la technique de référence.

- **Variantes de l'ELISA** : méthodes unitaires, adaptées à l'urgence
 - immunofiltration sur membrane : test semi quantitatif à lecture visuelle donc opérateur dépendant (63) ou quantitatif avec lecture en réflectométrie (18)
 - cônes enrobés de l'anticorps de capture : méthode immunoenzymatique de type sandwich avec détection finale en fluorescence. Cette technique nécessite l'acquisition d'un immunoanalyseur spécifique (dosage quantitatif).
- **Techniques immunoturbidimétriques** : elles sont basées sur l'augmentation de la turbidité d'une suspension de microparticules de latex mesurée par photométrie. Ces techniques sont adaptées à certains automates de coagulation.
- **Techniques immunochromatographiques** : sur sang total ou sur plasma, elles peuvent être faites au lit du patient, il s'agit de techniques semi-quantitatives.

Il existe actuellement une trentaine de kits disponibles pour le dosage des D-dimères. Ces techniques n'ont pas toutes des sensibilités et des spécificités équivalentes et ne sont donc pas toutes adaptées à l'exclusion de la MTEV.

Une circulaire de l'AFSSAPS du 27 mars 2001 précise que :

- dans le cadre de l'exclusion de la MTEV, le biologiste doit utiliser une technique ayant une sensibilité proche de 100 % (21)
- il est nécessaire d'utiliser un réactif adapté au motif de la prescription et de proposer au clinicien une interprétation du résultat qui tienne compte des performances annoncées par le fabricant et du seuil de positivité spécifique du test.

Les tests latex manuels ne doivent donc pas être utilisés pour l'exclusion de la MTEV mais ils restent indiqués pour le diagnostic positif des coagulations intra vasculaires disséminées (CIVD).

Bien que différentes techniques soient actuellement disponibles en France, la plupart des laboratoires utilisent des techniques immunoturbidimétriques (environ 53%) ou ELISA (44%).

Fabricants	Tests	Méthodes
ALLDIAG	Simplify D-Dimer	Immuno-chromatographie
BIOMERIEUX	FDP-Slidex direct Fibrinosticon Vidas D-Dimer New	Agglutination latex sur carte Agglutination latex sur lame ELISA automatisé
BIPOOL	Minutex D-Dimère Auto-Dimer Mini Quant D-Dimer	Agglutination latex sur lame Turbidimétrie automatisée sur Hitachi Turbidimétrie sur Mini Quant
CHROMOGENIX (BIOGENIC)	SimpliRED	Agglutination latex sur lame Test sur sang total
DADE BEHRING	Enzygnost D-Dimères micro BC D-Dimères coffret Turbiquant D-dimer Stratus CS D-dimer	ELISA microplaques Immunonéphélométrie sur automates Dade Behring Immunoturbidimétrie ELISA automatisé
DIAGNOSTICA STAGO	STA-Liatest D-Di D-Di test Asserachrom D-Di	Immuno-turbidimétrie quantitative Agglutination latex ELISA
HELENA FRANCE	D-Dimères latex	Agglutination sur lame
INSTRUMENTATION LABORATORY	IL test D-Dimère Hemoliance Dimertest	Turbidimétrie à 405 nm Agglutination latex sur lame
J2LELITECH	Murex D-dimer	Agglutination latex sur lame
NYCOMED PHARMA (MERCK CLEVENOT)	Nycocard D-Dimer	Immunofiltration sur cartes tests/lecture colorimétrique
ORGANON TEKNIKA	Auto Dimertest MDA D-Dimères Fibrinosticon Fibrinostika Fbdp	Immuno-turbidimétrie Immuno-turbidimétrie Agglutination latex sur lame ELISA
ROCHE	Tinaquant	Immuno-turbidimétrie
SIGMA DIAGNOSTICS	D-Dimère	Agglutination latex sur lame

Tableau 1 : Récapitulatif de quelques techniques de dosage des D-dimères actuellement disponibles (11)

4- COMPARAISON DE QUATRE TECHNIQUES DE DOSAGE DES D-DIMERES

4-1- But

Comparer deux kits de dosage unitaire rapide des D-dimères (D-Di) par technique immunoturbidimétrique avec des techniques immunoenzymatiques : Vidas D-dimer New (ELFA) et Asserachrom D-Di (ELISA) dans l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez des malades admis aux Urgences.

4-2- Matériel et méthodes

4-2-1- Patients

851 patients consécutifs admis dans le service des Urgences du CHRU Dupuytren de Limoges entre le 26 décembre 2002 et le 31 décembre 2003, suspects de MTEV (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) et pour lesquels le dosage des D-dimères par technique ELISA était prescrit.

Sexe : 427 femmes et 424 hommes.

Age : les patients sont âgés de 10 à 97 ans, avec une moyenne d'âge à 59 ans.

On compte 416 patients d'âge supérieur ou égal à 60 ans (soit 48.9% des patients) et 288 patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans (soit 25.4% des patients). La répartition des patients en fonction de leur âge est présentée dans la figure 7.

4-2-2- Recueil des plasmas

Le sang des patients a été prélevé sur tube citraté par le service des Urgences, les tubes ont été centrifugés 15 minutes à $3000 \times g$ et le plasma recueilli.

Les 851 plasmas ont été dosés en urgence au laboratoire du CHRU Dupuytren selon la procédure habituelle par la technique Vidas D-Dimer ©New. Le reste du plasma a ensuite été aliquoté et congelé à moins 20°C en vue d'un dosage ultérieur par chacune des trois autres techniques :

- Asserachrom au CHRU
- STA Lia Test® sur automate STA-R au CHRU
- IL test™ D-Dimer sur automate ACL 9000 au laboratoire du centre hospitalier de Guéret.

Au moment du dosage, le plasma a été décongelé 10 minutes dans un bain-marie à 37°C et homogénéisé. Il a été démontré que la congélation n'avait pas d'effet sur la concentration de D-dimères (8).

Les dosages ont été faits pour chaque plasma avec chacune des quatre techniques sauf quand la quantité de plasma obtenue était insuffisante.

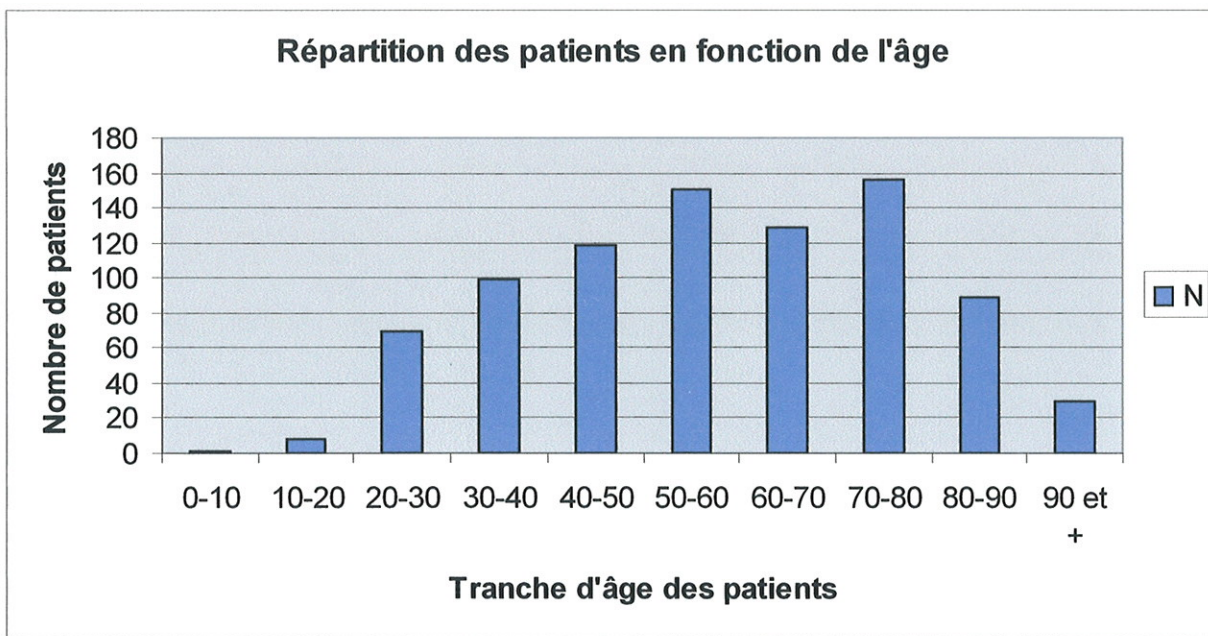


Figure 7 : Répartition des patients en fonction de l'âge

4-2-3-Méthodes de dosage

Vidas D-Dimer® New :

- domaine de mesure : 45 à 10 000 ng/ml (FEU : Fibrinogen Equivalent Unit)
- technique de dosage : immunoenzymatique avec détection en fluorescence (ELFA) sur Mini Vidas
- durée d'analyse : 35 min après centrifugation
- seuil d'exclusion de la MTEV : 500 ng/ml (FEU)
- anticorps utilisés : P10B5E12C9 et P2C5A10

STA Lia Test® D-Di :

- domaine de mesure : 0.22 à 4 µg/ml (FEU) et jusqu'à 20 µg/ml (FEU) après dilution au 1/5^{ème}
- technique de dosage : immunoturbidimétrie, lecture à 540 nm sur automate STA-R
- durée d'analyse : 10 min après centrifugation
- seuil d'exclusion de la MTEV : 0.5 µg/ml (FEU)
- Anticorps utilisés : 8D2 et 2.1.16

IL test™ D-Dimer :

- domaine de mesure : 200 à 1050 ng/ml et jusqu'à 5250 ng/ml après dilution
- technique de dosage : immunoturbidimétrie, lecture à 405 nm sur automate ACL 9000
- durée d'analyse : 10 min après centrifugation
- seuil d'exclusion de la MTEV : 250 ng/ml (type d'unité non précisé par le fabricant)
- Anticorps utilisés : MA-BD3

Asserachrom® D-DI

- domaine de mesure : selon les lots, de environ 50 ng/ml à l'infini selon la dilution utilisée
- technique de dosage : ELISA manuel
- durée d'analyse : environ 3 heures après reconstitution des réactifs
- seuil d'exclusion de la MTEV : 500ng/ml (FEU)
- Anticorps utilisés : 2F7

4-2-4- Interprétation des résultats des dosages des D-dimères

Les résultats des dosages ont été interprétés en fonction du seuil d'exclusion pour chaque technique. Ont été considérés comme positifs les plasmas pour lesquels le résultat est supérieur au seuil d'exclusion, les plasmas ayant un résultat inférieur à ce seuil sont eux considérés comme négatifs.

Les seuils d'exclusion utilisés sont ceux préconisés par la fiche technique du réactif :

- Vidas D-Dimer @New : <500ng /ml en équivalent fibrinogène initial (FEU)
- STA Lia Test D-Di : <500ng/ml (FEU)
- IL test TM D-Dimer : <250 ng/ml (selon la notice, la valeur normale est inférieure à 240ng/ml et la valeur normale supérieure de 255 ng/ml sur un ACL 9000)
- Asserachrom D-Di : <500 ng/ml (FEU)

Remarque: certains taux de D-dimères sont exprimés en équivalent fibrinogène initial (FEU). La quantité de D-dimères obtenue à partir d'un caillot lysé représente environ 50 % du taux de fibrinogène initialement présent. Ainsi un seuil de décision de 500 ng/ml (FEU) correspond à environ 250 ng/ml de D-dimères.

4-2-5-Analyse des données

Pour chaque technique, les résultats des dosages ont été comparés aux résultats de l'imagerie afin de déterminer : sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et valeur prédictive positive.

Le calcul de ces données a permis de tracer des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) pour chaque technique, en portant en abscisse (1-spécificité) et en ordonnée la sensibilité. Nous avons comparé les techniques entre elles au moyen de l'aire sous la courbe AUC (39). Les valeurs des aires sous la courbe ont été calculées au moyen de l'analyseur Medcalc.

La concordance des résultats (résultat supérieur au seuil (positif) ou inférieur au seuil (négatif)) entre les quatre techniques a été établie par le calcul du coefficient kappa (k) (45). L'interprétation du coefficient kappa est présentée dans le tableau 2 .

Concordance	kappa
Excellente	≥ 0.81
Bonne	0.80-0.61
Modérée	0.60-0.41
Médiocre	0.40-0.21
Mauvaise	0.20-0
Très mauvaise	< 0

Tableau 2 : Interprétation des coefficients kappa

4-2-6-Examens complémentaires

Des examens complémentaires ont été effectués pour affirmer ou infirmer le diagnostic de MTEV. Ces examens complémentaires (scintigraphie pulmonaire, doppler veineux, scanner thoracique) ont été faits en tenant compte du résultat du dosage des D-dimères par la technique Vidas et des habitudes du service c'est à dire :

- Dosage des D-dimères par la technique Vidas New inférieur au seuil (négatif)→pas d'exploration sauf si forte suspicion clinique
- Dosage des D-dimères par la technique Vidas New supérieur au seuil (positif)→exploration sauf si une autre cause plus vraisemblable d'élévation des D-dimères est retenue.

Ont été considérés comme explorés en imagerie les patients pour lesquels au moins un examen complémentaire par une des trois techniques d'imagerie a été fait dans les cinq jours suivant la demande de dosage des D-dimères. Les patients ayant été explorés plus de cinq jours après la demande de D-dimères sont considérés comme non explorés.

Ont été considérés comme ayant une exploration positive les patients ayant au moins un résultat positif en imagerie (doppler et/ou scintigraphie et/ou scanner thoracique).

4-3- Résultats

4-3-1- Rapidité et facilité d'utilisation des techniques

Du point de vue de la rapidité du dosage, les techniques immunoturbidimétriques donnent un résultat de D-dimères en moyenne 10 minutes après la centrifugation contre 35 minutes pour le Vidas New et près de trois heures pour l'Asserachrom.

Du point de vue de la praticabilité, l'Asserachrom reste une technique longue plus ou moins manuelle selon l'équipement du laboratoire et n'est pas adaptée au dosage en urgence. Elle reste néanmoins la technique de référence. Les techniques immunoturbidimétriques sont automatisées et permettent un dosage au coup par coup. Elles peuvent être faites sur le même automate que le reste du bilan d'hémostase.

Le Vidas New présente lui l'avantage d'avoir un conditionnement unitaire, il permet un dosage unitaire en ELISA.

4-3-2- Comparaison des prix des réactifs

Les prix des réactifs sont ceux fournis par les fabricants. Nous avons fait une estimation du nombre de tests qu'il est possible de faire avec les quantités indiquées par le fabricant (en tenant compte des quantités utilisées pour les contrôles et les redilutions automatiques des échantillons ayant un taux de D-dimères élevé).

Pour le STA® Lia test® D-Di (6 flacons de latex + 6 flacons de tampons):

- prix du coffret: 803.94 euros TTC
- nombre de tests estimé: environ 150
- prix estimé par test: 5.36 euros TTC

Pour le Vidas New D-Dimer® (boîte de 60 tests):

- prix du coffret: 685.79 euros TTC
- nombre de tests estimé: 60
- prix estimé par test: 11.43 euros TTC

Pour IL test™ D-Dimer (coffret de 4×25 tests):

- prix du coffret: 754.03 euros TTC

- nombre de tests estimés: environ 100
- prix estimé par test: 7.54 euros TTC

Pour l'Asserachrom ® D-Di (coffret de 96 tests): le prix du coffret est de 501.32 euros TTC mais le test n'est pas adaptée au dosage unitaire. Nous ne pouvons donc pas évaluer le prix de ce test dans des conditions d'utilisation adaptées à l'urgence.

4-3-3- Dosage des D-dimères

Les plasmas recueillis ont été dosés avec les 4 techniques sauf lorsque la quantité de plasma était insuffisante. Certains plasmas étaient trop hémolysés ou trop lactescent pour être dosés en turbidimétrie. Les automates ne rendent alors aucun résultat, le test est mis en erreur. Les résultats des dosages et les moyennes des résultats obtenus pour chaque technique sont présentés dans le tableau 3.

	Vidas	STA Lia Test	IL test	Asserachrom
Nombre de plasmas dosés	851	843	851	781
Positifs	480 (56.4%)	440 (52.2%)	440 (51.7%)	441 (56.5%)
Négatifs	371 (43.6%)	402 (47.7%)	337 (39.6%)	340 (43.5%)
Erreurs	0	1 (0.1%)	74 (8.7%)	0
Moyenne des résultats en ng/ml	967	964	418	1059

Tableau 3 : taux de positifs et moyenne selon la technique utilisée

4-3-4- Etude de la répétabilité des quatre techniques de dosage pour deux concentrations de D-dimères

Deux pools de plasmas ont été faits, un des deux pools avaient une concentration en D-dimères proche de 500 ng/ml (FEU), l'autre avait une concentration élevée de D-dimères. La répétabilité a

été effectué en passant 20 fois à l'intérieur d'une seule série chacun des deux pools pour chacune des quatre techniques.

Les résultats sont présentés dans les tableaux 4 et 5.

	Vidas New	STA Lia Test	IL test	Asserachrom
n	20	20	20	20
moyenne	508.8	379	321.1	499.3
valeurs extrêmes	454-532	280-470	289-344	481-527
écart type	21.7	57.2	18.5	12.8
C.V (en %)	4.3	15.1	5.8	2.6

Tableau 4: Répétabilité avec un taux de D-dimères proche de la valeur seuil

Une deuxième étude de répétabilité avec un pool ayant un taux de D-dimères proche de la valeur seuil a été effectuée pour le STA Lia test, elle a donné pour une moyenne de 547.5 ng/ml un CV de 4.5 %. Les valeurs étaient comprises entre 510 et 600 ng/ml avec un écart type à 24.5.

	Vidas New	STA Lia Test	IL test	Asserachrom
n	20	20	20	20
moyenne	2368.6	2912	1270.4	3345.9
valeurs extrêmes	2133-2532	2750-3100	1217-1326	2940-3652
écart type	106.4	104.3	29.1	173.1
C.V (en %)	4.5	3.6	2.3	5.2

Tableau 5 : Répétabilité avec un taux de D-dimères élevé

4-3-5- Etude de la concordance des résultats entre les techniques

L'étude de la concordance a été faite par le calcul des coefficients kappa. Les résultats de l'étude de concordance sont présentés dans le tableau 6.

Techniques	Asserachrom D-Dimer ®	IL test TM D-Dimer	STA Lia Test ®
Vidas New ® D-Dimer	0.87	0.77	0.78
STA Lia Test ®	0.76	0.78	
IL test TM D-Dimer	0.75		

Tableau 6 : Concordance de quatre techniques de dosage des D-Dimères : coefficient kappa

4-3-6- Courbes de corrélation

Nous avons établi les courbes de corrélation entre les différentes techniques en comparant deux à deux les résultats obtenus pour chaque technique.

Tous les résultats inférieurs ou supérieurs aux bornes des différentes techniques de dosage ont été retirés. C'est-à-dire :

- pour la technique Vidas New : tous les résultats supérieurs à 10 000 ng/ml ou inférieurs à 45 ng/ml
- pour la technique STA Lia test : tous les résultats supérieurs à 20 000 ng/ml ou inférieurs à 220 ng/ml
- pour la technique IL test : tous les résultats supérieurs à 2500 ng/ml et tous les résultats inférieurs à 200 ng/ml
- pour l'Asserachrom : tous les résultats supérieurs à 5000 ng/ml

Nous avons également retiré tous les dosages pour lesquels l'un des tests était mis en erreur ou ceux pour lesquels la quantité de plasma recueilli était insuffisante pour effectuer les quatre tests. Il

ne reste donc que les plasmas pour lesquels les valeurs sont exploitables statistiquement dans les quatre tests.

Les courbes de corrélation entre chaque technique ont été tracées (cf. figures 8 à 13) et les coefficients de corrélation calculés.

L'ensemble de ces résultats a été regroupé dans le tableau 7.

	Asserachrom D-dimer®	IL test TM D-Dimer	STA® Lia test®
Vidas D-Dimer® New	0.88	0.80	0.90
STA® Lia test®	0.92	0.91	
IL test TM D-Dimer	0.87		

Tableau 7 : Coefficients de corrélation entre les différentes techniques

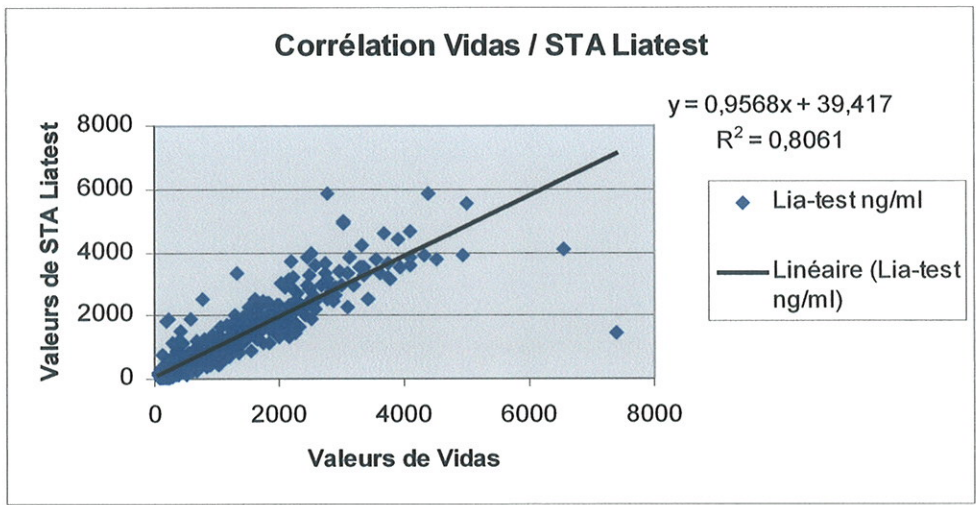


Figure 9 : Courbe de corrélation entre les techniques Vidas New et STA lia test

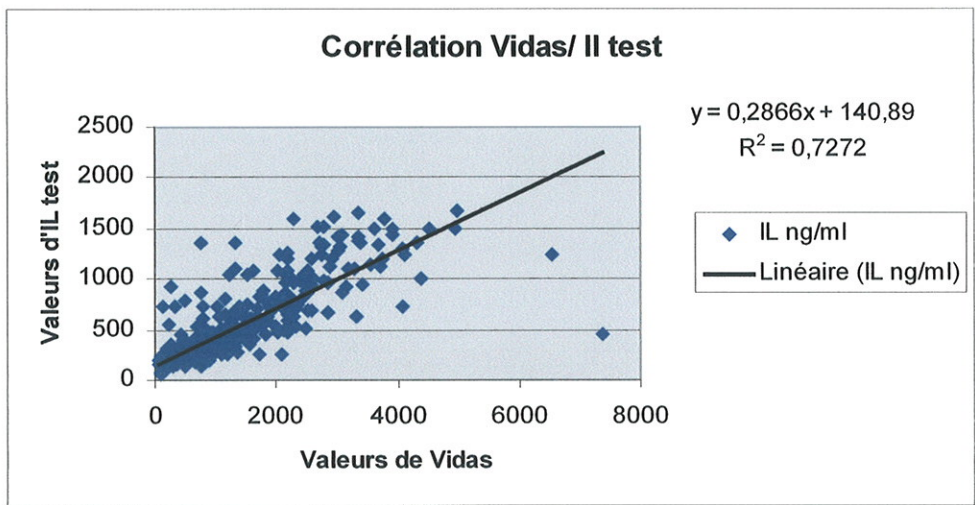


Figure 10 : Courbe de corrélation entre les techniques Vidas New et IL test

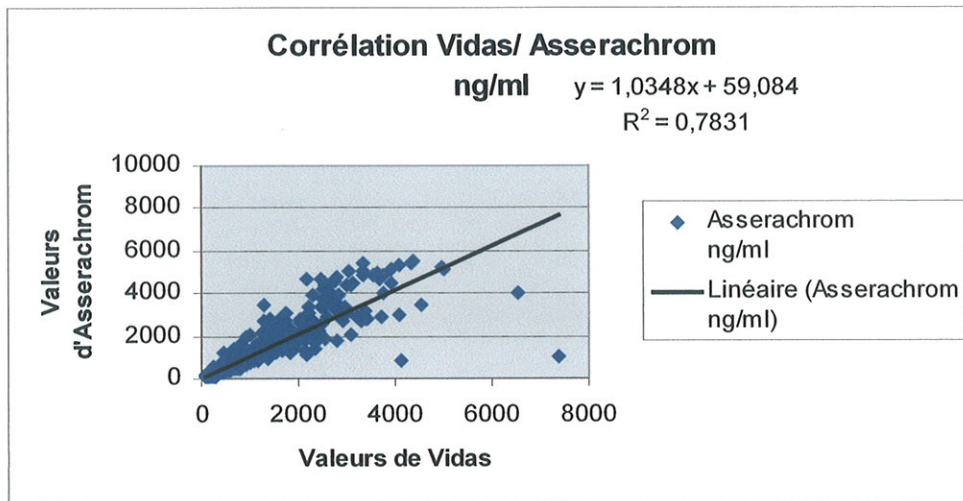


Figure 11 : Courbe de corrélation entre les techniques Vidas New et Asserachrom

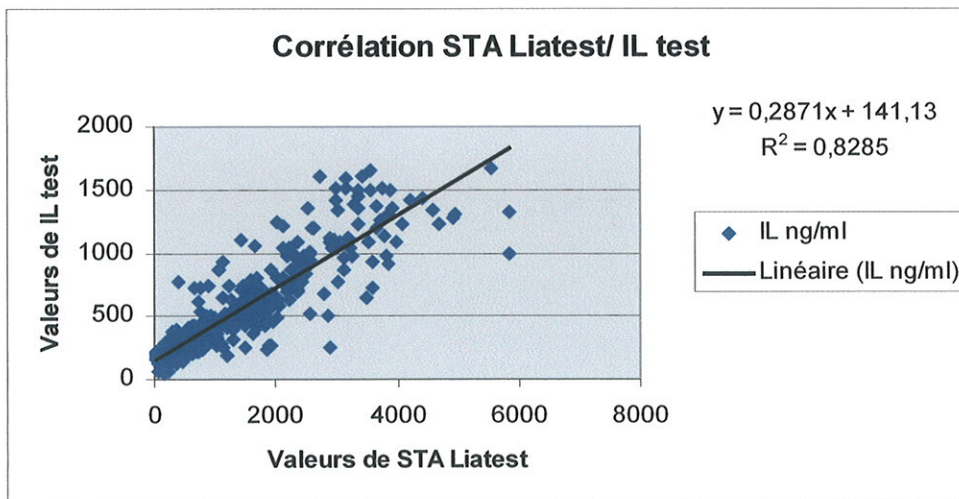


Figure 12 : Courbe de corrélation entre les techniques STA Lia test et IL test

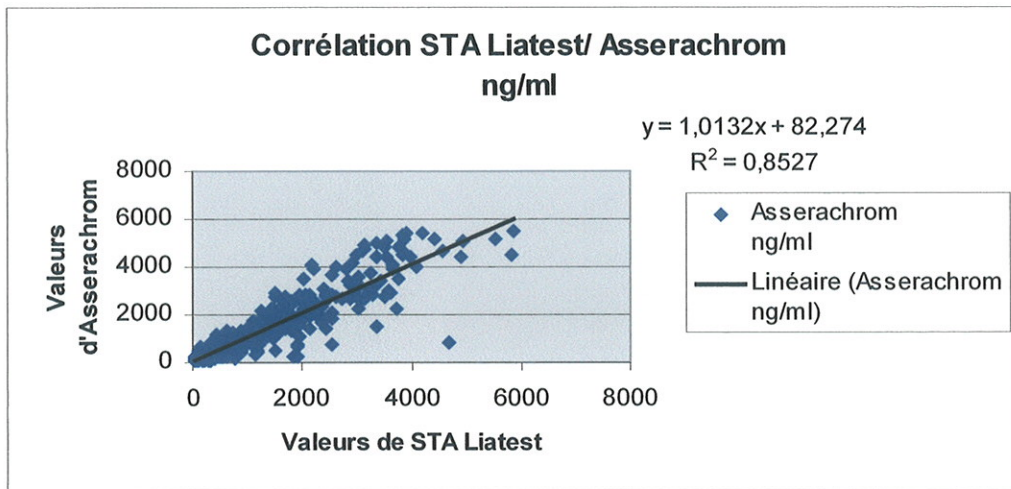


Figure 13 : Courbe de corrélation entre les techniques STA Lia test et Asserachrom

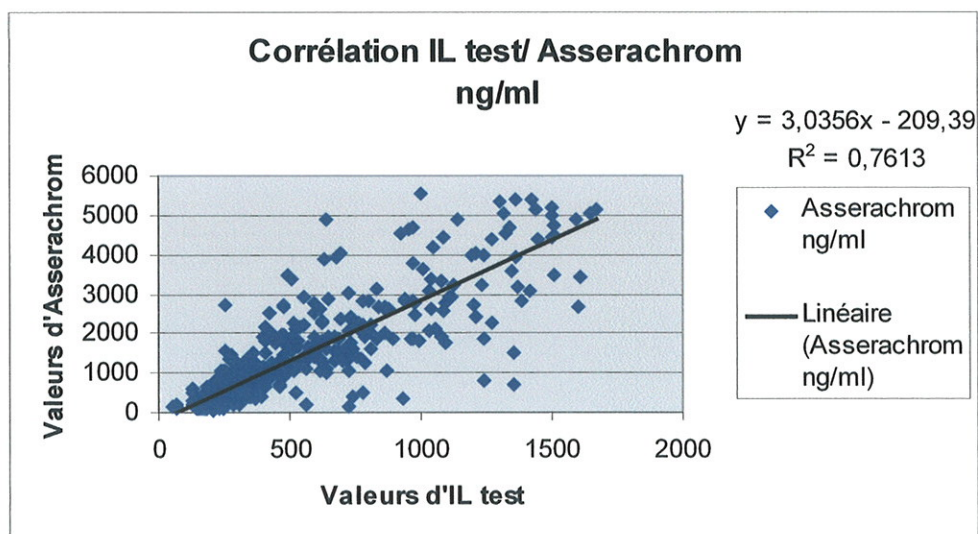


Figure 13 : Courbe de corrélation entre les techniques IL test et Asserachrom

4-3-7- Imagerie

250 patients sur 851 (29,4%) ont eu des examens complémentaires en imagerie. Sur ces 250 patients, 225 avaient un résultat positif en D-dimères Vidas New et 25 avaient un résultat négatif .

Parmi ces 250 patients :

- 82 (32.8%) ont eu une exploration positive
- 168 (67.2%) ont eu une exploration négative.

Au total, il y a donc eu 82 patients présentant une MTEV sur les 851 patients admis aux Urgences pour suspicion de MTEV. Donc 9.6 % des individus se présentant aux Urgences pour suspicion de MTEV ont un diagnostic confirmé de TVP ou d'EP par imagerie.

Parmi les 82 patients ayant un résultat positif en imagerie, on a observé :

- 55 embolies pulmonaires avec ou sans thrombose veineuse associée à l'imagerie
- 27 patients avec une thrombose veineuse profonde et/ou superficielle isolée à l'imagerie.

Les résultats de l'imagerie sont présentés dans le tableau 5.

Diagnostic	Nombre de cas
EP isolée	32
EP + TVP	23
TVP isolée	27

Tableau 8 : Résultats d'imagerie

4-3-8- Etude des spécificités, sensibilités, valeur prédictives négatives et positives pour chacune des techniques

Nous avons calculé pour chacune des quatre techniques de dosage les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives négatives et positives en fonction des seuils de positivité fournis par les fabricants.

Les résultats de ces calculs sont présentés dans le tableau 9.

Technique	Spécificité % (IC 95%)	Sensibilité % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
Vidas New ® D-Dimer	14.9 (10-21.4)	100 (94.4-100)	36.4 (30.2-43.1)	100 (83.4-100)
STA Lia test®	20.4 (14.7-27.4)	97.5 (90.5-99.6)	37.3 (30.8-44.2)	94.4 (80-99)
IL test™ D-Dimer	14.6 (9.7-21.4)	98.6 (91.7-99.9)	35.3 (28.9-42.2)	95.8 (76.9-99.8)
Asserachrom D-Dimer	17.4 (12-24.5)	96.1 (88.1-99)	36.3 (29.7-43.4)	90 (72.3-97.4)

Tableau 9 : Spécificités, sensibilités, valeurs prédictives positives et négatives

4-3-9- Calcul des aires sous la courbe (AUC) et comparaison des aires

Le calcul et la comparaison des AUC a été fait au moyen de l'analyseur Medcalc. Les résultats des calculs des aires et des comparaisons (valeurs de p) sont présentés dans le tableau 10. La différence entre deux techniques est significative quand la valeur de p est inférieure à 0.05. Ici, il n'y a pas de différence significative entre les AUC des quatre techniques. Les courbes obtenues sont présentées dans les figures 14 et 15.

	AUC (95 % CI)	Asserachrom	IL test	Lia test
Vidas New	0.762 (0.699-0.818)	0.269	0.29	0.446
STA Lia test	0.773 (0.711-0.827)	0.091	0.594	
IL test	0.782 (0.715-0.830)	0.070		
Asserachrom	0.743 (0.679-0.800)			

Tableau 10 : Comparaison des aires sous la courbe obtenues avec les quatre techniques de dosage des D-dimères (valeurs de p)

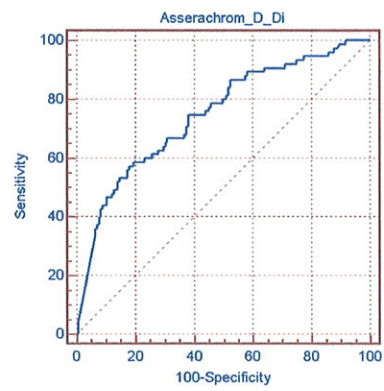
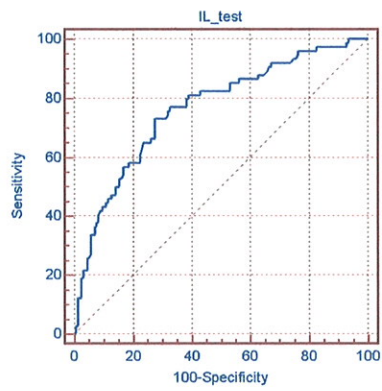
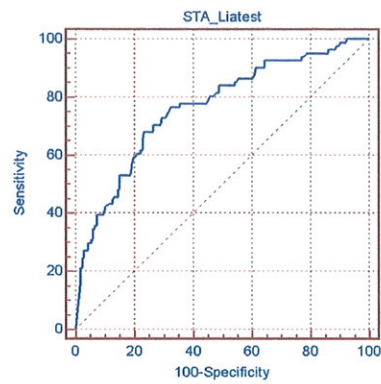
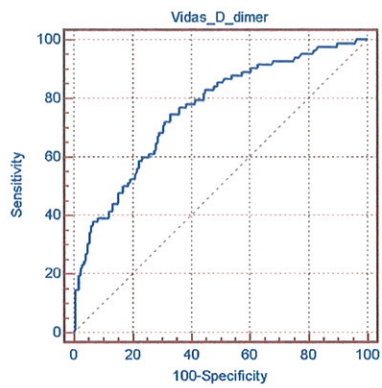


Figure 15 : Courbes ROC obtenues avec les quatre techniques de dosage des D-dimères

Comparaison des courbes ROC

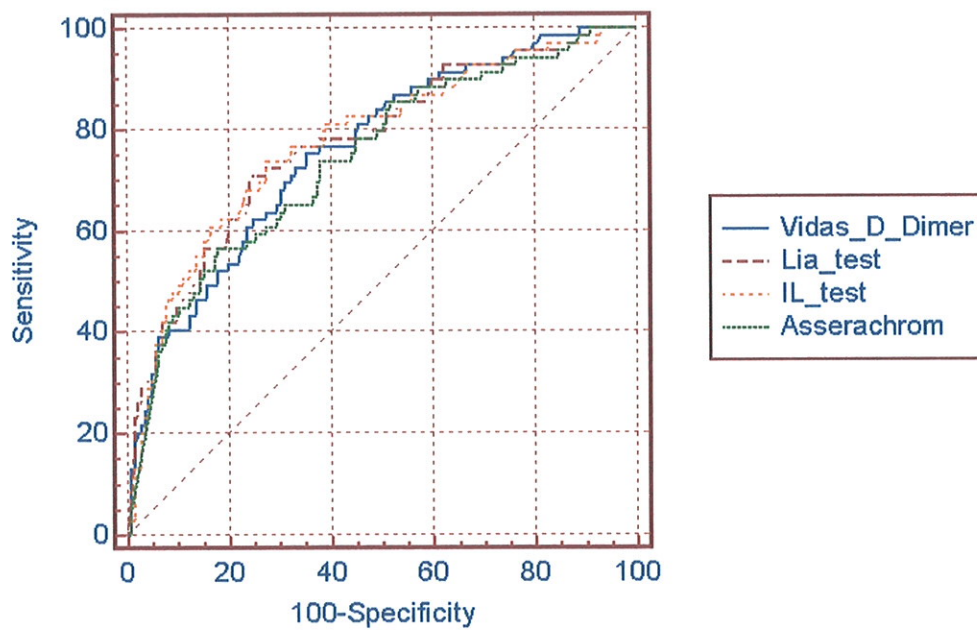


Figure 16 : Comparaison des quatre courbes ROC

4-3-10- Etude de la positivité des D-dimères en fonction de l'âge des patients

Différentes études ont montré que le taux des D-dimères augmente avec l'âge des patients. Nous avons donc étudié le pourcentage de patients ayant un taux de D-dimères supérieur à 500 ng/ml en fonction de l'âge. Les résultats sont présentés dans le tableau 11 et la figure 16.

Age	Vidas	Lia test	IL test	Asserachrom
x<20	22,2	22,2	22,2	16,7
20<x<30	25,8	24,2	37,1	25
30<x<40	20,7	19,8	27,1	17,7
40<x<50	34,5	34,2	38,5	35,6
50<x<60	49	48,1	50,3	51
60<x<70	65,6	59,5	66,1	64,7
70<x<80	78,9	72,7	77,4	77,8
80<x<90	87,4	74,5	71,9	89,2
90<x	100	97	93,1	100

Tableau 11 : Pourcentage de patients positifs pour chaque technique en fonction de l'âge

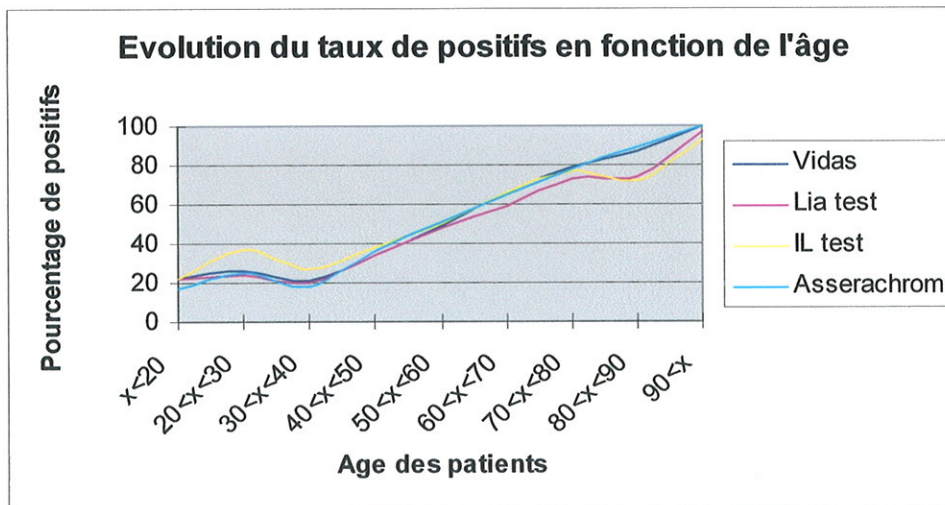


Figure 16 : Courbe d'évolution du taux de patients positifs en D-dimères en fonction de l'âge

Si l'on étudie les spécificités, sensibilités, VPN et VPP en séparant les patients d'âge inférieur à 70 ans de ceux d'âge supérieur ou égal à 70 ans, on obtient les résultats présentés dans le tableau 12.

Age	Sensibilité		Spécificité		VPN		VPP	
	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70	<70	≥70
Vidas New	100	100	18.1	10.1	100	100	31.2	36.6
STA Lia test	100	95	22.3	16.7	100	86.7	32.4	36.9
IL test	100	97.3	15.9	12.3	100	90	30.2	36
Asserachrom	94.7	94.7	20.9	12.3	94.7	81.8	32	36

Tableau 12 : Comparaison des sensibilités, spécificités, VPN et VPP en fonction de l'âge des patients

4-4- Discussion

4-4-1- Praticabilité

Les techniques automatisées (Vidas D-Dimer ®New, STA Lia test®, IL test™ D-dimer) sont les seules techniques adaptées en pratique à l'exclusion de la thrombose veineuse car elles permettent de rendre un résultat en moins d'une heure. La technique Asserachrom bien qu'étant la technique de référence n'est pas adaptée à un diagnostic d'urgence, c'est une technique longue (environ trois heures), nécessitant de nombreuses manipulations. Les techniques automatisées sont beaucoup plus standardisées (courbes de calibration intégrées, contrôles) ce qui limite les étapes de manipulation.

Les techniques immunoturbidimétriques sont plus rapides que la technique Vidas New (résultat en 10 à 20 minutes contre 35 minutes pour le Vidas New). Ces techniques ont également l'avantage de pouvoir se faire sur le même automate que le reste du bilan d'hémostase ce qui évite la manipulation des tubes et l'acquisition d'un automate supplémentaire.

Les techniques IL test et STA Lia test nécessite une redilution de l'échantillon quand les taux de D-dimères sont supérieurs à 1050 ng/ml et 4000 ng/ml (la technique Vidas New permet un dosage jusqu'à 10 000 ng/ml sans redilution). Cette redilution automatique de l'échantillon n'est pas obligatoire dans le cadre de l'exclusion de la MTEV, on peut alors se contenter de rendre un résultat supérieur à 1050 ou 4000 ng/ml. Si la redilution automatique est appliquée, la durée d'analyse sera doublée pour les patients ayant un taux élevé de D-dimères.

4-4-2- Coût du dosage des D-dimères

Le prix moyen des tests immunoturbidimétriques dépend du choix du laboratoire d'appliquer ou non la dilution automatique des plasmas ayant un taux de D-dimères élevé. Dans le cadre de l'exclusion des MTEV, la dilution automatique ne présente pas beaucoup d'intérêt. Le résultat est interprété par le clinicien comme étant supérieur ou inférieur au seuil, la quantification n'a pour l'instant qu'un intérêt modéré (les techniques immunoturbidimétriques rendent sans dilution des résultats jusqu'à quatre fois supérieurs au seuil).

Même en appliquant la dilution automatique, les tests immunoturbidimétriques sont les tests les moins coûteux (5 à 7 euros par test contre 11 euros pour le Vidas).

Compte tenu d'une sensibilité et d'une VPN moindre que celle du Vidas New, l'utilisation isolée de ces techniques pour l'exclusion de la MTEV peut être discutable. Une alternative à leur manque de

sensibilité peut être un contrôle des résultats négatifs par la méthode Vidas ce qui augmente le prix du test et allonge la durée de la technique.

4-4-3- Problème des rejets de plasmas

Des pourcentages plus ou moins importants de plasmas peuvent être rejetés selon les techniques de dosage utilisées, rendant ainsi indispensable le recours à l'imagerie pour exclure la MTEV.

Le pourcentage de plasmas rejetés varie selon la technique utilisée :

- avec les techniques Vidas D-dimer® New et Asserachrom® D-Di aucun plasma n'a été rejeté
- avec le STA® Lia test® D-Di, 1 plasma hémolysé et lactescent a été rejeté (soit 0.1% des plasmas dosés)
- avec l'IL test™ D-Dimer, 74 plasmas ont été rejetés soit 8.7% des plasmas dosés.

Avec la technique IL test, de nombreux plasmas hémolysés sont indosables et ce même pour des concentrations relativement faibles en hémoglobine. Nous avons dosé l'hémoglobine des plasmas hémolysés, les taux se situaient entre 0.1 et 0.4 g/dl. Les rejets fréquents sont dus à la longueur d'onde de lecture de la technique, à 405nm qui est très proche de la longueur d'onde d'absorption de l'hémoglobine. Or, les prélèvements de patients admis dans les services d'Urgences sont fréquemment hémolysés (prélèvement sur cathéter), cette technique ne semble donc pas adaptée à l'exclusion de la MTEV dans cette population.

4-4-4- Répétabilité

Les coefficients de variation sont corrects pour les quatre techniques dans les valeurs hautes. Dans les valeurs seuils, le premier coefficient de variation obtenu avec la méthode STA Lia test n'était pas satisfaisant pour une méthode d'exclusion de la MTEV avec un CV à 15%.

Pour Vidas D-dimer New, les CV obtenus correspondent à ceux obtenus en 2001 (22) par de Moerloose (3.9% pour les valeurs autour de 500 ng/ml contre 4.3% dans notre étude, entre 3.7 et 4.7% dans les valeurs hautes contre 4.5% dans notre étude).

Pour le STA Lia test, une deuxième répétabilité faite à la demande du fabricant sur les valeurs proches de 500 ng/ml donne un résultat beaucoup plus satisfaisant que la première (CV à 2.5% au

lieu de 15%). Une étude de Peronnet en 1997 (57) retrouvait un CV à 14% sur les valeurs basses (moyenne à 270 ng/ml) et un CV à 3.6% dans les valeurs hautes (moyenne à 1070 ng/ml).

Pour IL test, les résultats correspondent à ceux annoncés par le fabricant avec un CV à 6% dans les valeurs proches du seuil (moyenne à 310 ng/ml) et à 1.3% dans les valeurs hautes (moyenne à 1055 ng/ml) contre 5.8% et 2.3% dans notre étude. Il y a très peu de données concernant la répétabilité du réactif IL test dans la littérature.

4-4-5- Courbes de corrélation et concordance

Comme nous l'avons vu les quatre techniques n'utilisent pas les mêmes types d'anticorps ni les mêmes unités ce qui explique que les corrélations entre les techniques ne soient pas excellentes (r compris entre 0.8 et 0.92) .

Peu d'études ont été faites avec les tests IL et Vidas New D-dimer. En 1996, de Moerloose (24) comparait les techniques Vidas D-dimer et Asserachrom. Il retrouvait un coefficient de corrélation r à 0.86. En 2001, il montrait que Vidas D-dimer et Vidas New D-dimer étaient excellentement corrélés (r=0.92). Dans notre étude, r Vidas New/ Asserachrom est sensiblement le même que dans l'étude de 1996 (r= 0.88).

Dans une étude de 1997, Soria (72) comparait le STA Lia test DDi à l'Asserachrom et retrouvait un coefficient de corrélation r=0.91 ce qui est tout à fait comparable au résultat de notre étude (r=0.92). En 1997, Colla (15) obtenait des coefficients de corrélation qui étaient pour STA Lia test/Asserachrom r=0.96, et pour STA Lia test /Vidas D-dimer r=0.94. Ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux de notre étude.

Les concordances entre les techniques sont par contre très satisfaisantes. Les résultats obtenus par les quatre techniques de dosage ont une bonne, voire une excellente concordance (coefficient kappa), avec des kappa compris entre 0.75 (Asserachrom/IL) et 0.87 (Asserachrom/Vidas New). Les résultats de notre étude sont meilleurs que ceux obtenus par van der Graaf et Schutgens dans des études comparables. Dans l'étude de van der Graaf (74) portant sur 112 patients suspects de TVP, les kappa obtenus étaient compris entre 0.50 (Asserachrom/IL) et 0.84 (Asserachrom/Vidas). Une étude de Schutgens (68) sur 537 patients suspects d'EP retrouvait elle des kappa Asserachrom/Vidas New et Vidas New/STA Lia test à 0.33 et 0.31, et un kappa Asserachrom/STA Lia test à 0.7.

4-4-6- Etude des faux négatifs

Au total 3 patients ayant des résultats de D-dimères négatifs dans l'une ou plusieurs des quatre techniques de dosage ont une exploration positive en imagerie.

Parmi ces 3 patients :

→ Mr D. (68 ans) hospitalisé le 24/12/2003 pour une suspicion de phlébite (gonflement brutal de la jambe droite et douleur) dans les jours suivant l'ablation d'un plâtre (patient plâtré et traité par INNOHEP suite à une fracture du pilon tibial). Le dosage des D-dimères donne les résultats suivants:

- ✓ Vidas New (699 ng/ml)⇒ positif
- ✓ Lia test (510 ng/ml)⇒ positif
- ✓ IL test (259 ng/ml)⇒ positif
- ✓ Asserachrom (484 ng/ml)⇒ négatif

Au doppler, on retrouve une image de thrombose surale.

→ Mr C. (89 ans) hospitalisé le 28/02/2003 pour une suspicion d'EP. Depuis le 26/02/2003, douleur du mollet droit avec discret œdème du membre inférieur droit, les D-dimères dosés en ville sont retrouvés à 629 ng/ml (méthode de dosage non précisée). Devant l'altération de l'état général et au vu des antécédents (EP sur phlébite en 1999), le malade est hospitalisé le 28/02/2003 pour suspicion d'EP sur phlébite du membre inférieur droit. Le dosage des D-dimères donne les résultats suivants:

- ✓ Vidas New (594 ng/ml)⇒ positif
- ✓ IL test (286 ng/ml)⇒ positif
- ✓ Lia test (250 ng/ml)⇒ négatif
- ✓ Asserachrom (449 ng/ml)⇒ négatif.

A la scintigraphie, on retrouve une EP à 28% de défaut.

→ Mme D.(83 ans) hospitalisée le 02/06/2003 pour une suspicion d'EP. A l'arrivée aux Urgences, la patiente se plaint d'une dyspnée d'apparition progressive, sans douleur thoracique et avec un discret œdème bilatéral des membres inférieurs. On note dans ses antécédents une EP sur phlébite il y a un an (traitement par Préviscan arrêté il y a 4 mois). Le dosage des D-dimères donne les résultats suivants:

- ✓ Vidas New (553 ng/ml)⇒ positif
- ✓ Lia test (390 ng/ml)⇒ négatif

- ✓ IL test (217 ng/ml) ⇒ négatif
- ✓ Asserachrom (484 ng/ml) ⇒ négatif

A la scintigraphie, on retrouve une EP à 25% de défaut.

Pour ces 3 patients, la technique Vidas New donne des résultats proches des valeurs seuils mais toujours positifs.

La technique STA Lia test donne deux faux négatifs.

La technique IL test donne un faux négatif

La technique Asserachrom (technique manuelle) donne 3 faux négatifs.

La technique Asserachrom est la seule technique manuelle, elle est donc la technique la plus difficile à standardiser. Les résultats bien que négatifs sont toujours proches de la valeur seuil du test (résultats compris entre 449 et 484 ng/ml).

Dans les données cliniques recueillies, les traitements par l'héparine et un délai trop long entre le début des signes cliniques et le dosage des D-dimères peuvent éventuellement expliquer un taux faible de D-dimères. Il faut toujours garder à l'esprit qu'en cas de forte suspicion clinique un taux de D-dimères inférieur au seuil de positivité de la technique ne doit pas faire exclure une EP.

4-4-7- Sensibilités et spécificités, valeurs prédictives négatives et positives

Comme diverses études l'ont démontré, les D-dimères ne sont pas spécifiques de la MTEV et on retrouve des concentrations élevées de D-dimères dans différentes situations physiologiques et pathologiques. Il n'est donc pas surprenant de retrouver des spécificités et valeurs prédictives positives basses pour les quatre techniques (spécificités entre 14 et 20 % et valeurs prédictives positives entre 35 et 37 %). Du fait des faibles spécificités et valeurs prédictives positives, les patients devront subir des examens complémentaires si l'on veut exclure une TVP ou une EP. Le dosage des D-dimères ne suffit pas pour affirmer la MTEV, le résultat doit être confirmé par l'imagerie.

Les quatre méthodes de dosage des D-dimères donnent des valeurs prédictives négatives et des sensibilités correctes. Seule la méthode Vidas New a une VPN et une sensibilité à 100%. La méthode Asserachrom, qui est une technique manuelle, donc moins reproductible a une sensibilité plus faible. Les faux négatifs trouvés ont tous des valeurs proches du seuil de la technique (449 à

484 ng/ml) C'est cette méthode qui a la VPN la plus basse puisqu'elle n'atteint que 90% (sensibilité 96%).

Pour la technique Vidas New : les sensibilités (100%) et VPN (100%) sont comparables à celles retrouvées par Schutgens en 2002 (100 et 96%) et de Moerloose en 2001 (100 et 100%). Les spécificités (14.9%) et VPP (36.4%) sont comparables à celles de de Moerloose (spécificité à 33%) et Schutgens (spécificité à 8%).

Pour la technique STA Lia test : les sensibilités (97.5%) et VPN (94.4%) sont sensiblement les mêmes que celles retrouvées par Schutgens (98 et 95%) et van der Graaf (96 et 92 %). Les spécificités (20.4%) et VPP (37.3%) sont un peu plus faibles que celles annoncées dans ces deux études : 47 et 65% pour van der Graaf, spécificité à 25% pour Schutgens.

Pour la technique IL test : les sensibilités (98.6%) et VPN (95.8%) sont plus faible que celles retrouvées par Curtin (17) en 2004 (100 et 100%) mais plus élevées que celles annoncées par van der Graaf (90 et 88%). Les spécificités et VPP sont par contre plus faible que celles publiées dans ces deux études : spécificité à 78% et VPP à 80% pour van der Graaf et spécificité à 38 % pour Curtin.

Pour l'Asserachrom : les sensibilités (96.1%) et VPN (90%) sont plus faibles que celles retrouvées dans la littérature (97 et 94 % pour Schutgens, 98 et 95% pour van der Graaf). Les spécificités (17.4%) et VPP (36.3%) sont plus faibles : spécificité à 33% pour Schutgens et 42% pour van der Graaf.

Les VPN et VPP sont liées à la prévalence de la maladie dans la population étudiée et ne sont donc applicables qu'à un même type de population (patients consultant aux Urgences pour suspicion de MTEV). Les différences obtenues avec d'autres publications doivent donc tenir compte de la différence de prévalence de la maladie dans les types de population étudiés. Dans notre étude la prévalence de la MTEV est relativement faible : 9 % des patients entrant (mais 32 % des patients explorés).

Le taux de D-dimères augmentant avec l'âge, les spécificités et VPP sont fonction de la moyenne d'âge de la population étudiée. Dans notre étude l'âge moyen se situe à 59 ans ce qui est comparable à l'âge moyen des patients étudiés par van der Graaf (57 ans).

Les aires sous la courbe obtenues ne sont pas significativement différentes entre les techniques (de 0.743 pour Asserachrom à 0.782 pour IL). Bien que IL test est l'AUC la plus élevée, aux seuils préconisés par les fabricants c'est la technique Vidas New qui est la plus sensible.

Les AUC obtenues dans cette étude sont plus faibles que celles retrouvées par Schutgens (AUC comprise entre 0.879 pour l'Asserachrom et 0.887 pour le Vidas New).

4-4-8- Problème du seuil décisionnel et des unités utilisées pour le rendu des résultats

Les anticorps utilisés dans chacune des quatre techniques sont différents et ne sont donc pas dirigés contre les mêmes fragments de D-dimères d'où des différences de taux selon la technique et vraisemblablement selon le délai entre la thrombose et le prélèvement.

Les résultats des dosages sont rendus avec des unités différentes selon les techniques et les seuils décisionnels sont eux aussi propres à chaque technique (lorsqu'ils sont précisés par le fabricant). La plupart du temps, la notice réactif ne donne un seuil d'exclusion qu'à titre indicatif et le fabricant recommande à chaque laboratoire d'établir sa propre valeur seuil en fonction des caractéristiques de la population étudiée (ce qui est difficilement applicable à un laboratoire ayant peu de demandes de dosage de D-dimères).

Ce manque de standardisation entre les techniques conduit à des différences dans l'expression des résultats par le laboratoire et à des difficultés dans l'interprétation des résultats par les cliniciens. Pour faciliter l'expression et l'interprétation des résultats, il serait nécessaire d'uniformiser les seuils et les unités d'expression des résultats. Les stratégies diagnostiques d'exclusion de la MTEV ont été établies avec la méthode Asserachrom puis avec la méthode Vidas (donc avec un seuil décisionnel à 500 ng/ml FEU), les cliniciens ont pris l'habitude d'interpréter les résultats avec une valeur seuil à 500 ng/ml. La technique IL testTM D-Dimer avec une valeur seuil à 250 ng/ml peut poser des problèmes d'interprétation au clinicien qui risque de considérer à tort comme négatifs les résultats compris entre 250 et 500 ng/ml.

4-4-9- Biais de recrutement des patients explorés

Le dosage des D-dimères étant un test d'exclusion, très peu de patients ayant un résultat négatif en D-dimères ont été secondairement explorés en imagerie. Les quelques patients négatifs et explorés en imagerie sont ceux pour lesquels la probabilité clinique de MTEV était la plus forte. De ce fait, les vrais négatifs sont peu nombreux (par contre on a quelques faux négatifs) ce qui interfère ensuite lors du calcul de la valeur prédictive négative et de la spécificité en diminuant celles-ci. Les résultats auraient probablement été différents si tous les patients avaient été explorés en imagerie.

4-4-10- Intérêt du dosage des D-dimères chez les patients âgés de 70 ans ou plus

Chez les patients d'âge supérieur à 70 ans, on retrouve des D-dimères supérieurs au seuil (technique Vidas) dans 84.4% des cas (ce pourcentage se situe à 42.1% chez les patients d'âge inférieur à 70 ans). Il n'y a donc dans cette population que 15.6% de patients ayant un taux de D-dimères inférieur au seuil et pour lesquels le recours à l'imagerie aura été inutile.

La sensibilité des quatre techniques dans l'exclusion de la MTEV est aussi élevée chez les patients âgés que chez les patients d'âge inférieur à 70 ans mais la spécificité est un peu moindre.

L'intérêt du dosage des D-dimères pour cette population reste donc limité mais peut se justifier selon la situation. Des D-dimères inférieurs au seuil permettent d'éviter le recours à des explorations invasives et coûteuses, de diminuer la durée d'hospitalisation voire d'éviter un transport vers un centre hospitalier et l'instauration d'un traitement anticoagulant inutile.

4-5- Conclusion

Les quatre techniques de dosage ont des VPN et des sensibilités correctes permettant leur utilisation dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV. Seule la technique Vidas New arrive à une VPN de 100% dans cette étude. C'est la technique qui semble donc la plus adaptée à l'exclusion de la MTEV (technique entièrement automatisée, relativement rapide, très sensible et avec un coefficient de variation satisfaisant). Bien que la sensibilité du Vidas New soit de 100% sur cette étude, il ne faut pas exclure la MTEV chez un patient ayant un taux de D-dimères inférieur au seuil malgré une forte probabilité clinique.

La technique IL test bien que très sensible semble moins bien adaptée à l'exclusion de la MTEV chez des patients entrant aux Urgences car le pourcentage de plasmas rejetés pour cause d'hémolyse (donc de patients sans résultat de D-dimères et nécessitant une exploration) est trop élevé : 9 %.

Le problème des seuils et unités d'expression des résultats n'est toujours pas résolu. Les cliniciens ont le plus souvent l'habitude de travailler avec un seuil à 500 ng/ml. Les résultats obtenus avec la technique STA Lia test peuvent facilement être convertis par le biologiste en ng/ml. Par contre, pour la technique IL test, il n'y a pas de conversion possible, le biologiste doit donc signaler clairement que le seuil diagnostique se situe à 250 ng/ml.

L'intérêt des D-dimères chez les patients d'âge supérieur à 70 ans semble limité et à évaluer au cas par cas.

Les D-dimères et leur apport dans le diagnostic de MTEV font l'objet de nombreuses publications. Les auteurs cherchent maintenant à remédier au manque de spécificité de ce dosage tout en conservant une VPN proche de 100 %. Dans une étude publiée en 2002, Kucher (44) augmente la spécificité du test en utilisant le rapport taux de D-dimères/ taux de fibrinogène, d'autres auteurs fixent les seuils de positivité en fonction de la probabilité clinique prétest d'EP (46) mais ces études portent encore sur trop peu de patients pour être validées. La tendance actuelle est à l'élargissement de la population susceptible de bénéficier d'un dosage des D-dimères dans l'exclusion de la MTEV. Des études font ainsi varier les seuils diagnostiques en fonction des états physiologiques ou pathologiques des patients : grossesse, sujet âgé (32), suivi post-opératoire (42) mais les résultats sont pour l'instant peu probants.

A l'heure actuelle, seule l'utilisation des techniques ELISA et Vidas dans le diagnostic d'exclusion de MTEV a été validée par des études sur un nombre de cas suffisant.

4-6-Annexes

Annexe : liste des résultats obtenus pour les 851 plasmas

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
1	741	730	423	mq	A	
2	312	300	289	mq	A	
3	1446	1640	err14	mq	A	
4	1497	1320	615	mq	P	EP
5	1582	mq	err14	mq	A	
6	1856	3410	855	mq	N	
7	1212	1140	555	mq	N	
8	1041	920	347	mq	A	
9	958	670	349	mq	A	
10	113	220	104	mq	A	
11	2378	3130	1064	mq	A	
12	947	790	286	mq	A	
13	1078	1070	err14	mq	A	
14	1096	mq	err14	mq	A	
15	720	640	253	mq	A	
16	344	220	154	mq	A	
17	1285	1120	406	mq	N	
18	3750	mq	1305	mq	A	
19	323	mq	err14	mq	A	
20	2228	mq	937	mq	A	
21	436	240	143	mq	A	
22	846	410	262	mq	N	
23	226	220	189	mq	A	
24	99	220	140	mq	A	
25	878	360	201	mq	A	
26	1070	770	err14	mq	A	
27	437	270	err14	mq	A	
28	214	220	180	mq	A	
29	1883	1520	489	mq	A	
30	786	480	err14	mq	A	
31	378	220	171	mq	A	
32	1611	1760	678	mq	P	EP
33	916	330	241	mq	N	
34	2329	3210	642	mq	A	
35	446	240	173	mq	A	
36	922	680	266	mq	A	
37	2319	mq	err14	mq	N	
38	7200	20001	1443	mq	P	TVP
39	1379	1170	361	mq	N	
40	594	mq	280	mq	A	
41	1322	3350	1350	1533	P	EP
42	10001	20001	err14	5001	A	
43	1610	2540	520	2108	P	EP
44	1945	1640	694	mq	P	TVP
45	772	465	134	629	A	
46	288	220	198	225	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
47	160	220	err14	169	A	
48	955	970	451	973	N	
49	702	610	325	962	N	
50	8046	20001	1222	5001	A	
51	238	220	155	273	N	
52	1073	880	389	1087	A	
53	2040	3050	1082	2574	P	TVP
54	156	220	156	162	A	
55	541	570	251	641	A	
56	56	220	141	mq	A	
57	412	290	69	mq	A	
58	625	610	err14	539	N	
59	2778	3010	1343	3556	N	
60	2211	2370	695	2363	A	
61	8226	20001	err14	5001	A	
62	2182	2010	595	2498	N	
63	384	700	218	334	A	
64	2967	3420	1605	3409	P	EP
65	765	680	424	839	N	
66	3390	5610	1377	5001	N	
67	520	380	260	548	A	
68	183	220	156	195	A	
69	147	220	155	159	A	
70	453	300	243	503	A	
71	667	580	408	634	A	
72	462	390	248	518	A	
73	188	220	217	230	A	
74	178	220	158	207	A	
75	342	320	207	346	A	
76	789	540	321	605	A	
77	1057	1270	635	1011	A	
78	3744	3640	1204	4045	A	
79	1122	1120	err14	1015	N	
80	383	300	184	338	A	
81	1086	940	502	1165	A	
82	5610	20001	1265	5001	A	
83	2463	2980	1039	3366	P	EP+TVP
84	226	220	195	222	A	
85	2246	2450	978	2776	P	TVP
86	186	220	311	177	A	
87	182	220	216	183	A	
88	2167	3120	861	2675	N	
89	597	660	313	mq	A	
90	779	630	287	767	A	
91	1578	1170	397	mq	N	
92	380	460	243	254	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
93	149	220	69	187	A	
94	420	380	275	384	A	
95	354	220	176	313	A	
96	894	820	430	896	N	
97	1314	1960	670	1570	A	
98	325	220	165	223	A	
99	3019	4910	1270	4394	A	
100	581	610	331	530	A	
101	1791	2370	895	1847	P	EP
102	648	330	175	510	A	
103	6233	15060	1540	5001	P	EP
104	267	220	239	201	A	
105	1391	1830	423	2500	N	
106	321	240	err14	312	A	
107	2091	2880	251	2701	N	
108	493	300	371	371	A	
109	674	490	221	510	A	
110	2894	7520	2214	5001	P	EP+TVP
111	1471	980	334	mq	A	
112	732	670	291	609	A	
113	1343	1960	err14	2005	N	
114	402	270	240	352	N	
115	349	220	207	337	A	
116	291	240	195	264	N	
117	3143	3850	921	4516	N	
118	104	220	185	83	A	
119	248	240	282	218	A	
120	649	550	267	537	A	
121	206	250	168	154	N	
122	78	220	161	87	A	
123	693	1000	441	1141	A	
124	245	270	170	192	A	
125	1511	2290	740	2297	A	
126	159	270	183	mq	A	
127	264	Err	err14	183	A	
128	1145	1300	455	mq	N	
129	879	760	298	mq	A	
130	404	320	175	mq	A	
131	405	450	234	mq	A	
132	716	380	302	866	N	
133	555	220	229	367	A	
134	733	510	303	492	N	
135	2591	3600	936	2876	N	
136	543	330	err14	559	A	
137	415	1500	253	509	A	
138	2300	2340	970	1884	P	EP+TVP
139	422	290	217	292	A	
140	3487	11710	1045	mq	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
141	868	670	323	679	A	
142	286	220	208	220	A	
143	3292	3520	1094	2754	N	
144	1981	2340	829	1846	A	
145	2219	1660	668	1937	N	
146	443	320	211	326	A	
147	919	790	315	999	A	
148	203	220	148	145	A	
149	1364	1040	272	1341	A	
150	553	420	262	439	N	
151	2728	3640	1364	3946	P	TVP
152	242	220	150	190	N	
153	458	360	208	540	A	
154	846	380	247	627	A	
155	1029	670	720	1058	A	
156	329	300	206	300	A	
157	4084	3850	1303	5351	A	
158	6243	6790	err14	5001	P	EP
159	511	550	384	720	A	
160	2498	3260	970	3758	N	
161	2512	1920	861	2630	N	
162	796	610	288	858	N	
163	1324	2600	err14	1826	A	
164	168	270	167	143	A	
165	389	330	197	461	A	
166	97	220	232	84	A	
167	129	220	144	122	A	
168	276	220	219	146	A	
169	3770	3150	1592	4892	A	
170	2426	2060	806	mq	P	EP+TVP
171	173	220	167	154	A	
172	2021	2080	778	2805	P	EP+TVP
173	337	220	175	146	A	
174	215	220	202	190	A	
175	1699	1740	761	mq	A	
176	338	220	185	246	A	
177	836	460	247	721	A	
178	921	710	383	693	A	
179	276	290	197	246	A	
180	3491	8200	1522	5001	A	
181	1997	2340	807	2000	N	
182	670	470	276	494	N	
183	396	300	207	269	A	
184	1844	2420	772	1381	A	
185	677	390	306	546	A	
186	519	480	351	403	A	
187	1388	1290	err14	1129	P	TVP
188	267	220	191	230	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
189	1474	1540	623	1245	A	
190	745	530	228	625	A	
191	986	950	377	955	A	
192	488	290	206	427	A	
193	314	300	260	319	A	
194	188	480	171	209	A	
195	2353	2130	753	1387	A	
196	293	220	158	132	A	
197	395	300	193	354	A	
198	270	330	180	225	A	
199	1214	940	474	1048	A	
200	1872	1850	err14	2743	P	EP
201	180	220	184	162	A	
202	310	220	251	245	A	
203	836	1150	460	640	N	
204	562	410	299	506	A	
205	2328	2370	713	1660	N	
206	154	470	err14	138	A	
207	146	270	err14	124	A	
208	594	250	286	449	P	EP
209	6057	20001	1522	4467	A	
210	476	250	189	369	A	
211	110	219	99	86	A	
212	2185	1600	786	1247	N	
213	3098	2880	err14	2841	A	
214	1828	1120	451	1186	A	
215	10001	20001	err14	5001	A	
216	2120	1430	714	1315	N	
217	336	420	219	383	A	
218	349	250	176	303	A	
219	352	290	157	337	A	
220	1281	1030	325	1112	A	
221	113	219	109	86	A	
222	686	480	249	521	A	
223	1765	1810	530	1653	N	
224	146	219	124	129	A	
225	67	219	114	60	A	
226	159	219	err14	150	A	
227	1342	850	342	1053	A	
228	492	600	392	416	A	
229	287	240	232	195	A	
230	350	390	214	208	A	
231	1180	760	331	806	N	
232	683	420	213	571	A	
233	568	320	214	483	A	
234	2177	1340	482	1090	N	
235	1934	1870	682	1580	A	
236	741	700	251	487	N	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
237	683	1170	525	516	A	
238	266	240	199	199	A	
239	362	350	161	336	A	
240	294	220	160	248	A	
241	142	330	148	123	A	
242	2022	3010	779	2232	A	
243	146	219	139	116	A	
244	4530	3760	1505	3477	A	
245	690	470	247	577	A	
246	606	880	286	522	A	
247	1679	2060	589	1922	N	
248	699	830	304	488	A	
249	372	350	242	394	A	
250	219	220	229	187	A	
251	162	219	142	134	A	
252	1075	1640	360	1510	N	
253	1851	mq	956	mq	P	EP+TVP
254	149	219	152	114	A	
255	128	219	110	116	A	
256	1304	1810	666	1304	A	
257	7330	10920	err14	5001	P	EP+TVP
258	301	290	134	224	A	
259	595	1920	269	764	A	
260	1307	850	err14	1060	N	
261	302	320	204	266	A	
262	224	220	148	201	A	
263	1309	1320	422	1084	N	
264	845	530	242	771	A	
265	7371	1470	446	1025	A	
266	1230	1380	499	1064	N	
267	2183	2130	1206	2402	A	
268	5622	7050	1477	5001	P	EP
269	517	500	223	621	A	
270	603	610	273	593	N	
271	1082	850	358	885	A	
272	209	240	174	127	A	
273	501	350	133	504	A	
274	499	350	198	417	A	
275	240	219	141	234	N	
276	895	410	201	684	A	
277	953	1190	422	1098	A	
278	251	410	224	195	A	
279	605	450	err14	850	A	
280	148	219	177	122	A	
281	165	220	178	150	A	
282	640	640	294	650	N	
283	843	760	229	754	A	
284	242	220	239	246	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera- chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
285	188	220	174	170	A	
286	2702	2940	err14	3926	P	TVP
287	605	450	237	611	A	
288	2489	2850	504	3382	N	
289	342	320	185	232	A	
290	110	219	151	91	A	
291	541	680	374	476	A	
292	1273	1680	410	1833	A	
293	252	220	171	141	A	
294	4643	20001	1225	5001	P	EP+TVP
295	6545	4080	1235	3992	N	
296	4390	5850	999	5525	N	
297	1112	20001	err14	998	A	
298	324	219	161	mq	A	
299	227	219	181	221	A	
300	487	360	190	402	A	
301	6660	20001	1492	5001	P	EP
302	360	270	159	329	N	
303	833	530	256	764	N	
304	1915	1540	720	1444	A	
305	3130	3190	1065	5001	N	
306	569	420	226	401	A	
307	755	660	254	1041	A	
308	157	220	191	137	A	
309	538	450	255	637	A	
310	159	219	206	189	A	
311	227	220	180	224	N	
312	2206	1760	648	1938	N	
313	3407	2540	941	2844	N	
314	755	790	242	1070	A	
315	2109	1790	500	1748	N	
316	380	390	213	479	A	
317	594	320	262	361	N	
318	248	600	210	320	A	
319	442	1120	455	1250	A	
320	1372	1480	430	975	A	
321	207	610	229	213	A	
322	1189	670	260	893	N	
323	7291	8300	1523	5001	P	EP
324	298	250	199	295	A	
325	456	380	264	457	A	
326	168	219	197	156	A	
327	6325	7710	1455	5001	A	
328	6341	7520	1488	5001	A	
329	379	320	206	333	N	
330	4083	3570	725	3016	N	
331	421	450	err11	442	A	
332	218	1900	558	224	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera- chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
333	247	219	164	183	A	
334	4400	11180	1369	5001	A	
335	496	320	169	392	A	
336	472	300	217	276	A	
337	913	1290	321	1210	A	
338	528	330	211	394	A	
339	432	300	222	262	A	
340	3344	3210	903	mq	A	
341	245	240	172	mq	A	
342	146	219	225	93	A	
343	587	630	243	758	A	
344	151	219	193	175	A	
345	1475	1960	450	1117	N	
346	406	270	210	339	A	
347	545	380	236	467	N	
348	1131	610	310	1011	A	
349	1731	1120	250	1568	A	
350	1809	1700	550	1389	N	
351	353	219	220	277	A	
352	1171	850	498	1098	A	
353	4112	4680	1235	797	P	EP+TVP
354	837	1200	410	749	A	
355	257	380	187	139	N	
356	2336	1620	538	2152	A	
357	611	530	317	758	A	
358	307	500	243	266	A	
359	3727	3190	1115	2936	P	TVP
360	779	500	271	839	N	
361	6244	8820	1575	5001	N	
362	444	380	354	406	A	
363	520	290	183	403	A	
364	10001	20001	err11	5001	P	EP+TVP
365	450	510	321	433	A	
366	127	219	191	158	A	
367	334	220	193	290	A	
368	8752	20001	err11	5001	A	
369	1433	1250	513	1076	A	
370	120	219	159	151	A	
371	1086	740	249	979	A	
372	2493	2480	877	2633	A	
373	2058	2030	1238	1843	A	
374	1116	860	319	1170	P	TVP
375	422	550	236	491	A	
376	992	820	438	1155	A	
377	394	600	248	405	N	
378	877	1040	284	810	A	
379	207	219	189	mq	A	
380	115	219	err14	98	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
381	658	530	356	562	A	
382	355	300	err14	344	A	
383	4932	7420	1495	5001	N	
384	6160	7610	1561	5001	A	
385	1573	1480	496	1553	N	
386	1335	1010	err14	2900	N	
387	321	290	232	264	A	
388	282	240	163	279	A	
389	95	219	err14	108	A	
390	179	219	175	mq	A	
391	2907	2630	1203	2744	N	
392	240	350	283	mq	N	
393	2264	1760	723	2066	P	TVP
394	265	220	251	289	A	
395	101	219	206	96	A	
396	348	320	220	297	A	
397	433	219	err14	459	A	
398	4986	15750	1448	5001	P	EP
399	973	770	376	853	P	EP
400	1244	1300	444	1741	N	
401	345	550	204	262	A	
402	117	219	166	122	A	
403	225	219	169	226	A	
404	331	360	245	274	A	
405	463	350	207	432	A	
406	1319	980	412	1035	P	TVP
407	168	360	168	156	A	
408	302	390	214	291	A	
409	82	219	174	mq	A	
410	2381	2180	976	2480	N	
411	161	219	err14	183	A	
412	4991	5530	1672	5146	A	
413	412	300	258	470	A	
414	76	219	171	116	A	
415	454	390	211	475	A	
416	220	290	174	208	A	
417	105	290	161	99	A	
418	396	380	217	354	A	
419	1310	1040	356	1212	A	
420	3095	2260	864	2034	N	
421	204	220	187	210	A	
422	699	1070	err14	mq	N	
423	986	1000	363	949	A	
424	3359	3290	1387	2833	N	
425	400	320	248	432	A	
426	1577	1760	606	1607	A	
427	526	390	275	660	A	
428	920	770	325	659	P	EP

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
429	406	350	330	328	N	
430	501	350	267	398	A	
431	206	1850	241	263	A	
432	197	350	206	176	A	
433	3334	3500	639	4875	N	
434	625	660	354	463	A	
435	405	220	188	342	A	
436	470	440	242	234	A	
437	637	350	274	692	A	
438	720	550	281	547	A	
439	810	680	367	426	A	
440	2787	2540	992	1814	P	EP
441	434	250	214	249	A	
442	340	250	223	233	A	
443	189	219	177	166	A	
444	1173	980	358	915	N	
445	1009	850	318	725	A	
446	299	219	257	221	A	
447	845	790	458	700	A	
448	284	270	261	232	A	
449	214	219	220	184	A	
450	330	219	228	232	A	
451	855	820	345	780	A	
452	1853	1580	592	1419	N	
453	150	219	209	141	A	
454	1074	20001	1751	827	A	
455	387	219	245	325	A	
456	2604	20001	1154	5001	A	
457	929	860	383	1025	A	
458	553	390	217	429	P	EP
459	907	950	319	861	N	
460	879	590	286	799	N	
461	2522	1910	682	1879	P	EP
462	163	219	217	143	A	
463	969	970	478	924	N	
464	2428	2010	808	2228	N	
465	1968	2150	786	1910	P	TVP
466	602	270	235	532	A	
467	598	240	242	446	A	
468	3038	4950	1312	5052	A	
469	948	590	265	960	N	
470	142	219	145	146	A	
471	220	219	224	177	N	
472	1395	1130	466	1339	A	
473	296	270	246	246	A	
474	6396	10450	1659	5001	P	EP+TVP
476	4337	9160	1613	5001	A	
477	683	570	298	819	N	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
478	1256	1310	559	1119	A	
479	4313	10550	1518	5001	A	
480	174	219	181	146	A	
481	6967	15880	1585	5001	P	TVP
482	359	530	err14	330	A	
483	208	219	179	193	A	
484	761	500	291	609	N	
485	595	530	344	409	A	
486	197	219	189	169	A	
487	386	240	209	283	A	
488	4597	7550	1552	5001	A	
489	1547	880	346	1256	A	
490	233	219	172	222	A	
491	412	740	255	536	A	
492	313	340	220	265	A	
493	1514	1630	567	1381	N	
494	5314	12140	1455	5001	N	
495	678	440	259	443	A	
496	1746	2480	840	2671	A	
497	7391	8880	1530	5001	A	
498	1339	1810	508	1910	A	
499	229	219	166	206	A	
500	3557	3770	1136	4868	P	EP+TVP
501	1259	1240	510	1227	P	EP
502	1643	2360	1080	1939	N	
503	2170	2330	959	1873	A	
504	6431	13730	1444	5001	P	EP+TVP
505	376	240	185	380	A	
506	1522	2110	1034	2088	A	
507	1183	800	371	976	A	
508	3671	4570	1335	4688	P	EP
509	475	460	225	524	A	
510	463	640	209	401	A	
511	1336	950	344	1201	N	
512	255	219	207	216	A	
513	4729	6350	1350	5001	A	
514	2264	2220	759	2271	N	
515	608	480	err14	653	A	
516	706	640	357	726	A	
517	830	680	315	830	N	
518	649	720	304	844	A	
519	1495	1290	397	1898	N	
520	2762	5840	1322	4535	A	
521	164	219	521	190	A	
522	774	1060	871	1059	A	
523	254	219	203	202	A	
524	409	219	341	524	A	
525	778	2530	1352	731	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
526	192	219	203	214	A	
527	1014	1340	430	2018	N	
528	1564	1810	617	2606	N	
529	735	500	err14	915	N	
530	1197	740	368	1280	N	
531	1376	1390	511	1557	A	
532	128	219	149	163	A	
533	1058	910	451	1104	N	
534	785	720	615	1077	A	
535	183	60	127	294	A	
536	236	190	151	306	A	
537	242	190	267	393	A	
538	534	550	248	655	A	
539	1678	1510	err14	2402	N	
540	1300	2030	490	3477	A	
541	3102	3350	1444	4394	N	
542	247	270	216	304	A	
543	3199	2950	1104	2920	A	
544	220	190	182	286	A	
545	683	880	288	1244	P	EP
546	269	290	219	564	A	
547	158	190	162	227	A	
548	1306	1610	476	2686	N	
549	92	60	167	117	A	
550	333	410	err14	mq	A	
551	287	160	166	405	A	
552	2843	2800	674	3918	A	
553	2521	3980	1088	4430	A	
554	5844	20001	1724	5001	N	
555	402	500	err14	mq	A	
556	472	370	398	622	A	
557	2657	5400	956	5001	A	
558	253	140	230	299	A	
559	92	80	189	127	A	
560	1706	1510	595	2783	N	
561	171	60	187	155	A	
562	100	30	168	108	A	
563	134	780	720	133	A	
564	199	160	171	221	A	
565	1490	4110	err14	4640	A	
566	181	140	160	227	A	
567	2743	3350	1232	3247	N	
568	225	220	184	261	A	
569	780	570	err14	591	A	
570	1387	1360	466	1962	N	
571	182	170	244	224	A	
572	765	920	393	958	N	
573	222	280	err14	232	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
574	179	200	168	207	A	
575	134	30	197	116	A	
576	3386	3320	1368	3187	A	
577	133	150	203	140	A	
578	3013	2980	1418	3073	P	EP
579	90	30	179	95	A	
580	1310	1290	619	1378	A	
581	264	230	221	288	A	
582	1109	1310	err14	1502	N	
583	1848	2060	624	2335	P	EP
584	173	150	182	184	A	
585	3918	4410	1439	5167	P	EP
586	176	230	206	215	A	
587	106	60	156	129	A	
588	2584	2190	694	4056	P	EP+TVP
589	153	150	195	211	A	
590	573	580	244	1015	N	
591	131	90	158	mq	A	
592	426	650	359	671	N	
593	441	360	268	771	A	
594	3929	3550	1503	4457	A	
595	111	150	209	149	A	
596	696	760	325	933	N	
597	72	120	166	101	A	
598	2123	1660	734	2416	A	
599	2328	2550	err14	4002	A	
600	362	410	220	538	N	
601	6809	20001	1548	5001	P	EP+TVP
602	105	170	50	147	A	
603	369	230	223	569	A	
604	1692	1480	637	1623	N	
605	1480	1450	624	2267	N	
606	729	940	358	1275	N	
607	275	410	353	450	N	
608	1281	1640	637	1869	N	
609	2677	2980	1507	4487	P	EP+TVP
610	368	410	267	556	A	
611	164	280	err14	242	A	
612	565	600	err14	1076	A	
613	138	170	183	191	A	
614	190	230	179	245	A	
615	3630	7060	1575	5001	N	
616	1992	1310	534	1805	A	
617	396	900	314	594	A	
618	304	120	158	303	A	
619	281	200	187	368	A	
620	676	900	336	1368	A	
621	148	170	161	171	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
622	403	310	218	755	A	
623	112	60	207	132	A	
624	140	120	181	201	A	
625	174	170	208	274	A	
626	226	230	183	302	A	
627	6798	8740	1707	5001	A	
628	407	560	297	501	A	
629	582	1900	266	646	A	
630	527	360	203	705	A	
631	1176	1130	640	1091	N	
632	654	410	287	817	A	
633	513	150	184	672	A	
634	313	260	251	313	A	
635	907	580	299	954	N	
636	716	1110	err14	950	A	
637	356	260	195	394	A	
638	804	1240	737	1623	A	
639	895	860	340	1047	P	EP
640	74	120	205	72	A	
641	258	230	185	283	A	
642	6528	20001	1643	5001	P	TVP
643	179	60	183	mq	A	
644	1553	1380	594	1713	A	
645	1391	1460	733	1742,4	N	
646	389	200	231	444	N	
647	1900	1550	731	2097	N	
648	1180	1220	527	1248	P	TVP
649	6818	9780	1807	5001	P	TVP
650	675	630	423	836	A	
651	1412	1940	649	2849	A	
652	77	200	err14	97	A	
653	550	410	295	753	N	
654	401	280	236	429	N	
655	339	880	735	413	A	
656	3498	4650	1357	mq	N	
657	119	120	159	133	A	
658	191	150	140	367	A	
659	5931	13270	1677	5001	A	
660	255	560	err14	444	A	
661	293	410	178	mq	A	
662	335	490	err14	402	A	
663	531	410	235	699	A	
664	2261	2140	800	2813	P	EP+TVP
665	877	690	328	923	A	
666	806	720	365	903	N	
667	3856	5560	1360	5001	A	
668	144	120	185	206	A	
669	1543	5560	1343	5001	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
670	531	440	288	592	N	
671	2035	1690	474	2738	N	
672	1672	1460	514	2275	N	
673	285	170	209	310	A	
674	978	920	err14	1814	A	
675	475	310	249	507	A	
676	265	230	err14	340	A	
677	126	170	69	110	A	
678	6312	12990	1701	5001	P	EP
679	511	410	778	521	N	
680	1328	860	err14	1151	A	
681	68	170	err14	87	A	
682	1200	840	431	1272	A	
683	118	310	201	160	A	
684	161	120	209	185	A	
685	7597	20001	1713	5001	P	EP+TVP
686	797	600	300	796	A	
687	3494	2370	err14	4429	P	TVP
688	697	780	339	805	A	
689	10001	20001	2501	5001	N	
690	2445	3830	973	4699	A	
691	2188	2890	1079	3323	A	
692	294	90	214	288	A	
693	2011	1660	778	2026	P	EP
694	1685	1640	621	1819	P	EP+TVP
695	485	720	221	667	A	
696	555	410	234	566	A	
697	290	170	181	345	A	
698	482	460	267	577	A	
699	336	120	170	305	N	
700	1411	1110	478	1748	A	
701	242	200	251	301	A	
702	745	490	274	990	N	
703	619	490	225	853	A	
704	282	1130	933	344	A	
705	157	120	196	165	A	
706	262	230	217	233	A	
707	850	980	487	1328	A	
708	375	1180	193	449	A	
710	126	60	172	145	A	
711	291	580	218	412	A	
712	1234	1670	1050	2120	A	
713	359	820	257	mq	N	
714	1158	1690	804	1622	A	
715	7696	20001	1573	5001	P	EP+TVP
716	2276	2210	628	3894	A	
717	468	410	307	501	A	
718	913	880	350	1045	N	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
719	811	900	353	980	A	
720	381	200	216	275	A	
721	330	230	228	330	A	
722	598	460	284	621	A	
723	376	200	268	436	A	
724	179	90	184	209	A	
725	313	340	206	383	A	
726	103	120	180	118	A	
727	94	120	145	134	A	
728	240	170	184	291	A	
729	247	230	err14	255	A	
730	444	360	214	478	A	
731	245	200	err14	362	A	
732	287	280	239	240	A	
733	658	440	258	791	A	
734	107	120	151	120	A	
735	209	630	err14	292	A	
736	464	360	249	558	A	
737	222	120	191	281	A	
738	1111	1290	506	1599	N	
739	854	800	337	1070	N	
740	423	310	226	535	A	
741	335	360	294	551	A	
742	189	120	198	221	A	
743	197	170	202	263	A	
744	402	200	218	407	A	
745	801	760	540	1185	A	
746	7413	6280	1620	5001	A	
747	267	170	195	242	A	
748	2497	2920	1043	4171	A	
749	3337	4210	1422	5420	P	TVP
750	2588	2600	1195	3997	N	
751	272	340	err14	328	A	
752	193	30	185	175	A	
753	373	200	195	450	A	
754	298	120	177	342	A	
755	262	150	183	292	A	
756	529	510	255	578	A	
757	203	120	173	224	A	
758	1217	1310	479	1458	P	TVP
759	140	30	176	171	A	
760	3623	3360	1499	4976	P	EP
761	5752	9200	err14	5001	A	
762	251	150	263	294	A	
763	84	60	69	145	A	
764	311	150	240	368	A	
765	370	120	242	486	N	
766	87	30	153	111	A	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
767	7217	20001	1337	5001	A	
768	642	510	305	776	N	
769	1669	1520	555	2926	A	
770	5505	6980	err14	5001	A	
771	2224	3210	1033	3060	P	TVP
772	1630	1260	405	2185	N	
773	820	460	349	849	A	
774	342	120	209	474	N	
775	523	200	218	595	A	
776	489	310	244	569	A	
777	6967	20001	1648	5001	P	EP
778	598	960	err14	1480	N	
779	370	560	243	375	A	
780	198	90	179	257	A	
781	283	200	205	443	A	
782	835	540	248	1072	A	
783	1310	1020	411	1500	P	TVP
784	2781	3140	1510	4720	N	
785	361	200	234	433	A	
786	397	260	183	402	A	
787	2895	2890	1120	3236	N	
788	8308	20001	err14	5001	P	TVP
789	4239	20001	1574	4896	P	EP
790	2628	2550	1007	3634	N	
791	1316	1430	1096	1744	N	
792	168	120	202	237	A	
793	150	90	204	161	A	
794	4592	20001	1469	5001	P	EP+TVP
795	509	230	err14	585	A	
796	139	170	245	118	A	
797	4325	3920	1361	5399	P	TVP
798	4092	5470	1477	5001	A	
799	2277	2710	1599	2679	A	
800	893	1060	403	1176	A	
801	385	340	206	415	A	
802	173	60	204	241	A	
803	2151	2210	1037	2620	A	
804	551	230	231	533	A	
805	463	440	256	597	A	
806	218	150	287	296	N	
807	282	280	err14	309	A	
808	123	30	190	142	N	
809	683	360	255	923	N	

Patient n°	Vidas	STA	IL	Assera-chrom	Résultat Exploration	Type de thrombose
810	796	560	306	942	P	TVP
811	8156	20001	1415	5001	P	TVP
812	3349	3550	1647	5043	A	
813	2157	3110	957	4653	P	EP+TVP
814	1733	2390	831	3115	A	
815	2188	3710	1266	2245	P	EP+TVP
816	5093	20001	1479	5001	P	TVP
817	229	150	185	257	A	
818	505	460	266	545	A	
819	97	30	164	94	A	
820	694	860	293	1028	N	
821	2870	2440	967	2830	A	
822	101	30	167	111	A	
823	783	510	282	582	A	
824	922	1360	476	1943	N	
825	1157	840	379	1081	A	
826	1029	440	341	1126	A	
827	571	440	333	553	A	
828	1037	630	296	1327	N	
829	288	90	235	323	A	
830	4946	3880	1502	5204	A	
831	360	260	273	342	A	
832	119	200	204	177	A	
833	501	410	264	496	A	
834	4495	5740	1412	5001	A	
835	1616	1780	573	1662	A	
836	2249	1450	554	2204	N	
837	387	120	218	375	A	
838	252	60	188	258	A	
839	190	90	156	235	A	
840	210	360	200	172	A	
841	1684	1520	702	1307	P	EP
842	212	30	213	249	A	
843	953	980	309	839	A	
844	534	820	248	514	N	
845	928	1080	278	1437	N	
846	688	260	213	523	A	
847	373	120	254	402	A	
848	699	510	259	484	P	TVP
849	788	760	346	1004	A	
850	290	90	177	316	A	
851	119	30	151	168	A	
852	423	200	215	383	A	
853	198	120	173	193	A	

Liste des abréviations employées dans le tableau:

- A: patient non exploré en imagerie ou plus de 5 jours après le dosage des D-dimères
- N: résultat d'imagerie négatif
- P: imagerie positive
- mq: prélèvement manquant
- EP: diagnostic d'embolie pulmonaire
- TVP: diagnostic de thrombose veineuse profonde
- err14: impossible de doser par la technique

5-BIBLIOGRAPHIE

1. **AFSSAPS.** Réactovigilance, dosage des D-dimères. *Vigilances*, mars-avril 2001; bulletin n°6 : 2.
2. **Alessi et al.** Physiologie de la fibrinolyse. *Manuel d'hémostase, Option Bio* 1996 ; p70.
3. **Anderson FJ, Wheeler H, Goldberg R et al.** A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151 : 933-938.
4. **Augusseau MP, Pacouret G, Charbonnier B.** Diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Impact Med* 1995 ; Les dossiers du praticien n° 280 : I-XVI.
5. **Bauer G.** A venographic study of thromboembolism problems. *Acta chir Scand* 1940; 84 (suppl 161): 1.
6. **Bockenstedt P.** D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; Sep 25; 349 (13): 1203-1204.
7. **Bounameaux H.** Place des D-dimères dans la démarche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 : (suppl 6) : 606-612.
8. **Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A et al.** Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 1-6.
9. **Bounameaux H, Schneider PA, Reber G et al.** Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989 ; 91 : 82-85.
10. **Bounameaux H, Simonneau G.** Embolie pulmonaire : stratégies actuelles de prise en charge. Paris : Ed Frison-Roche, 1998, 180 p.
11. **Boutière B.** Exploration de l'hémostase. *Spectra Biologie* 1999 ; 18 : 44-45.
12. **British Society for Haematology.** The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haema* 2004; 124 : 15-25.
13. **Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ et al.** The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2002 ; 40 : 133-144.
14. **Chen JP, Schuloff RS.** Radioimmunoassay of fibrinogen-fibrin degradation products: assay for fragment E-related neoantigen methodological aspects. *Thromb Res* 1979; 16: 601-615.

15. **Colla G, Dempfle CE, Göhring P et al.** Results from the multicenter evaluation of a new, latex based D-dimer test on STA and STA compact. 11ème Edition of the European Conference on Advanced Technology and Biotechnology for the clinical laboratory, Milan, Italy, 21-24 October 1997.
16. **Coon W, Willis PD, Keller J.** Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation* 1973; 48 : 839-846.
17. **Curtin N, Highe G, Harris M et al.** Extensive evaluation of the instrumentation laboratory IL test D-Dimer immunoturbidimetric assay on the ACL 9000 determines the D-Dimer cutoff value for reliable exclusion of venous thromboembolism. *Lab Hematol* 2004; 10 (2): 88-94.
18. **Dale S, Gogstad G, Brosstad F et al.** Comparison of three D-dimer assays for the diagnosis of DVT : ELISA, latex and an immunofiltration assay (Nycocard D-dimer). *Thromb Haemost* 1994 ; 72 : 270-274.
19. **Deitcher C et al.** Impaired resolution of massive pulmonary embolism associated with an inhibited fibrinolytic response. *Am J Med* 1994; 96: 483-484.
20. **Demers C et al.** D-dimers and thrombin-antithrombin III complexes in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1992; 67: 408-412.
21. **de Moerloose P.** D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism: which test for which diagnostic strategy? *Thromb Haemost* 2000; 83: 180-181.
22. **de Moerloose P.** Performances of the Vidas D-dimer New assay for the exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 185-186.
23. **de Moerloose P, Boehlen F, Reber G.** Les D-dimères : un test biologique extrêmement utile pour exclure une maladie thromboembolique veineuse. *Spectra Biol* 1997 ; 16 : 34-38.
24. **de Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H et al.** Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996 ; 75 (1) : 11-13.
25. **Elias A, Aptel I, Huc B, et al.** D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis : a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 518-522.
26. **Emmerich J.** Thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *Rev Prat* 1997 ; 47 : 1363-1370.
27. **Emmerich J.** Maladies des vaisseaux. Collection Inter Med. Paris : Ed Doin, 1998, 380 p.

28. **Ferrarri E, Baudouy M, Cerboni P, et al.** Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease: results of a french multicenter registry. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 685-691.
29. **Gaffney PJ.** FDP. *Lancet* 1972 ; ii : 1422.
30. **Gaffney PJ.** The occurrence and clinical relevance of crosslinked fibrin fragments in blood. *Ann NY Acad Sci* 1983; 407-422.
31. **Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ et al.** Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Brit J Haematol* 1995 ; 90 : 187-194.
32. **Gaussem P, le Blanche AF, Pellegrin B et al.** Usefulness of plasma D-dimers for the diagnosis of venous thromboembolism in elderly. ISTH, Florence, juillet 1997.
33. **Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295-1305.
34. **Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.** Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-1389.
35. **Gordon YB, Martin MJ, Mc Neile AT et al.** Specific and sensitive determination of fibrinogen degradation products by radioimmunoassay. *Lancet* 1973; ii: 1168-1170.
36. **Haeger K.** Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20: 219-223.
37. **Haeton DC, Billings JD, Hickton CM et al.** Assesment of D-dimer assays for the diagnostis of deep venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 588-591.
38. **Hager K, Platt D.** Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontol* 1995; 41 :159-165.
39. **Hanley JA, Mc Neil BJ.** A method of comparing the areas under receiver operating characteristics curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148 : 839-843.
40. **Jobin F.** La thrombose. Les Presses de l'Université Laval. Paris: Ed Maloine, 1995.
41. **Johna S, Cemaj S, O'Callaghan T et al.** Effect of tissue injury on D-dimer levels : a prospective study in trauma patients. *Med Sci Monit* 2002; 8 : CR5-8.
42. **Julia A, Lacroix P, Reigniez C et al.** D-dimères et diagnostic de thrombose veineuse après chirurgie orthopédique. GEHT, Paris : 30 septembre au 1 octobre 1999.
43. **Kelly J, Hunt BJ.** The utility of pretest probability assesment in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1888-1896.

44. **Kucher N, Kohler HP, Dornhöfer T et al.** Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 708-713.
45. **Landis JR, Koch GG.** The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977a; 33 :159-174.
46. **Linkins LA, Bates MS, Ginsberg JS et al.** Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J Thromb Haemost* 2004; 2 : 1256-1260.
47. **Marder VJ, Francis CW.** Plasmin degradation of crosslinked fibrin. *Ann NY Acad Sci* 1983; 408 : 397-406.
48. **Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al.** Accuracy of clinical assesment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 864-71.
49. **Mossesson MW.** Fibrin polymerisation and its regulatory role in haemostasis. *J Lab Clin Med* 1990 ; 116 : 8-16.
50. **Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D et al.** A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-160
51. **Oger E.** Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. EPIGETBP Study Group. Groupe d'Etude de la thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 657-60.
52. **Owings JT, Gosselin RC, Anderson JT et al.** Practical utility of the D-dimer assay for excluding thromboembolism in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2001 ; 51 : 425-429.
53. **Perrier A, Bounameaux H, Morabia A et al.** Contribution of D-dimer plasma measurement and lower limb venous ultrasound to the diagnosis of pulmonary embolism : a decision analysis model. *Am Heart J* 1994 ; 127 : 624-35.
54. **Perrier A, Bounameaux H.** Apport du laboratoire et des explorations veineuses dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Arch Mal Cœur* 1995 ; 88 : 1699-707.
55. **Perrier A, Bounameaux H.** Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128 : 243.
56. **Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al.** Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353 : 190-195.
57. **Perronet F, Zurlinden A.** Evaluation d'une nouvelle technique de dosage des D-dimères : STA-Liatest D-Di. *Rev Fr Lab* 1997 ; 292 : 97-98.

58. **Prandoni P, Lensing A, Cogo A et al.** The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 1996 ; 125 : 1-7.
59. **Prandoni P, Lensing A, Prins M et al.** Which is the outcome of the post-thrombotic syndrome? *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1358.
60. **Raimondi P et al.** D-dimer plasma concentration in various clinical conditions : implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res* 1993; 69: 125-130.
61. **Ramelet AA, Monti M.** Phlébologie 4^{ème} Edition. Collection Abrégés de Médecine. Paris : Ed MASSON, 1999, 530 p.
62. **Reber G, Boehlen F.** D-dimères dans la pratique quotidienne. *Feuil Biol* 1997 ; 38 : 5-12
63. **Reber G, Vissac AM, De Moerloose P et al.** A new semiquantitative and individual ELISA for rapid measurement of plasma D-dimer in patients suspected of pulmonary embolism. *Blood Coag Fibrinol* 1995 ; 6 : 460-463.
64. **Rowbotham BJ, Carroll P, Whitaker AN et al.** Measurement of crosslinked fibrin derivatives. Use in the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1987; 57 (1): 59-61.
65. **Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE et al.** An immunoassay for human D-dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 1983; 31: 767-768.
66. **Samama MM.** Physiologie de la fibrinolyse. In : Samama MM, (Eds) Physiologie et exploration de l'hémostase. Paris : Doin, 1990 : 177-207.
67. **Sampol J, Arnoux D, Boutiere B.** Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier, 1995.
68. **Schutghens RE, Esseboom EU, Haas FJ et al.** Usefulness of a semiquantitative D-dimer test for the exclusion of deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2002 ; 112 : 617-621.
69. **Schutgens REG, Haas FJLM, Gerritsen WBM et al.** The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 976-981.
70. **Schutgens RE, Haas FJ, Ruven HJ et al.** No influence of heparin plasma and other (pre)analytic variables on D-dimer determinations. *Clin Chem* 2002; 48:1611-1613.
71. **Silverstein M, Heit J, Mohr D et al.** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.

72. **Soria C, Hanser AM, Wilhelm N et al.** Evaluation d'une technique rapide automatisée du dosage des D-dimères: STA-Liatest D-Di. Congrès 1997 de la Société Française d'Hématologie et du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose, Paris, France, 6-7 février 1997, *Hématologie*, volume 3 (hors série) 42.
73. **Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al.** Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no-pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991 ; 100 : 598-603.
74. **van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M et al.** Comparison of 13 D-Dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000; 83: 191-198
75. **Whitaker AN, Elms MJ, Masci PP et al.** Measurement of crosslinked fibrin derivatives in plasma: an immunoassay using monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1984; 37: 882-887.
76. **Wildberger JE, Vorwerk D, Kilbinger M et al.** Bedside testing (SimpliRED) in the diagnosis of deep vein thrombosis. Evaluation of 250 patients. *Invest Radiol* 1998 ; 33 : 232-235.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) représente un problème important de santé publique par sa fréquence, les difficultés diagnostiques qu'elle pose et la morbi-mortalité qu'elle induit. Les D-dimères constituent un apport majeur pour le clinicien dans l'exclusion de la MTEV. En effet, des D-dimères inférieurs au seuil permettent d'exclure une MTEV dans plus de 95% des cas et évitent un recours coûteux à l'imagerie. Au cours des dernières années, de nouvelles techniques de dosage se sont développées, annoncées par les fabricants comme plus rapides et aussi sensibles que l'ELISA de référence. Mais, en l'absence de standardisation des anticorps monoclonaux utilisés pour le dosage, ces nouvelles techniques doivent faire l'objet d'évaluations dans des études cliniques à large échelle de leur sensibilité et donc de leur sécurité dans la stratégie diagnostique d'exclusion de la MTEV. Au cours de ce travail, nous avons comparé les performances de deux techniques immunoturbidimétriques (STA Lia test et IL test) avec deux techniques immunoenzymatiques (ELISA : Asserachrom et méthode dérivée de l'ELISA : Vidas New) dans l'exclusion de la MTEV chez des patients entrant aux Urgences. Les résultats des études de concordance, sensibilité et VPN sont bons voire excellents pour les quatre techniques mais meilleurs pour la technique Vidas New qui est la seule à atteindre une VPN de 100% dans cette étude. Les techniques immunoturbidimétriques sont un peu moins sensibles que la technique Vidas mais plus rapides et moins coûteuses. Il faut maintenant travailler à l'harmonisation des seuils et unités d'expression pour faciliter l'interprétation des résultats par les cliniciens.

TITRE en anglais

Usefulness of D-dimer in the exclusion of venous thromboembolism: comparison of 4 D-dimer methods

PHARMACIE-BIOLOGIE MEDICALE

MOTS CLES

Maladie thromboembolique, D-dimères, techniques de dosage

Laboratoire d'hématologie, CHRU Dupuytren, LIMOGES

BON A IMPRIMER N° 328

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) représente un problème important de santé publique par sa fréquence, les difficultés diagnostiques qu'elle pose et la morbi-mortalité qu'elle induit. Les D-dimères constituent un apport majeur pour le clinicien dans l'exclusion de la MTEV. En effet, des D-dimères inférieurs au seuil permettent d'exclure une MTEV dans plus de 95% des cas et évitent un recours coûteux à l'imagerie. Au cours des dernières années, de nouvelles techniques de dosage se sont développées, annoncées par les fabricants comme plus rapides et aussi sensibles que l'ELISA de référence. Mais, en l'absence de standardisation des anticorps monoclonaux utilisés pour le dosage, ces nouvelles techniques doivent faire l'objet d'évaluations dans des études cliniques à large échelle de leur sensibilité et donc de leur sécurité dans la stratégie diagnostique d'exclusion de la MTEV. Au cours de ce travail, nous avons comparé les performances de deux techniques immunoturbidimétriques (STA Lia test et IL test) avec deux techniques immunoenzymatiques (ELISA : Asserachrom et méthode dérivée de l'ELISA : Vidas New) dans l'exclusion de la MTEV chez des patients entrant aux Urgences. Les résultats des études de concordance, sensibilité et VPN sont bons voire excellents pour les quatre techniques mais meilleurs pour la technique Vidas New qui est la seule à atteindre une VPN de 100% dans cette étude. Les techniques immunoturbidimétriques sont un peu moins sensibles que la technique Vidas mais plus rapides et moins coûteuses. Il faut maintenant travailler à l'harmonisation des seuils et unités d'expression pour faciliter l'interprétation des résultats par les cliniciens.

TITRE en anglais

Usefulness of D-dimer in the exclusion of venous thromboembolism: comparison of 4 D-dimer methods

PHARMACIE-BIOLOGIE MEDICALE

MOTS CLES

Maladie thromboembolique, D-dimères, techniques de dosage

Laboratoire d'hématologie, CHRU Dupuytren, LIMOGES