



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE
DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB — BLIDA

FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

D-DIMERES ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

*Thèse de fin d'études pour l'obtention du
Doctorat en Pharmacie*

Juillet 2021

Présentée et soutenue par :

ZEMITI YOUBA et RABAI NIDHAL ZAKI

Devant le Jury :

Dr. F. GHELLAI (Promotrice)

Dr. H. HAMEL (Président)

Dr. F. CHATER

Dr. A. TEMACINI

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

*À notre ALLAH – le tout puissant-
qui nous a donné le courage et la patience et qui a
éclairé notre chemin pour achever ce travail*

À notre promotrice

Dr. GHELLAI Faïza

Maitre assistante en anesthésie et réanimation CHU Frantz-Fanon Blida

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand
privilège en acceptant de diriger notre travail.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre grande estime,
de notre profonde reconnaissance et de notre sincère
respect.*

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, je dédie ce modeste travail à :

Ma très chère mère « SAADI.H »

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon très cher père « ZEMITI.M »

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

À ma chère sœur « Tino »

De toutes les personnes, tu es celle qui m'a accompagnée tout au long de mon parcours, je ne pouvais pas demander une meilleure sœur, merci d'être là pour moi.

...youba

Je dédie cet ouvrage

*À ma mère « El-yakout » qui m'a soutenue et encouragée
durant toutes mes années d'études et celle qui sacrifie sa vie
pour que j'arrive là où je suis maintenant. Qu'elle trouve ici le
témoignage de ma profonde reconnaissance.*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier
comme il se doit, ربي يخليك تاج فوق رأسي يا الغالية.*

*À mon père « El-hadj », pour le gout à l'effort qu'il a suscité
en moi, de par sa rigueur.*

*À ma famille (Malika, Imane, Mohamed, Fatima Zohra,
Abderrahmane, Moncef, Soumaya, Zineb, Amel, raïd, serine)
mes proches (Sanaa) et à ceux qui me donnent de l'amour et
de la vivacité.*

Merci !

...Nidhal

INDEX DES MATIÈRES :

INDEX DES MATIÈRES :.....	5
INDEX DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS :	10
<i>Introduction</i>	12
1 Introduction :	13
<i>Rappel Anatomico-Physiologique</i>	14
2 Le système cardio-vasculaire : une vue d'ensemble	15
2.1 Les vaisseaux sanguins	16
2.1.1 Disposition générale :	16
2.1.2 Structure :	18
2.1.3 Types des vaisseaux	19
2.2 Le cœur	20
2.3 Flux du sang dans le cœur	21
2.4 La circulation sanguine du poumon :	23
3 La physiologie de l'hémostase	24
3.1 Introduction :	24
3.2 Hémostase primaire	24
3.3 La coagulation :	26
3.3.1 Activation de la coagulation :	26
3.3.2 Inhibition de la coagulation :	27
3.3.3 La fibrinolyse :	28
<i>La maladie thromboembolique</i>	30
4 La Thrombose Veineuse Profonde :	31
4.1 Définition :	31
4.2 Epidémiologie :	31
4.3 Physiopathologie :	31
5 Les facteurs de risques	32
5.1 Facteurs de risques génétiques : La thrombophilie	32
5.1.1 La thrombophilie héréditaire due à un déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S	33

5.1.2	La mutation Leiden du facteur V.....	33
5.1.3	La mutation G20210A de la prothrombine.....	33
5.2	Les facteurs de risques provoqués :.....	34
5.2.1	Contraception orale combiné :	34
5.2.2	Alitement, immobilisation plâtrée, les longs voyages :	34
5.2.3	Grossesse :	34
5.2.4	L'Age :	34
5.2.5	Le Cancer :.....	34
5.3	Démarche diagnostique :	35
5.3.1	Evaluation clinique : Estimation de la probabilité clinique	35
5.3.2	Diagnostic biologique : Dosage des D-dimères	37
5.3.3	Diagnostic par imagerie :	37
5.4	Traitement des thromboses veineuse profonde.....	39
5.4.1	Médicaments existants :	40
6	L'embolie pulmonaire :	42
6.1	Introduction :.....	42
6.2	Epidémiologie :	43
6.3	Diagnostic :	43
6.3.1	Score du test de probabilité clinique de Wells.....	43
6.3.2	Le Score de Genève révisée et simplifiée	44
6.3.3	Score d'exclusion de l'embolie pulmonaire (pulmonary embolism rule-out criteria) 45	
6.3.4	Hormonothérapie par estrogène.....	45
6.3.5	Angioscanner thoracique :	45
6.3.6	Scintigraphie de ventilation-perfusion :	46
6.4	Démarche diagnostic.....	46
6.5	Pronostic vital :	48
6.6	Traitement :	49
	<i>Les D-dimères</i>	51
7	Introduction.....	52
8	Les unités de mesure des D-dimères :	54
9	Techniques de dosage des D-dimères	54
9.1	Les techniques Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa).....	55
9.2	Les techniques d'agglutinations de première et deuxième génération.....	55
9.3	Les techniques d'hémagglutination sur sang total	55
	Les D-dimères : où on est-on ?	58

1	Introduction :	58
2	Méthode :	58
3	Analyse et résultats :	59
3.1	Place des DD dans le diagnostic de la MTEV	59
3.2	Définir le seuil des DD selon l'Age	59
3.3	Définir le seuil des DD selon le Score de probabilité clinique (SPC)	67
3.4	Entre l'Age ajustée et le test de probabilité clinique pour le diagnostic de TVP	71
3.5	Seuil des DD selon l'Age et SPC	74
3.6	D-dimères et COVID-19	76
3.6.1	Définition :	76
3.6.2	Covid-19 et la maladie thromboembolique :	76
4	Discussion :	86
	Conclusion	88
	Recommandations*	89
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Les relations entre les circulations pulmonaires et systémiques.....	15
Figure 2 : Disposition générale des vaisseaux sanguins.....	17
Figure 3 : Schéma démonstratif des différentes couches d'un vaisseau sanguin.....	18
Figure 4 : les capillaires et sphincters précapillaires.....	19
Figure 5 : Passage du sang dans les veines.....	20
Figure 6 : Direction du flux sanguin dans le cœur.....	22
Figure 7 : Coupe frontale du cœur.....	22
Figure 8 : Circulation sanguine au niveau des alvéoles.....	24
Figure 9 : La voie intrinsèque et extrinsèque de la coagulation.....	27
Figure 10 : Examen d'échodoppler.....	37
Figure 11 : Orientation diagnostique de TVP (MI : membre inférieur—EDC : échodoppler veineux de compression.....	39
Figure 12 : Démarche diagnostic lors d'une EP.....	47
Figure 13 : Fibrinolyse et formation des D-dimères.....	53
Figure 14 : pourcentage de patients ayant un DD normal selon le seuil conventionnel et seuil ajusté en fonction de l'âge. (En blanc le seuil standard, en gris : seuil ajusté).....	61
Figure 15 : proportions des patients avec un SPC non élevé, dont la TVP pouvait être exclue en se basant sur le seuil ajusté des D-dimer, stratifié par groupe d'âge (cohorte 1-4).....	62
Figure 16 : Résultats des tests initiaux et finaux.....	69
Figure 17 : Simulation de seuils des DD chez les patients à faible SPC.....	74
Figure 18 : Simulation des seuils des DD chez les patients à SPC intermédiaire.....	75
Figure 19 : thrombose artérielle et veineuse chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 [74].....	78
Figure 20 : incidence des ETEV [76].....	78
Figure 21 : paramètres de coagulation chez les patients atteints de SDRA et ceux qui n'ont pas [77].....	79
Figure 22 : développement du taux des DD en fonction des jours.....	82
Figure 23.....	83
Figure 24 : Association des taux des DD et l'EP chez les patients COVID-19.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Éléments de calcul du score de Wells devant une suspicion de thrombose veineuse profonde	36
Tableau 2 : Probabilités de TVP en fonction des résultats du score de Wells	36
Tableau 3 : Les Anticoagulants utilisés dans la prise en charge d'une TV	41
Tableau 4 : Score de Wells révisée et simplifiée [54]	44
Tableau 5 : Score de Genève révisée et simplifiée	44
Tableau 6 : Pulmonary embolism rule-out criteria	45
Tableau 7 : PESI (Index de sévérité d'une embolie pulmonaire)	48
Tableau 8 : Spécification des tests diagnostiques et valeur seuil utilisés dans les cinq études cohortes analysées	59
Tableau 9 : Les études extraites sur l'utilisation du dimère D ajusté dans le bilan diagnostique de la thrombose veineuse profonde	63
Tableau 10 : les résultats de l'étude selon les différents tests de DD	65
Tableau 11 : comparaison de la précision entre un seuil DD conventionnelle, le seuil du laboratoire local, et celui de la formule « Âge ajusté »	67
Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients subis à l'étude	67
Tableau 13 : L'incidence de la TVP lors des tests initiaux	68
Tableau 14 : Thrombose veineuse lors du diagnostic initiale	70
Tableau 15 : Nombre de tests de DD et de l'imagerie radiologique avec les différentes stratégies de diagnostic	71
Tableau 16 : données caractéristiques des patients à faible ou moyen SPC	72
Tableau 17 : Comparaison entre les deux stratégies	73
Tableau 18 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives indiquées pour les différents taux de DD ajustés selon l'âge en fonction de SPC de Wells	75
Tableau 19 : Les valeurs de sensibilité et spécificité des seuils des DD utilisés pour le DG de l'EP ..	85

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACCP :	American College Chest Physicians
AOD :	Anticoagulants oraux directs
AP :	Angiographie pulmonaire
AVC :	Accident vasculaire cérébral
AVK :	Antivitamines K
CIVD :	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CII :	Cellule
COP :	Contraception oestroprogestative
COVID-19 :	Coronavirus disease 2019
CRP :	Protéine C réactif
DD :	D-dimère
DDU:	D-dimer Equivalent Units
ED:	Echo-Doppler
ELISA :	Enzyme linked immunosorbent assay
EP :	Embolie pulmonaire
ERO :	Espèce réactive d'oxygène
EDEV :	Évènement thromboembolique veineux
FEU :	Fibrinogen Equivalent Units
FNS :	Formule de numération sanguine
FT :	Facteur tissulaire
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
HMWK :	Kalikrène de haut poids moléculaire
HNF :	Héparine non fractionnée
HPTEC :	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique
IC :	Intervalle de confiance
IDM :	Infarctus du myocarde
INR :	International Normalized Ratio
IP:	Intervalle de probabilité
LDL :	Low-density lipoproteins

MTEV :	Maladie thromboembolique veineuse
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PAI :	Plasminogen Activator inhibitor
PC :	protéine C
PDF :	produits de dégradation de la fibrine
PDT :	Pendant
PEC :	Prise en charge
PESI :	Pulmonary Embolism Severity Index
PK :	Prékalikrène
PS :	protéine S
SC :	Sous cutanée
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
SPC :	Score de Probabilité Clinique
TDC :	Thrombolyse dirigée par cathéter
TDM :	Tomodensitométrie
TEV :	Thromboembolie veineuse
TFPI :	Tissue factor pathway inhibitor
TRT :	Traitement
TV :	Thrombose veineuse
TVP :	Thrombose veineuse profonde
VS :	Vitesse de sédimentation
VWF :	Facteur de Willebrand

Introduction

1 Introduction :

La maladie thromboembolique veineuse sous ses deux aspects cliniques : thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), est une maladie fréquente (1 à 1,5 cas sur 1000 sujets) [1] elle représente un enjeu majeur de santé publique, en raison de son impact sur la morbi-mortalité et les coûts médicaux, sa fréquence augmente avec l'âge (de l'ordre de 1/10 000/an chez l'adulte jeune, elle atteint 1 %/an chez les sujets de plus de 75 ans), on n'a pas trouvé d'articles publiés qui parlent de la fréquence de la MTEV ici en Algérie.

97

La pathogenèse de cette affection, repose essentiellement sur la co-interaction d'un côté, les facteurs de prédisposition acquis ou circonstanciels qui sont bien connus [2] : alitement prolongé, chirurgie, immobilisation, fracture, cancer, sont en général des situations au cours desquelles une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est systématiquement effectuée [2]. La grossesse, le post-partum, les traitements à base d'hormones féminines, les voyages prolongés sont également des facteurs de risque de MTEV ; et de l'autre côté, les facteurs de prédisposition génétique qui impose de réelles questions en pratique courante, dont les plus fréquents sont la mutation Arg 506 Gln du facteur V de la coagulation (ou FV Leiden) et la mutation G20210A de la prothrombine (FII G20210A) [2] ainsi que les déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S), ce qui met l'accent sur l'étiologie multifactorielle de cette pathologie, dont le risque thrombotique se trouve potentialisé proportionnellement au nombre de facteurs déclenchants.

En Algérie, sachant que y'a pas mal de techniques de diagnostic (anamnèse , examen physique...) et d'identification [invasive (factures de coagulations, FNS, CRP, formule plaquettaire, VS, **D-dimères**) et non invasive (téléthorax, écho doppler veineux, scintigraphie pulmonaire, TDM-Scanner...)] dans ce cadre de spécialité hémobiologique , le peu des recherches effectuées sur la MTEV jusqu'à ce jour nous ne renseigne pas suffisamment sur la fréquence et le poids thrombogène des facteurs de risque qui lui sont corrélés.

Aujourd'hui dans la pratique courante, les D-dimères sont le premier paramètre biologique utilisé devant toute suspicion d'une maladie thromboembolique ; notre recherche dans cette thèse consiste à déterminer sa fiabilité, et est ce qu' on peut toujours lui considérer comme la technique de référence et de première intention dans le diagnostic des MTEV ?

Rappel Anatomophysiologique

2 Le système cardio-vasculaire : une vue d'ensemble

Pour sa description, le système cardio-vasculaire (cardio- : le cœur ; vasculaire : les vaisseaux sanguins) est divisé en deux parties principales :

- Le cœur, dont l'action de pompe assure la circulation du sang constante ;
- Les vaisseaux sanguins, qui forment un long réseau à travers lequel le sang circule.

Le cœur pompe le sang dans deux systèmes de vaisseaux sanguins anatomiquement séparés **Figure 1** :

- La circulation pulmonaire (la petite circulation) ;
- La circulation systémique (la grande circulation).

Le côté droit du cœur envoie le sang vers les poumons (dans la circulation pulmonaire) où se produit un échange gazeux, c'est-à-dire que le sang collecte de l'oxygène à partir des sacs alvéolaires et que le gaz carbonique en excès diffuse dans les sacs alvéolaires pour l'expiration. Le côté gauche du cœur envoie le sang dans la circulation systémique, qui le distribue au reste du corps. Là, les déchets tissulaires passent dans le sang pour être excrétés, les cellules corporelles extraient du sang leurs nutriments et l'oxygène contenus dans le sang.

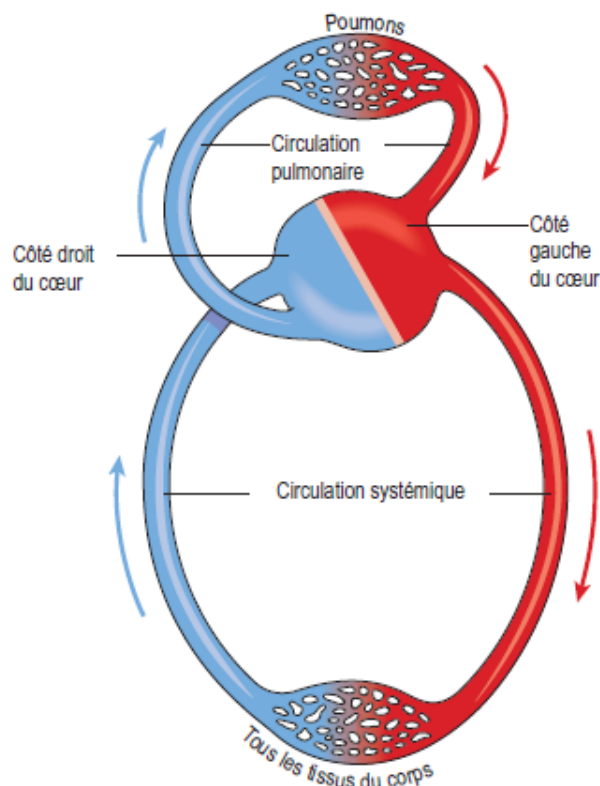


Figure 1 : La relation entre la circulation pulmonaire et systémique

2.1 Les vaisseaux sanguins

2.1.1 Disposition générale :

Les vaisseaux sanguins du corps forment un système de livraison fermé alimenté par les battements du cœur, ces derniers ne sont pas des tubes rigides qui dirigent simplement le flux sanguin, mais sont plutôt des structures dynamiques qui palpitent, se resserrent et se détendent, et même prolifèrent, selon les besoins changeants du corps. Pour se déplacer, le sang emprunte deux types de vaisseaux sanguins et un troisième intermédiaire, ce sont les artères, les veines et les capillaires respectivement, ils se différencient par leur anatomie, mais surtout par leur rôle respectif dans le système cardio-vasculaire [3]. Lorsque le cœur se contracte, il force le sang dans les grandes artères qui quittent les ventricules, le sang se déplace alors dans les branches successivement plus petites des artères, atteignant finalement les plus petites branches : les artérioles, qui alimentent les capillaires des organes, le sang quittant les capillaires est recueilli par les veinules, petites veines qui fusionnent pour former de plus grandes veines qui finissent par se vider dans le cœur (**Figure 2**). Chez un humain adulte, la longueur du réseau des vaisseaux sanguins atteint les 100 000 Km !! [3].

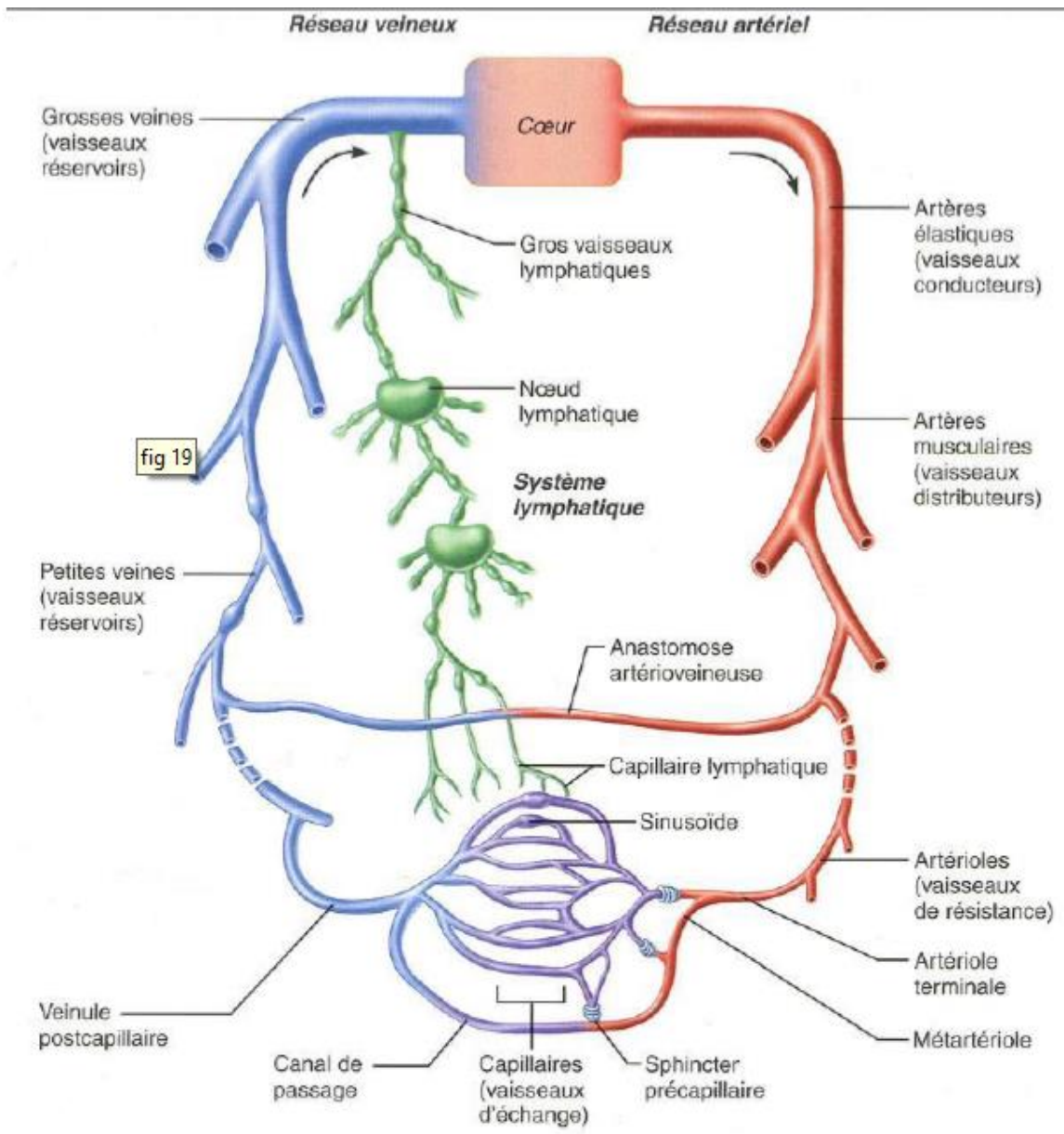


Figure 2 : Disposition générale des vaisseaux sanguins

2.1.2 Structure :

Les parois des vaisseaux sanguins, qui doivent résister à une pression sanguine variable, sont composées de trois couches tissulaires concentriques, nommées « tuniques ». La tunique interne (ou intima), formée d'une couche interne d'épithélium pavimenteux, appelé endothélium et une membrane basale, délimite la lumière, c'est-à-dire le canal dans lequel circule le sang ; elle est recouverte par une couche de muscle lisse et de fibres élastiques, qui forme la tunique moyenne (ou média), puis par la tunique externe (ou adventice) (*Figure 3*) principalement constituée de fibres de collagène qui contribue à la résistance à la pression mise par le cœur. La tunique externe des vaisseaux les plus gros est irriguée par un système de tout petits vaisseaux appelés les vasa-vasorum (les vaisseaux des vaisseaux) qui approvisionnent les tissus les plus externes de la paroi des vaisseaux [3].

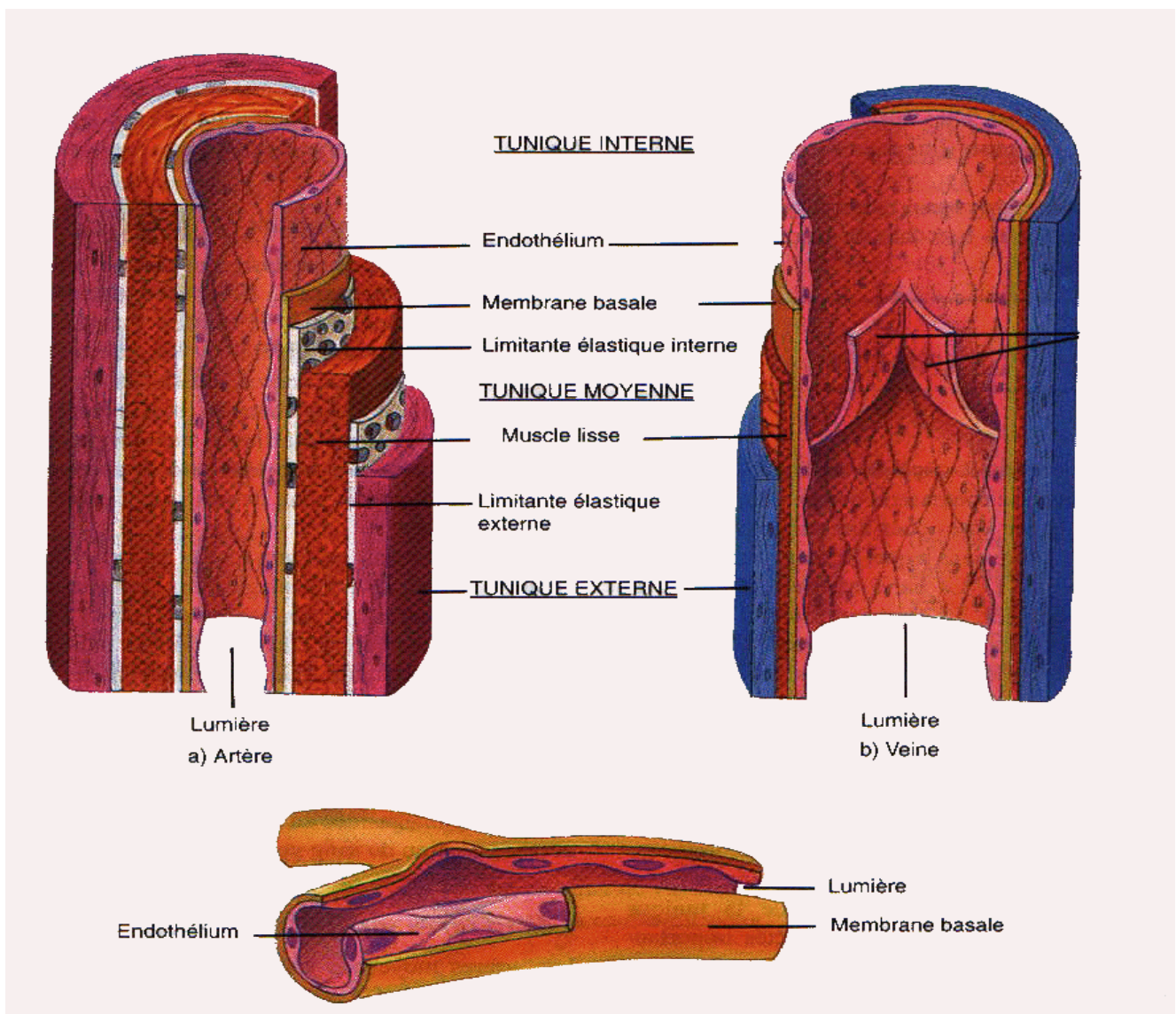


Figure 3 : Schéma démonstratif des différentes couches d'un vaisseau sanguin

2.1.3 Types des vaisseaux

2.1.3.1.1 Les Artères :

Ils acheminent le sang qui vient du cœur vers les organes, et cela en passant par trois types d'artères :

1. **Artères élastiques** : comprennent toutes les artères de gros calibre (de 1 cm jusqu'à 2,5 cm) à savoir l'aorte et le départ de ses ramifications, caractérisées par sa richesse en élastine qui sert à supporter/ recalibrer la grande pression provoquée par les rythmes cardiaques [3].
2. **Artères musculaires** : regroupe les artères de petit et moyen calibre (de 1 cm à 0,3 mm) ce sont les plus dominants dans l'organisme, douée d'une épaisse tunique moyenne relativement aux autres types d'artères qui lui confère la propriété de réguler la quantité du sang qui coule vers un organe [3].
3. **Les Artérioles** : ce sont les plus petites artères avec un diamètre qui varie entre 3 mm à 10 μ m, dont certains contiennent qu'une seule couche de la tunique moyenne [3].

2.1.3.1.2 Les capillaires :

Ce sont les plus petits vaisseaux de la circulation sanguine, avec un diamètre de 8 à 10 μ m, leur paroi qui est composée d'une seule couche de cellules endothéliales les rends les vaisseaux les plus importants, car c'est à leur niveau qui se passe les différents échanges biologiques (gaz, nutriments, hormones...) avec le liquide interstitiel [3]. Il faut noter qu'il existe ce qu'on appelle les sphincters précapillaires elle sert à contrôler le débit sanguin dans les capillaires en se contractant ou en se relâchant [3]. (Figure 4)

2.1.3.1.3 Veines et veinules :

Les veines ramènent vers le cœur — à partir des capillaires — le sang venant de tous les organes du corps, les grosses veines cheminent parallèlement aux grosses artères et partagent souvent le même nom [4].

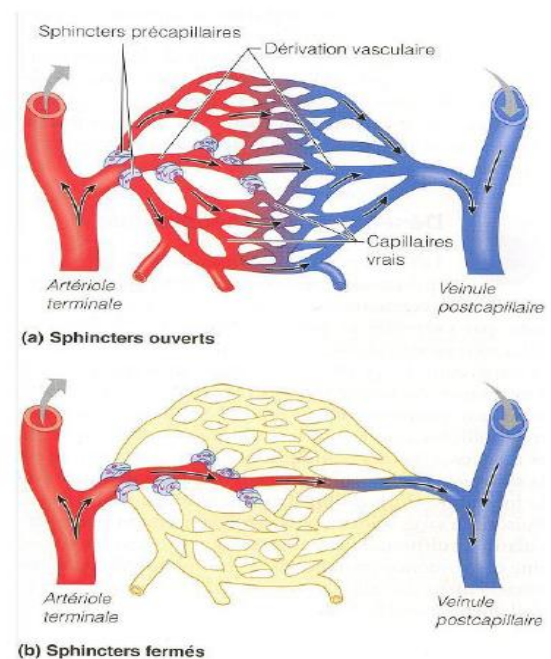


Figure 4 : les capillaires et sphincters précapillaires

De nombreuses veines, en particulier celles des bras et des jambes, comportent des valvules unidirectionnelles. Chaque valvule est constituée de deux rabats (cuspidés ou feuillets) dont les bords se rejoignent, ces valvules aident les veines à rediriger le sang vers le cœur. le corps à [4] :

Des veines superficielles, localisées dans la couche graisseuse sous la peau.

Des veines profondes, localisées dans les muscles et le long des os.

Des veines courtes, appelées veines perforantes, relient les veines superficielles aux veines profondes.

Les **veines profondes** jouent un rôle important dans la propulsion du sang vers le cœur. Les valvules unidirectionnelles des veines profondes empêchent le reflux du sang, tandis que les muscles situés autour d'elles les compriment, qui aide le sang à remonter vers le cœur (*Figure 5*) les muscles puissants du mollet sont particulièrement important en comprimant les veines profondes à chaque pas avec force [4]. Il faut noter que c'est au niveau de ces valvules que la majorité des thromboses veineuses commence, surtout dans un contexte d'une immobilisation ou d'un état d'Hypercoagulation.

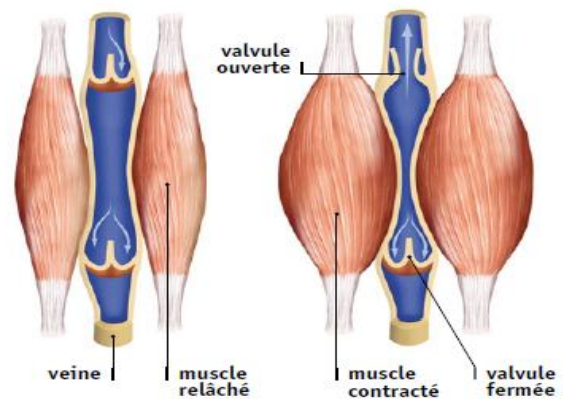


Figure 5 : Passage du sang dans les veines

Les **veines superficielles** possèdent le même type de valvules que les veines profondes, mais ne sont pas entourées par du muscle. Par conséquent, le sang qui s'écoule dans les veines superficielles n'est pas poussé vers le cœur par l'action de compression des muscles et il coule donc plus lentement que celui des veines profondes. Une grande partie du sang qui s'écoule dans les veines superficielles est détournée vers les veines profondes à travers les nombreuses veines perforantes situées entre les veines profondes et les veines superficielles. Les valvules des veines perforantes permettent au flux sanguin de passer des veines superficielles aux veines profondes, mais non l'inverse [4].

2.2 Le cœur

Avec 2.5 millions de litres de sang pompé chaque année [5], le cœur est une formidable machine, pendant toute la durée de la vie, les fibres musculaires qui le composent se contractent sans relâche pour propulser le sang dans l'ensemble de l'organisme, à un rythme moyen de 70 contractions par minute assurant ainsi la bonne respiration/nutrition de tous les compartiments du corps humain [5].

Le cœur est divisé en deux parties, droite et gauche, par le septum cardiaque, fait de myocarde recouvert d'endocarde sur ses deux faces. Chaque côté est divisé par une valve atrioventriculaire en l'atrium ou oreillette au-dessus, et le ventricule au-dessous.

2.3 Flux du sang dans le cœur

Les deux plus grosses veines du corps, les veines caves inférieure et supérieure, vident leur sang dans l'atrium droit. Ce sang passe ensuite par la valve atrioventriculaire droite, gagne le ventricule droit, d'où il est envoyé dans le tronc de l'artère pulmonaire (seule artère de l'organisme à véhiculer du sang désoxygéné). L'orifice de l'artère pulmonaire présente la valve pulmonaire, faite de trois valvules semi-lunaires. Cette valve empêche le reflux de sang de l'artère pulmonaire dans le ventricule droit quand le muscle ventriculaire se relâche. Après avoir quitté le cœur, le tronc de l'artère pulmonaire se divise en deux branches, les artères pulmonaires droites et gauches, qui transportent le sang veineux aux poumons, où se produisent des échanges gazeux : le dioxyde de carbone est excrété, et de l'oxygène est absorbé.

De chaque poumon partent deux veines pulmonaires, qui ramènent du sang oxygéné dans l'atrium gauche. Le sang passe alors à travers la valve atrioventriculaire gauche (valve mitrale) pour gagner le ventricule gauche ; de là, il est éjecté dans l'aorte, qui est la première artère de la circulation générale. De cette séquence d'évènements, on peut voir que le sang passe du côté droit au côté gauche du cœur via la circulation pulmonaire. Cependant, il convient de noter que les deux atriums se contractent en même temps, et que cette contraction auriculaire est suivie par la contraction simultanée des deux ventricules.

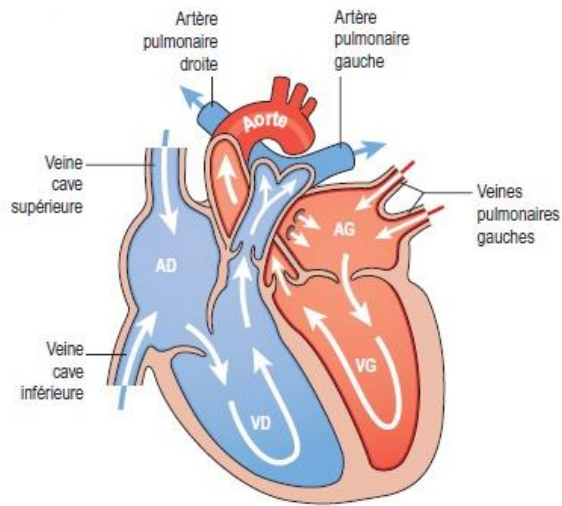


Figure 6 : Direction du flux sanguin dans le cœur

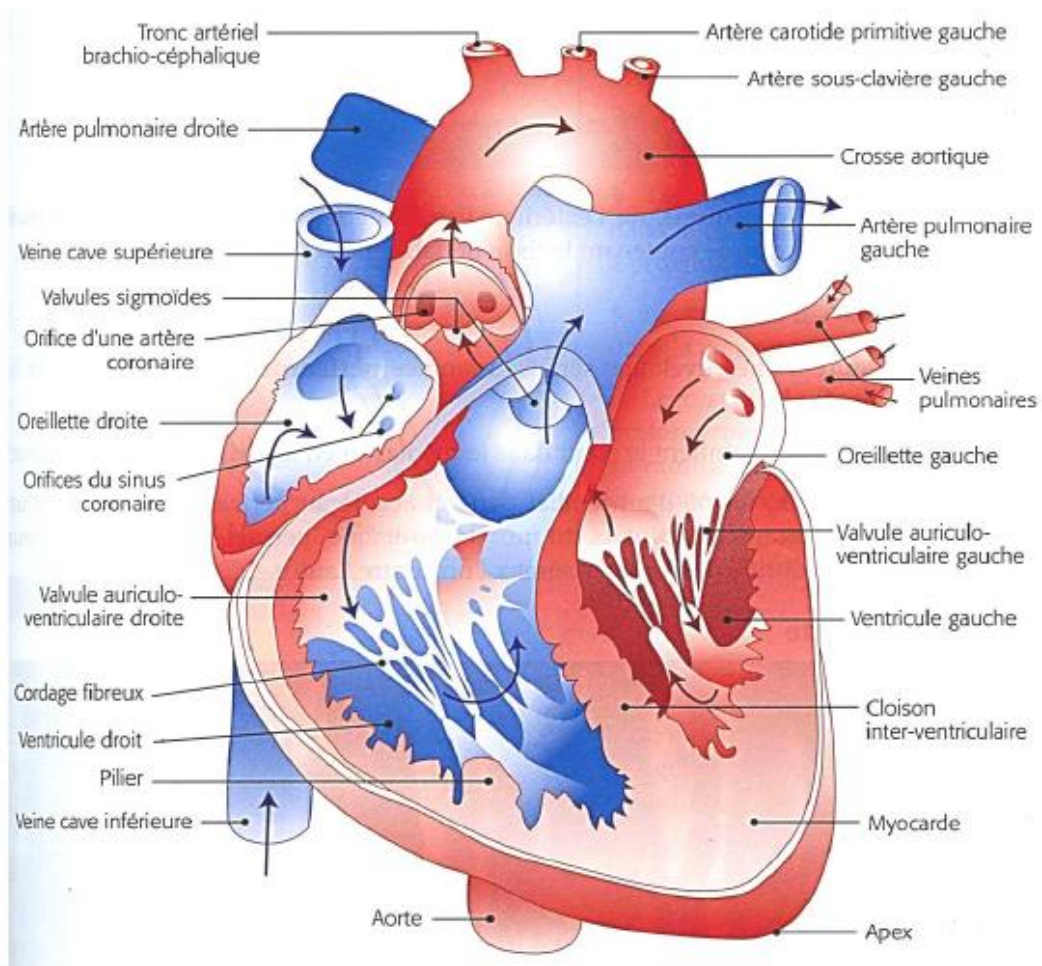


Figure 7 : Coupe frontale du cœur

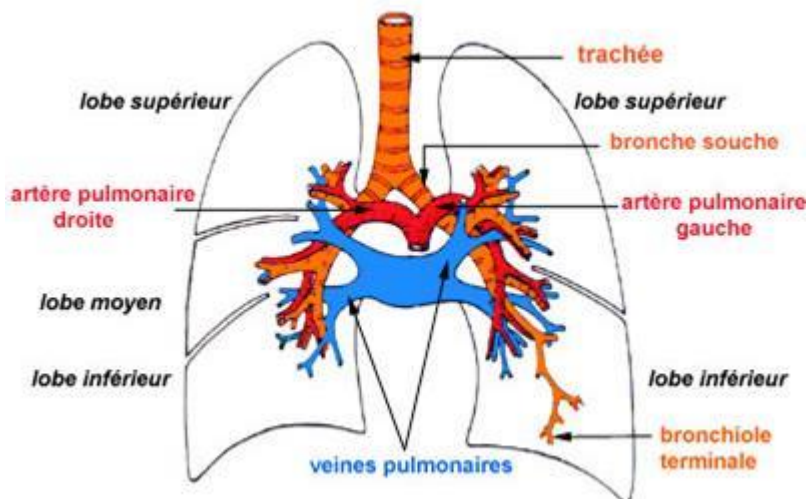
2.4 La circulation sanguine du poumon :

Il s'agit de la circulation du sang du ventricule cardiaque droit aux poumons, et du retour du sang dans l'atrium gauche. Dans les poumons, le dioxyde de carbone est excrété et l'oxygène est absorbé.

L'artère pulmonaire, ou tronc pulmonaire, qui transporte du sang désoxygéné, part de la partie supérieure du ventricule cardiaque droit. Elle se dirige vers le haut et se divise en artères pulmonaires droite et gauche à la hauteur de la 5^e vertèbre thoracique.

L'artère pulmonaire gauche se dirige vers le hile pulmonaire gauche, où elle se divise en deux branches, une pour chaque lobe du poumon.

L'artère pulmonaire droite se dirige vers le hile pulmonaire droit, où elle se divise en deux branches. La branche la plus volumineuse irrigue les lobes moyens et inférieurs du poumon droit, la moins volumineuse irrigue le lobe supérieur.



À l'intérieur du poumon, chaque artère se ramifie en artères plus petites puis en artérioles, prolongées par des capillaires. Les échanges gazeux se font entre le sang des capillaires et l'air des alvéoles pulmonaires (Figure 8). Dans chaque poumon, les capillaires contenant du sang oxygéné fusionnent avec des veinules progressivement plus grosses, qui vont former finalement deux veines. Deux veines pulmonaires quittent chaque poumon, ramenant du sang oxygéné à l'atrium cardiaque gauche. Pendant la systole auriculaire, ce sang passe dans le ventricule gauche, qui l'éjecte dans l'aorte pendant la systole ventriculaire, l'aorte étant la première artère de la circulation générale.

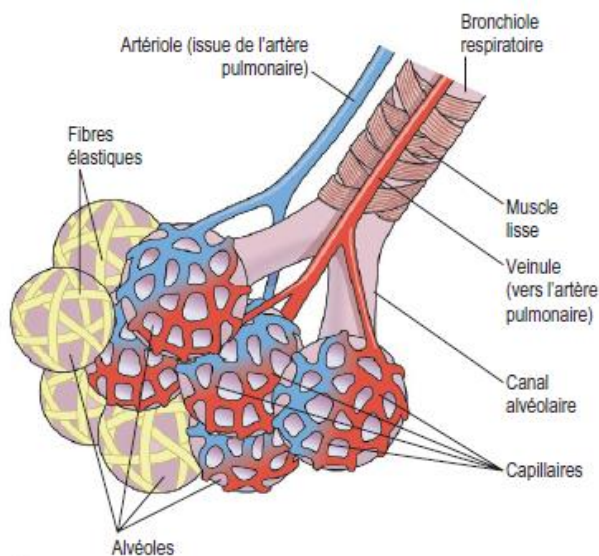


Figure 8 : Circulation sanguine au niveau des alvéoles

3 La physiologie de l'hémostase

3.1 Introduction :

L'hémostase est un processus permettant de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Elle se décompose en trois temps : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse, ces différentes étapes sont régulées par des inhibiteurs de la coagulation. Le système de l'hémostase permet donc à l'état normal d'arrêter les hémorragies et d'éviter les thromboses. Hémorragies et thromboses constituent pour l'organisme deux urgences qui peuvent mettre en jeu le vital immédiat. Le processus d'hémostase devra donc être rapidement déclenché, localisé et régulé afin d'éviter qu'une activation excessive, locale ou systémique n'engendre une thrombose vasculaire ou une coagulopathie de consommation. S'il est classique de considérer que le système de l'hémostase se déroule en trois temps (hémostase primaire puis coagulation puis fibrinolyse), les trois processus se déclenchent en fait simultanément et sont étroitement imbriqués, avec la participation de cellules, de protéines et de phospholipides. Néanmoins, il est plus pratique d'exposer le déroulement du processus d'hémostase en distinguant ces trois étapes [6].

3.2 Hémostase primaire

Cette première phase aboutit à la formation du premier thrombus à prédominance plaquettaire, grâce à quatre acteurs principaux [6] :

Cellules endothéliales : elles constituent une monocouche tapissant la paroi vasculaire qui est un lieu d'échange permanent, à l'état physiologique l'endothélium exprime des propriétés antiplaquettaires, anticoagulantes et donc antithrombotiques qui peuvent être modifiées lors de circonstances pathologiques.

Plaquettes : elles circulent à l'état non activé. Elles portent à leur surface des récepteurs, dont les plus importants sont la glycoprotéine GPIb, le complexe glycoprotéinique GPIIb/IIIa (intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) et le récepteur de la thrombine.

Facteur Willebrand : le vWF est une grosse protéine multimérique, circulant complexée avec le facteur III de coagulation (FVIII), il constitue une sorte de « colle » pour les plaquettes.

Fibrinogène : le fibrinogène est synthétisé par le foie, l'agrégation plaquettaire consistera en l'établissement de ponts de molécules de fibrinogène entre les GPIIb/IIIa de différentes plaquettes.

Déroulement du processus :

Le déroulement de l'hémostase primaire comprend, schématiquement, trois temps : un temps vasculaire, un temps d'adhérence plaquettaire et l'agrégation plaquettaire.

Temps vasculaire : Le temps vasculaire comporte une vasoconstriction quasi immédiate favorisée par des médiateurs d'origine plaquettaire, endothéliale ou neurovégétative. Cette vasoconstriction a pour effet de réduire voire d'arrêter le flux sanguin (cas des petites veines) et donc d'assurer une hémostase initiale.

Adhérence plaquettaire : L'adhérence est une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium auquel elles vont se fixer. La fixation se fait essentiellement par l'intermédiaire du vWF qui établit un pont entre les glycoprotéines Ib plaquettaires et le sous-endothélium. Le collagène du sous-endothélium joue également un rôle important dans l'adhérence plaquettaire en se fixant à des glycoprotéines plaquettaires et au vWF.

Agrégation plaquettaire : Les glycoprotéines IIb/IIIa changent de conformation lors de l'activation plaquettaire et cette modification permet la fixation du fibrinogène en présence du calcium et l'agrégation. Celle-ci repose donc sur l'interaction des plaquettes entre elles, médiée essentiellement par le fibrinogène qui crée un thrombus initial, lequel sera consolidé ensuite par la coagulation et la formation de la fibrine.

3.3 La coagulation :

La coagulation qui aboutira au caillot définitif complète l'hémostase primaire et met en jeu, elle aussi, des cellules primordiales comme les cll endothéliales, les monocytes, les plaquettes et les cll périvasculaires d'un côté et des facteurs plasmatiques — dit facteurs de coagulation — d'un autre côté ; ainsi, les facteurs de coagulation sont des proenzymes, toutes synthétisées par le foie. Ils circulent sous forme non active.

On distingue alors le FVII (ou proconvertine) et le FII (ou prothrombine) qui sont des proenzymes, et sont transformées, lors de l'activation de la coagulation, en formes active : FVIIa (ou convertine) et FIIa (ou thrombine) respectivement. Chaque facteur à l'état activé peut soit activer un autre facteur, soit intervenir différemment dans une étape de la coagulation. Seuls deux facteurs ne sont pas des proenzymes : le FV et le FVIII, mais ils doivent néanmoins préalablement être activés par la thrombine, afin d'exercer un rôle de cofacteur pour les enzymes que sont le FXa et le FIXa, respectivement. Quatre facteurs de la coagulation (FII, FVII, FIX et FX) et deux inhibiteurs (protéine C et protéine S : PC et PS) nécessitent la présence de la vitamine K pour être synthétisés sous forme active pouvant alors se fixer aux phospholipides en présence de calcium [6].

3.3.1 Activation de la coagulation :

Le schéma classique et historique de la coagulation comporte deux voies d'activation :

La voie intrinsèque, dans laquelle la coagulation est déclenchée par un activateur de la phase de contact qui sont : le facteur XII, Kininogène de haut poids moléculaires et la prékalikréine.

La voie extrinsèque, qui est activée par le facteur tissulaire (FT) complexé au FVII activé.

La cascade de réactions enzymatiques de la coagulation déclenchée par le FT aboutit à la formation d'une enzyme, la thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble en réseau de fibrine insoluble. La génération de thrombine provient tout d'abord d'une voie directe initiée par le complexe FT/FVIIa, puis d'une voie d'amplification et de propagation causées par les autres facteurs de coagulation activés [6].

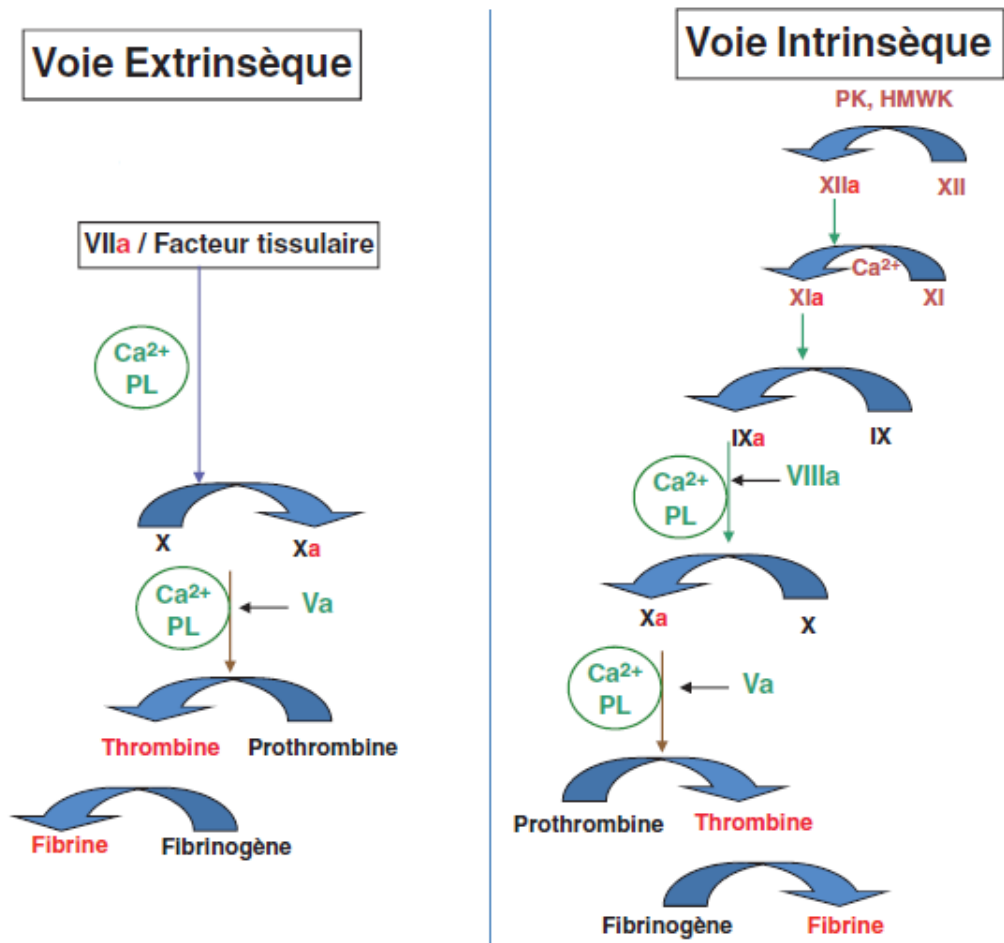


Figure 9 : La voie intrinsèque et extrinsèque de la coagulation

La thrombine aussi protéolyse le fibrinogène en libérant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine ainsi formés polymérisent spontanément et forment un premier réseau de fibrine, instable, fragile et soluble. L'activation par la thrombine du FXIII, générant du FXIIIa, permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et en particulier entre les domaines D du fibrinogène ; le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect du thrombus rouge qui termine la coagulation.

3.3.2 Inhibition de la coagulation :

Le système de la coagulation est régulé par trois systèmes inhibiteurs empêchant une extension inutile et potentiellement dangereuse de ce processus :

Antithrombine : L'antithrombine, anciennement appelée antithrombine III, agit en se couplant en rapport équimolaire à la thrombine ou au FXa qu'elle inhibe. Son action est augmentée par

les molécules d'héparine sulfate présentes à la surface de l'endothélium ou par les héparines (utilisées comme anticoagulants) qui, en se liant à l'antithrombine, la modifient et la rendent plus active. L'antithrombine est aussi un inhibiteur partiel du FIXa et du FXIa. Les déficits en antithrombine s'accompagnent de maladie thromboembolique veineuse parfois sévère et de révélation assez précoce.

Système protéine C/ protéine S : La protéine C (PC) est une proenzyme vitamine K-dépendante. Il existe à la surface des cellules endothéliales un récepteur spécifique de la PC (EPCR, *Endothelial Protein C Receptor*). La PC peut être transformée en PC activé (PCa) par la thrombine préalablement fixée à la thrombomoduline, protéine réceptrice, elle aussi exprimée à la surface des cellules endothéliales. L'action de la PCa est amplifiée par son cofacteur, la protéine S (PS), synthétisée elle aussi par le foie en présence de vitamine K. La PCa est un inhibiteur très puissant des FVa et FVIIIa.

Tissue factor pathway inhibitor : le TFPI est un inhibiteur naturel de la voie d'initiation de la coagulation ; en effet, dès les premières traces de FXa formées, le TFPI fixe et inhibe le FXa et constitue ensuite un complexe quaternaire FT/FVIIa + TFPI/FXa dans lequel le FVIIa est inhibé.

3.3.3 La fibrinolyse :

Il s'agit d'un processus physiologique qui empêche l'installation, mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine une fois l'endothélium réparé. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut donc restituer la perméabilité du vaisseau.

La fibrinolyse repose sur la transformation du plasminogène, proenzyme inactive d'origine hépatique, en plasmine, qui est une enzyme protéolytique puissante, mais non spécifique.

Le plasminogène a une forte affinité pour le réseau de fibrine. La plasmine est donc formée au contact de ce réseau et détruit préférentiellement la fibrine libérant des PDF (produits de dégradation de la fibrine) et des dimères du domaine D (ou D dimères), mais elle peut aussi dégrader le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation. Ceci explique la nécessité d'une régulation très précise de la fibrinolyse dont l'activation pathologique peut avoir des conséquences parfois dramatiques (fibrinolyse aigüe)[6].

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- le t-PA, ou activateur tissulaire du plasminogène (t-PA, *tissue Plasminogen Activator*), synthétisé de façon quasi exclusive par les cellules endothéliales et libérées sur le site du caillot.

- l'urokinase, ou u-PA (u-PA, *urokinase-type Plasminogen Activator*), qui ne circule pratiquement pas à l'état libre. Seule circule dans le sang une proenzyme appelée pro-

urokinase ou scu-PA, appelée ainsi, car ne comprenant qu'une simple chaîne peptidique (sc, *single chain*). L'activation de la pro-urokinase en urokinase se fait essentiellement au niveau du caillot et peut être favorisée par le système contact.

La fibrinolyse comporte deux types d'inhibiteurs : les inhibiteurs plasmatiques de la plasmine, principalement l' α 2-antiplasmine (ou anti-plasmine rapide), mais aussi le α 2-macroglobuline et des inhibiteurs du t-PA et/ou de l'u-PA ; ces inhibiteurs portent le nom de PAI (*Plasminogen Activator Inhibitor*) : PAI-1, inhibiteur principal du t-PA, et PAI-2, présent surtout chez la femme enceinte, car synthétisé par le placenta et qui inhibe préférentiellement l'urokinase.

La maladie thromboembolique

La thrombose veineuse profonde (TVP) constitue avec l'embolie pulmonaire (EP) l'une des deux manifestations de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

4 La Thrombose Veineuse Profonde :

4.1 Définition :

Les thromboses veineuses sont caractérisées par la présence d'un caillot (thrombus) dans le réseau veineux, c'est une masse rouge composée de plaquettes, de fibrine, de globules blancs et de globules rouge distribués au hasard, l'examen attentif d'un thrombus veineux révèle cependant qu'il est souvent « attaché » à un thrombus blanc composé de plaquettes et de fibrine. Les thromboses sont dites « superficielles » lorsqu'elles touchent le réseau superficiel extra-aponévrotique, constitué des troncs saphènes (grande et petite) et de leurs affluents. Les thromboses sont dites « profondes » lorsqu'elles touchent soit les veines collectrices intermusculaires, accompagnant les artères (fibulaires, tibiales antérieures et postérieures, poplitées, fémorales superficielles et communes, iliaques), soit les veines intramusculaires (Gastrocnémiens, soléaires, fémorales profondes, circonflexes) [7].

4.2 Épidémiologie :

La morbidité et la mortalité de la MTEV sont importantes. Devant une pathologie volontiers silencieuse, deux tiers des thromboses veineuses profondes sont asymptomatiques. L'incidence en France de la MTEV augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge, passant de 0,1 pour mille personnes pour les hommes de 20 à 39 ans, à 8,9 pour mille après 75 ans [1]. En oncologie, les TVP sont un problème majeur en effet, l'incidence de la MTEV est 4 à 6 fois plus élevée en cancérologie que dans la population générale. Un événement thromboembolique survient chez environ 15 à 20 % des patients atteints d'un cancer et sera responsable du décès d'un patient hospitalisé sur 7 [8]. La MTEV représente un important problème de santé publique.

4.3 Physiopathologie :

Le point de départ des thromboses est souvent distal [8], cela veut dire lorsqu'elles sont limitées aux veines sous poplitée, c'est une zone où le flux sanguin est ralenti [7]. L'ensemble du réseau veineux est concerné par le risque thrombogène, mais les membres inférieurs sont la localisation la plus fréquente. Virchow a été le premier à décrire, en 1856, les événements intervenant dans la constitution d'une thrombose. Cette triade, toujours d'actualité, regroupe :

La stase sanguine, des lésions de la paroi endothéliale et l'altération de l'équilibre hémostatique responsable d'une hypercoagulabilité [8].

La stase sanguine : l'alitement, les longs voyages et l'immobilisation plâtrée sont des exemples typiques qui augmentent le risque de la formation du thrombus.

Lésion de la paroi endothéliale : son atténuation peut être la résultante d'un traumatisme directe, son interaction avec la thrombine, ou même une diminution de la saturation en oxygène.

Hypercoagulation : peut être due par : chirurgies, traumatisme, brûlures, IDM, hypoxie tissulaire, âgé, période post-opération, atteinte génétique en déficit en facteur antithrombine, protéine C et protéine S, post-partum, grossesse, diminution de l'activité fibrinolytique avec l'âge,

5 Les facteurs de risques

5.1 Facteurs de risques génétiques : La thrombophilie

Le terme « thrombophilie » désigne une prédisposition à la formation intravasculaire de caillots sanguins pathologiques. Le système de coagulation se trouve normalement dans un état d'équilibre entre facteurs procoagulants et anticoagulants. Sur le plan biochimique, cela se déroule sous forme d'interaction entre les enzymes procoagulantes et les inhibiteurs naturels de la coagulation [9]. Des anomalies génétiques ou l'influence de facteurs épigénétiques peuvent perturber cet équilibre, ce qui peut se traduire sur le plan clinique par une tendance aux thromboses ; ainsi, la thrombophilie est déterminée par des facteurs congénitaux et/ou acquis qui, seuls ou en association, augmentent le risque de thromboembolie veineuse (TEV). On distingue alors les TEV « provoquée » (secondaire) et « non provoquée » (idiopathique). Dans le cadre de la TEV provoquée, les facteurs de risque sont subdivisés en facteurs de risque réversibles (transitoires) et irréversibles (persistants) ou ils seront détaillés ultérieurement.[9] Le terme de thrombophilie héréditaire a été utilisé pour la première fois en 1965 par Egeberg pour décrire un déficit partiel en antithrombine (alors appelée antithrombine III) co-ségrégant dans une famille norvégienne avec une MTEV récurrente, actuellement la notion de thrombophilie est appliquée aux thromboses veineuses ayant les caractéristiques suivantes [2] :

- Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire survenant avant l'âge de 45 ans.
- Thrombose récidivante
- Antécédents familiaux de MTEV (avec des épisodes authentifiés chez au moins 2 apparentés).
- Thromboses dites insolites (cérébrales, portales, mésentériques, rénales, etc.).

La MTEV est considérée, à l'heure actuelle, comme une maladie plurifactorielle faisant intervenir des facteurs de prédisposition génétique (identifiés chez 30 à 40% des patients) et des facteurs circonstanciels [10].

La thrombophilie héréditaire est le plus souvent causée par un déficit en protéines anticoagulantes naturelles (déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S, par une dys-fibrinogénémie d'origine génétique, par une hyperhomocystéinémie sévère ou par une mutation du facteur II (mutation G20210A du gène de la prothrombine) ou du facteur V (R506Q, mutation du facteur V de Leiden) [9] ; Décrit comme suit :

5.1.1 La thrombophilie héréditaire due à un déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S

Il existe deux formes de la maladie : une forme hétérozygote qui affecte environ 5% des patients avec MTEV et une forme homozygote extrêmement rare beaucoup plus sévère [11][12]. La thrombophilie héréditaire hétérozygote est une maladie de l'adulte qui se manifeste par des thromboses veineuses profondes (TVP) associées ou non à une embolie pulmonaire. La transmission de ces anomalies est autosomique dominante. En l'absence de traitement, la MTEV est récidivante. Le diagnostic des déficits en antithrombine, protéine C ou protéine S est effectué par le dosage de ces protéines dans le plasma. Les mutations ont des conséquences variées en termes de phénotype biologique et peuvent soit empêcher l'expression du gène, donc la synthèse de la protéine (déficit quantitatif ou type I) (les plus fréquents), soit affecter l'un des domaines stratégiques pour la fonction de la protéine (déficit qualitatif ou type II) [13]. Ainsi, le diagnostic biologique fait-il appel, dans un premier temps, à une mesure de l'activité biologique, puis à différents types d'examens si cette activité est basse. La protéine C et la protéine S sont des protéines vitamine K dépendante dont la concentration est basse chez les patients traités par les antivitamines K (AVK). Le diagnostic de déficit doit se faire au moins un mois après l'arrêt des traitements par les AVK. Les déficits homozygotes sont très rares, ils affectent des sujets ayant une concentration indétectable de protéine C ou de protéine S. Il s'agit d'enfants issus de familles consanguines ou d'enfants dont chacun des deux parents à une mutation différente (hétérozygote composite). Les manifestations cliniques de ce type de déficit sont précoces (dès la naissance dans bien des cas) et sévères.

5.1.2 La mutation Leiden du facteur V

Le FV Leiden est une anomalie génétique remarquable. Elle est fréquente dans la population générale (2 à 8 %) et affecte 20 à 25% des patients ayant présenté au moins un épisode de MTEV [14].

5.1.3 La mutation G20210A de la prothrombine

La mutation G20210A de la prothrombine (FII 20210A) est également due à un effet fondateur et affecte les populations d'origine européenne. Elle affecte une région non codante du gène et se traduit par une augmentation modérée de la concentration circulante de la prothrombine. Sa

fréquence se situe entre 1 et 4% de la population générale, avec un gradient nord-sud en Europe. On l'observe chez environ 10% des patients ayant une MTEV, les porteurs ayant un risque augmenté d'un facteur 3 à 4 [14].

5.2 Les facteurs de risques provoqués :

5.2.1 Contraception orale combinée :

les études montrent que les femmes qui sont sous la contraception oestroprogestative (COP) ont un risque 3 fois plus élevé de développer une thrombose par rapport à celles qui n'utilisent pas [15], cela peut être expliqué par l'effet de ces hormones — spécialement l'œstrogène — [16] responsable de la création d'un environnement procoagulant et génératif de la thrombine.

5.2.2 Alitement, immobilisation plâtrée, les longs voyages :

à l'état physiologique, les muscles du mollet aident le sang veineux à remonter vers le cœur, la mise en repos de celui-ci perturbe le flux sanguin normal et cause l'accumulation des différents facteurs de coagulation et limite l'élimination des facteurs activés [17].

5.2.3 Grossesse :

La principale raison du risque accru des thromboses pendant la grossesse est l'hypercoagulabilité, qui a probablement évolué pour protéger les femmes contre les problèmes de saignement liés aux fausses couches et aux accouchements. Les femmes présentent un risque 4 à 5 fois plus élevé de développer une thrombose (dont 80 % sont veineuse et 20% artériel) pendant la grossesse et la période post-partum par rapport à la période où elles ne sont pas enceintes [18,19].

5.2.4 L'âge :

À un certain âge avancé, on assiste à plusieurs changements biologiques dans notre organisme, l'hémostase ne fait pas exception, les taux des maladies thromboemboliques veineuses augmentent considérablement avec le vieillissement de la population [20][21], avec 1 pour 10 000 événements chez les jeunes (< 40 ans) et 1 pour 1000 chez les personnes âgées (> 75 ans) [22]. Plusieurs études ont montré que le taux de fibrinogène augmente régulièrement avec l'âge, ainsi que les facteurs de coagulation aussi.

5.2.5 Le Cancer :

Les patients cancéreux peuvent présenter de nombreux types de troubles hémostatiques qui contribuent de manière significative à la morbidité et à la mortalité dans cette maladie ; ils présentent un risque 4 à 7 fois plus élevé de développer une TEV par rapport aux personnes saines [23]. Il existe une relation étroite entre cette maladie maligne et l'apparition d'anomalies de la coagulation. Cette relation repose sur la preuve que le cancer perturbe et induit un état pro thrombotique du système hémostatique chez le malade, la tumeur à son tour en profite cet

état, car l'activation de la coagulation sanguine stimule sa croissance et sa dissémination dans le corps.

5.3 Démarche diagnostique :

Le diagnostic de thrombose veineuse s'inscrit dans une démarche associant évaluation clinique, dosage des D-dimères et examen complémentaire.

5.3.1 Évaluation clinique : Estimation de la probabilité clinique

Des signes cliniques évocateurs tels que douleur, rougeur, chaleur, et œdème, oriente vers une TVP, mais sont peu spécifique et moins sensible. Aucun de ses signes, pris isolément, ne permet de porter un diagnostic de thrombose veineuse. Associée, leur valeur diagnostique est meilleure[7]. Cependant, seule l'analyse conjointe de la symptomatologie clinique et des facteurs de risque permet d'établir une probabilité clinique de thrombose, soit de façon empirique par un senior, soit à partir de scores validés. Le score de Wells, proposé en 1997 [24] et modifié en 2003 [25], est le plus connu et le mieux validé (**Tableau 1**). Il ne s'applique cependant qu'aux TV proximales. Il permet une estimation prétest du risque de thrombose et une classification en classes de risque) [24][26]. Avec la stratification à trois classes, le taux de thrombose observé est de 3 % dans le groupe probabilité faible, de 17 % dans le groupe probabilité modéré et de 75 % dans le groupe probabilité élevé [25]. Le score « TVP » de Wells n'est pas applicable en cas de grossesse, de suspicion d'embolie pulmonaire ou chez un patient sous traitement anticoagulant. Il est également difficilement utilisable chez les patients des unités en réanimation et de soins intensifs, non interrogeables, immobilisés, sédatisés, analgésisés, ou avec des œdèmes positionnels.

Tableau 1 : Éléments de calcul du score de Wells devant une suspicion de thrombose veineuse profonde

Terrain : facteur de risque (sur 4)	
Cancer évolutif ou en traitement (curatif ou palliatif) dans les six derniers mois	+1
Paralyse, parésie, immobilisation plâtrée pour moins de trois mois	+1
Alitement pour plus de trois jours ou chirurgie majeure sous anesthésie générale ou locorégionale pour moins de trois mois	+1
Antécédent personnel de TVP documentée	+1
Signes locaux (sur 5)	
Douleur à la palpation d'un trajet veineux profond	+1
Augmentation de la circonférence du mollet supérieure à 3 cm/opposé	+1
Œdème de tout un membre inférieur	+1
Œdème unilatéral prenant le godet	+1
Collatéralité veineuse superficielle (en absence de varices)	+1
Autre diagnostic plus probable	+2

Tableau 2 : Probabilités de TVP en fonction des résultats du score de Wells

Score	Probabilité de TVP
Stratification à trois classes à partir du score de Wells initial	
≤0	Faible
1-2	Modérée
≥3	Forte
Stratification à deux classes à partir du score de Wells modifié	
≤1	Improbable
≥2	Probable

5.3.2 Diagnostic biologique : Dosage des D-dimères

Les fragments de D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine par la plasmine, dosables dans le plasma à partir d'anticorps monoclonaux. Leur taux est normalement inférieur à 500 $\mu\text{g/l}$ par la technique **ELISA** [27], et leur dosage possède une bonne sensibilité, mais leur manque de spécificité ne permet pas de confirmer un diagnostic de thrombose. Les DD sont, en effet, augmentés dans de nombreuses circonstances : grossesse, âge avancé, traumatisme ou chirurgie récente, infection, cancer, hématome, ischémie artérielle[7]. En revanche, lorsqu'ils sont normaux, ils peuvent, aux côtés de la probabilité clinique, participer à éliminer le diagnostic de MTEV [27] (nous détaillerons cela dans le prochain chapitre). Lorsque la probabilité prétest est élevée, le dosage biologique des D-dimères est inutile, car il ne permet ni d'infirmer ni de confirmer le diagnostic ; dans ce cas, le clinicien recourt directement à l'imagerie.

L'introduction d'un test biologique après l'évaluation clinique dans la démarche diagnostique permet ainsi à la fois d'améliorer la performance diagnostique et d'économiser une part non négligeable d'examen d'imagerie.

5.3.3 Diagnostic par imagerie : Échodoppler veineux :

L'échographie est un examen non invasif, indolore qui permet, grâce aux ultrasons, de visualiser des images d'organes, de tissus et de vaisseaux dans toutes les parties du corps. L'écho doppler, en plus de l'échographie, possède un module appelé Doppler permettant d'évaluer la vitesse des flux sanguins et le sens de circulation du sang dans les vaisseaux.

Avec le module « Doppler couleur », les flux apparaissent colorés, en rouge ou en bleu selon leur sens de circulation [28]. Son utilisation n'est pas limitée à l'étage proximal (tronc tibio-péronier, veines poplitées et fémorales), mais concerne l'ensemble du réseau veineux des membres inférieurs, depuis la veine cave inférieure jusqu'à la cheville[7]. Le critère diagnostique principal est la perte de compressibilité d'un axe veineux en coupe transversale, sous la pression de la sonde. Les performances diagnostiques, rapportées face à la phlébographie, sont très inégales, car dépendant des méthodologies d'examen et de l'expérience des opérateurs. Une revue de la littérature [29] et une méta-analyse récente [30] rapportent des chiffres concordants pour l'ED : une sensibilité et une spécificité



Figure 10 : Examen d'écho doppler

de respectivement 96,5 et 94 % pour l'étage proximal. En distal, la spécificité reste identique, mais la sensibilité est moindre, de seulement 71,2 à 73 % pour l'ED et de 56,8 % seulement pour l'échographie de compression [29,30].

Phlébographie : Examen radiologique des veines après injection d'un produit de contraste iodé. La phlébographie concerne le plus souvent les membres inférieurs et la veine cave inférieure, car ce sont les localisations les plus courantes des phlébites et des thromboses veineuses [31]. C'est une technique moins accessible et plus coûteuse que l'écho doppler, mais qui reste cependant l'examen de référence dans les études cliniques, du fait de sa reproductibilité et des résultats non opérateurs-dépendants et lisibles par tous [7].

Angioscanner : L'angioscanner est un examen qui permet de visualiser les vaisseaux sanguins (veines ou artères). L'examen consiste à injecter un produit de contraste (opaque aux rayons X) dans la circulation sanguine afin d'individualiser les vaisseaux sanguins et de les observer au scanner à rayons X, qui permet d'obtenir des images en coupe fine[32], il peut se faire dans le même temps que l'exploration pulmonaire, apportant ainsi une solution « tout en un » attractive pour les patients difficilement mobilisables. Elle nécessite, cependant, également une bonne fonction rénale. La performance diagnostique est variable selon les études [33] et proche de celle de l'ED au moins en proximal, il présente une sensibilité de 95 % et une spécificité de 97 %.

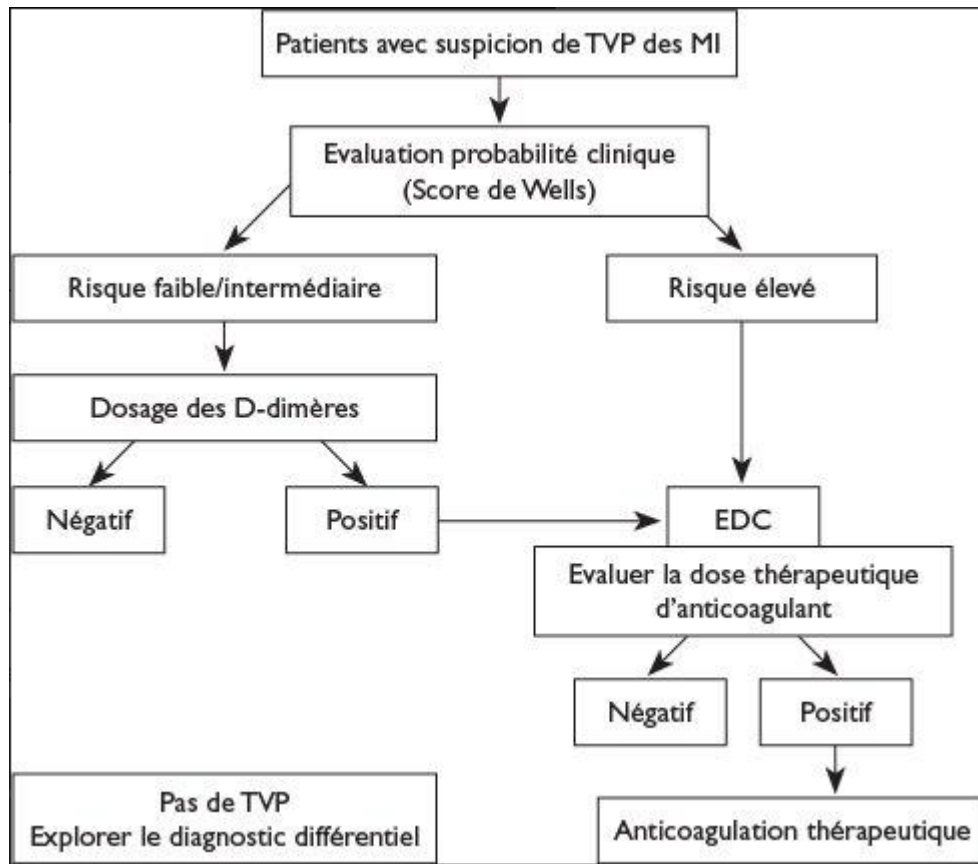


Figure 11 : Orientation diagnostique de TVP (MI : membre inférieur—EDC : écho doppler veineux de compression)

5.4 Traitement des thromboses veineuses profondes

Les anticoagulants sont le pilier du traitement des maladies thromboembolique ; elles visent à réduire la mortalité, l'extension du thrombus, la récurrence et le risque du syndrome postthrombotique (après la TVP) et de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (après l'embolie pulmonaire)[34]. Les contre-indications relatives comprennent les saignements récents (p. ex., saignement gastro-intestinal dans les 2 semaines, saignement intracrânien dans les 3 mois), traumatisme récent, trouble hémorragique connu, thrombopénie aigüe (numération plaquettaire $<75 \times 10^9/L$), endocardite et hypertension incontrôlée. Les facteurs de risque de saignement comprennent l'âge de plus de 65 ans hémorragie, cancer métastatique, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, thrombopénie, accident vasculaire cérébral précédent, diabète, anémie, une thérapie antiplaquettaire, contrôle anticoagulant médiocre (pour les antagonistes de la vitamine K), comorbidité et capacité fonctionnelle réduite, chirurgie récente, chutes fréquentes et abus d'alcool. Le risque de saignements peut être estimé comme faible, intermédiaire ou élevé si aucun, un, ou deux ou plusieurs de ces

facteurs sont présents, respectivement[34]. Dans le cas où le traitement par les anticoagulants est contre-indiqué, la contention mécanique est recommandée comme une alternative[35].

5.4.1 Médicaments existants :

Il existe deux grandes catégories des médicaments antithrombotiques, la première regroupe les héparines et leurs dérivés (héparines non fractionnées : HNF, héparines à bas poids moléculaires :HBPM, les héparinoïdes, avec les danaparoïdes sodique) et les antivitamines K (AVK), on les appelle les antithrombotiques conventionnels , la deuxième catégorie, dite, de nouvelles générations sont représentées par les inhibiteurs indirects du facteur Xa (les fondaparinux) et les inhibiteurs directs du facteur Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) et enfin les inhibiteurs directs de la thrombine (Hirudine)[8].

Dans la prise en charge d'une TVP, on peut commencer par des anticoagulants oraux directs (AOD) , ou par une prise initiale des anticoagulants par voie parentérale (HBPM, HNF, fondaparinux) suivie par des AOD (Dabigatran ou Edoxaban), ou des anticoagulants par voie parentérale en relais avec les AVK (à condition que l'INR soit comprise entre 2,0 et 3,0 dans deux tests durant un intervalle de 24 heures)[34]. Il faut savoir que les AOD et AVK sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux (clearance de la créatinémie inférieure à 30 ml/min), une grossesse ou une maladie maligne (cancer), dans ce cas les HBPM sont utilisés en première intention[34]. Un alitement systémique n'est plus de mise, au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible. Une mesure de la créatinémie en début de traitement, ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement doit être réalisée pour évaluer la fonction rénale, qui permettra de déterminer le choix du traitement anticoagulant. Sauf cas particulier, les patients avec TVP proximale ou distale sont traités en ambulatoire après avoir obtenu un diagnostic de certitude de la pathologie thrombotique et évalué les risques de récurrences thromboemboliques et hémorragiques [36]. La prise en charge hospitalière est rare, mais recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) ou nécessitant un traitement anticoagulant et présentent une pathologie à risque hémorragique [36].

Selon l'ACCP (American college of chest physicians), on peut classer la durée du traitement en trois paliers[37] : traitement initial (7 premiers jours) étendu (jusqu'à 3 mois) et à long terme (plus de 3 mois), car différentes molécules peuvent être utilisées selon leur palier correspondant.

La durée du traitement des thromboses veineuses profonde dépend du risque de leur récurrence, un état qui peut-être soit provoqué par des facteurs transitoires (alitement, chirurgie, grossesse et post-partum) ou permanents (Âge, Cancer, Thrombophilie...), comme elle peut être aussi

non provoquée [34]; bref, le tableau suivant montre les différentes durées du traitement selon l'ACCP guidelines en 2016 [38]. Le tableau suivant récapitule la conduite à tenir dans la TVP selon [37] :

Tableau 3 : Les Anticoagulants utilisés dans la prise en charge d'une TV

Médicaments	Dose recommandée	Trt initiale	Trt étendue	Trt de fond
Héparine non fractionnée (HNF)	80UI/kg trt d'emblée, puis 18UI/kg/heure en perfusion	X		
Enoxaparine	1.5 mg/kg en SC ou 1 mg/kg 2*jour	X	X (Cancer)	X (Cancer)
Dalteparine	100UI/kg en SC 2*jour, 200UI/kg pour les malades cancéreux	X	X (Cancer)	X (Cancer)
Nadroparine	86UI/kg en SC 2*jour	X		
Apixaban	10 mg 2*jour pdt 7jours, puis 5 mg 2*jour, réduire à 2,5 si trt de fond	X	X	X
Rivaroxaban	15 mg 2*jour pdt 21 jours, puis 20 mg /jour, réduire à 10 mg/jour si trt de fond	X	X	X
Dabigatran	150 mg 2*jour		X	X
AVK	INR entre 2,0 et 3,0		X	X
Aspirine	100 mg/jour, trt de fond.			X

NB : L'ACCP (American college chest physicians) a cité en 2016 que les AOD sont utilisés en premier choix en dehors de toute contre-indication, mais le choix de l'anticoagulant doit toujours tenir compte des différents paramètres pratiques tel que la disponibilité, familiarité de

l'utilisation, la préférence du patient et surtout le cout (les AOD sont beaucoup plus chers que les HBPM)[38].

Remarque :

- Les patients sous anticoagulants doivent subir une surveillance biologique au moins une fois par an afin d'évaluer le risque hémorragique et physiologique (insuffisance rénale) que ces derniers peuvent induire[34].
- L'ACCP a recommandé l'utilisation de l'Apixaban a faible dose (2,5 mg deux fois par jour) ou le Rivaroxaban (10 mg/jour) par rapport le placebo ou l'aspirine pour le traitement de fond des thromboses veineuses et ce afin d'éviter toute récurrence d'une TVP sans augmenter le risque des accidents hémorragiques[38].
- La thrombolyse dirigée par cathéter (TDC) est une technique qui implique l'insertion percutanée d'un cathéter et d'une perfusion d'un thrombolytique — typiquement activateur de plasminogène tissulaire recombinant (tPA)- directement sur l'endroit du thrombus.
- L'ablation chirurgicale de la TVP n'a pas un rôle prouvé. Certains suggèrent que la thrombectomie veineuse ne devrait être envisagée que dans patients atteints de gangrène veineuse imminente malgré une anticoagulation optimale et tous les éléments suivants : une TDC non disponible, TVP iliofémorale, symptômes pour moins de 7 jours, bon état fonctionnel, espérance de vie supérieure à une année, et disponibilité des ressources et de l'expertise appropriées[37].
- L'utilisation des bas de compression est une technique — prophylactique — utilisée pour prévenir le syndrome post thrombotique et l'occlusion veineuse résiduelle, elle peut servir aussi comme un traitement curatif dans le cas d'une contre-indication des autres choix thérapeutiques.[34]

6 L'embolie pulmonaire :

6.1 Introduction :

L'embolie pulmonaire (EP) se définit comme l'obstruction d'une artère pulmonaire ou de l'une de ses bronches par un caillot de sang. C'est une pathologie fréquente, grave et multifactorielle, dont l'incidence augmente avec l'âge. Avec la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP), elle constitue la principale expression clinique

de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [39]. Sa présentation clinique est polymorphe, sans signes pathognomoniques et son diagnostic est difficile. C'est pourquoi plusieurs stratégies diagnostiques ont été développées, qui associent l'estimation a priori de la probabilité clinique à des examens biologiques et radiologiques [39].

6.2 Épidémiologie :

L'EP est une pathologie fréquente dont l'incidence symptomatique est estimée d'être entre 0,5 et 1 / 1000 personnes/ an et augmente avec l'âge [40]; le nombre d'EP diagnostiquée est en augmentation, probablement en rapport avec le vieillissement de la population, mais aussi certainement grâce aux outils de diagnostics utilisés aujourd'hui. L'EP, qui partage les mêmes facteurs de risque que la TVP, est une maladie multifactorielle. Parmi la multitude de facteurs de risques identifiés, il convient de différencier les facteurs de risque dits transitoires (alitement, chirurgie, voyage, hormones. . .) des facteurs de risque permanents/persistants (âge, cancer actif, antécédents personnels ou familiaux de MTEV, thrombophilie biologique...)[39].

6.3 Diagnostic :

Les manifestations cliniques de EP sont vagues et peu spécifiques avec un spectre large qui va d'aucun symptôme jusqu'à la mort subite, et ce, selon le degré d'obstruction de la vascularisation pulmonaire et la réserve cardio-vasculaire du patient. Les symptômes comprennent une dyspnée (82% des patients), douleur thoracique centrale ou pleurétique (49 %), toux (20 %), syncope (14 %) et hémoptysie (7 %). L'examen clinique peut révéler une tachycardie, cyanose, tachypnée, légère fièvre et signes de dysfonctionnement du ventricule droit qui accompagne des veines jugulaires distendues, et régurgitation tricuspide. Il faut noter que jusqu'à 50 % des EP sont asymptomatiques [40].

6.3.1 Score du test de probabilité clinique de Wells

Le Score de probabilité clinique de « Wells » (**Tableau 4** ~~Tableau 4~~) aide à orienter le diagnostic, selon les signes cliniques du patient, on obtiendra un état : improbable (≤ 1 point) ou probable (≥ 2 points) [41]. Il se présente comme suit :

Tableau 4 : Score de Wells révisée et simplifiée [54]

Signes	Score
Présence des symptômes et signes cliniques d'une TVP	1
Immobilisation ou une chirurgie récente (quatre semaines au minimum)	1
Antécédent d'une MTEV	1
Hémoptysie	1
Cancer	1
Fréquence cardiaque > 100/min	1
0 : faible 1-2 : intermédiaire > 2 : fort	

6.3.2 Le Score de Genève révisée et simplifiée

C'est un autre test de probabilité clinique qui a été révisé et publié le 14 octobre 2017, ou il a prouvé son efficacité dans l'orientation des patients selon leur état clinique, il est décrit comme suit :

Tableau 5 : Score de Genève révisée et simplifiée

Signes cliniques	Points
Âge > 65 ans	1
Antécédent de thrombose veineuse	1
Chirurgie avec anesthésie ou fracture d'un membre inférieur	1
Cancer	1
Douleur des pieds unilatérale	1
Douleur unilatérale avec palpation des membres inférieures	1
œdème	1
Pouls du cœur 75-94 bt/min	1
Pouls du cœur >95 bt/min	2
Hémoptysie	1

Score 0-1 : Faible probabilité

Score 2-4 : probabilité intermédiaire

Score > 5 : Forte probabilité

6.3.3 Score d'exclusion de l'embolie pulmonaire (pulmonary embolism rule-out criteria)

C'est un test à point, ressemble à celui de Genève et Wells, qui peut être utilisé chez les patients à faible SPC pour exclure une EP sans faire un test DD si le résultat donne Un score de 0. Il présente un seuil de sensibilité de 97% (chez les patients faible SPC) [42].

Tableau 6 : Pulmonary embolism rule-out criteria

Signes	Points
Saturation en oxygène ≤ 94 %	1
Pouls ≥ 100	1
Âge ≥ 50 ans	1
Œdème unilatéral des pieds	1
Hémoptysie	1
Chirurgie récente	1
Un antécédent d'un ETEV	1
6.3.4 Hormonothérapie par œstrogène	1

6.3.4.1.1 D-dimères

Comme la thrombose veineuse profonde (TVP) le dosage des D-dimer garde toujours sa place dans la prise en charge des EP avec une sensibilité de 95%-97% et une spécificité de 39%-43%. Un dosage des DD négatifs par méthode Elisa (généralement 500 $\mu\text{g/l}$) très sensible permet d'écarter avec sécurité une EP pour des patients présentant un score de probabilité clinique faible [40].

6.3.5 Angioscanner thoracique :

L'angioscanner consiste à injecter un produit de contraste iodé par voie veineuse périphérique et à réaliser des coupes scénographiques avec acquisition spiralée permettant une reconstruction volumique. Une EP se traduit par un défaut d'opacification de la lumière vasculaire [40]. Les contre-indications classiques sont l'allergie aux produits de contraste et l'insuffisance rénale sévère ; en cas d'acquisition thoracique, l'irradiation de la zone abdomino-pelvienne est très faible, permettant sa réalisation sans crainte chez les femmes enceintes, l'angioscanner constitue désormais le gold standard « pratique » en matière de diagnostic d'EP. Lorsqu'il est réalisé dans de bonnes conditions techniques, il permet de porter ou exclure un diagnostic d'EP a une sensibilité de 96-100 %, et une spécificité de 97-98 %) [40].

6.3.6 Scintigraphie de ventilation-perfusion :

La scintigraphie de perfusion consiste en l'injection intraveineuse d'agrégats d'albumine, marqués au technétium 99m, qui vont obstruer pendant quelques heures une fraction du réseau précapillaire pulmonaire [40]. Elle peut être complétée d'une scintigraphie de ventilation, consistant à faire inhaler au patient un gaz radioactif ou des aérosols marqués. Une EP se traduit par un défaut de perfusion d'autant plus évocateur qu'il est important et n'est pas associé à des anomalies radiographiques ou de ventilation dans le même territoire (zones de discordance ou mismatch). Le résultat n'est pas formulé en termes de « présence ou absence d'EP », mais présenté en termes de probabilité : probabilité élevée, examen ne permettant pas d'établir le diagnostic, scintigraphie normale. Cet examen a de bonnes sensibilité et spécificité avec peu d'allergies décrites et il est très faiblement irradiant. Cependant, il est nécessaire de poursuivre les explorations dans tous les autres cas, notamment lors d'une discordance entre score de probabilité clinique et résultats de la scintigraphie de ventilation-perfusion. Les données actuelles permettent — avec une bonne sécurité — d'exclure le diagnostic d'EP en cas de faible probabilité clinique pour les patients présentant une scintigraphie de ventilation-perfusion normale, ou d'affirmer une EP en cas de haute probabilité sur une scintigraphie de ventilation-perfusion[40].

6.4 Démarche diagnostic

Les symptômes et les signes de EP ne sont ni sensibles ni spécifiques. Une approche diagnostique doit être appliquée afin d'entamer le traitement le plus tôt possible. Ainsi, si l'EP est « improbable » (score ≤ 1 selon Wells) un test DD est indiqué. Chez les patients présentant une EP « improbable », un D-dimère négatif résultat a une valeur prédictive négative de 99,7 % qui éloignera une EP sans imagerie thoracique, tandis qu'un D-dimère positif nécessite d'éventuels examens (angiographie / Scintigraphie). Si l'EP est « probable » (Score ≥ 2 selon Wells), une angiographie ou scintigraphie rapide est indiquée directement, sans faire un test DD, une mauvaise propagation d'un ou plusieurs grands vaisseaux pulmonaires par l'imagerie est une valeur prédictive positive élevée pour une EP. Le schéma suivant montre la démarche diagnostique lors d'une suspicion d'une embolie pulmonaire [41] :

La durée du traitement des thromboses veineuses profonde dépend du risque de leur récurrence, un état qui peut-être soit provoqué par des facteurs transitoires (alitement, chirurgie, grossesse et post-partum) ou permanents (Âge, Cancer, Thrombophilie...),

comme elle peut être aussi non provoquée [34]; bref, le tableau suivant montre les différentes durées du traitement selon l'ACCP guidelines en 2016 [38].

NB : Diagnostic différentiel : l'électrocardiogramme et la radiographie par les rayons X aident les médecins à différencier une embolie pulmonaire à partir d'autres maladies de symptômes très similaires tel que : un IDM, péricardite, insuffisance cardiaque congestive, pneumonie...

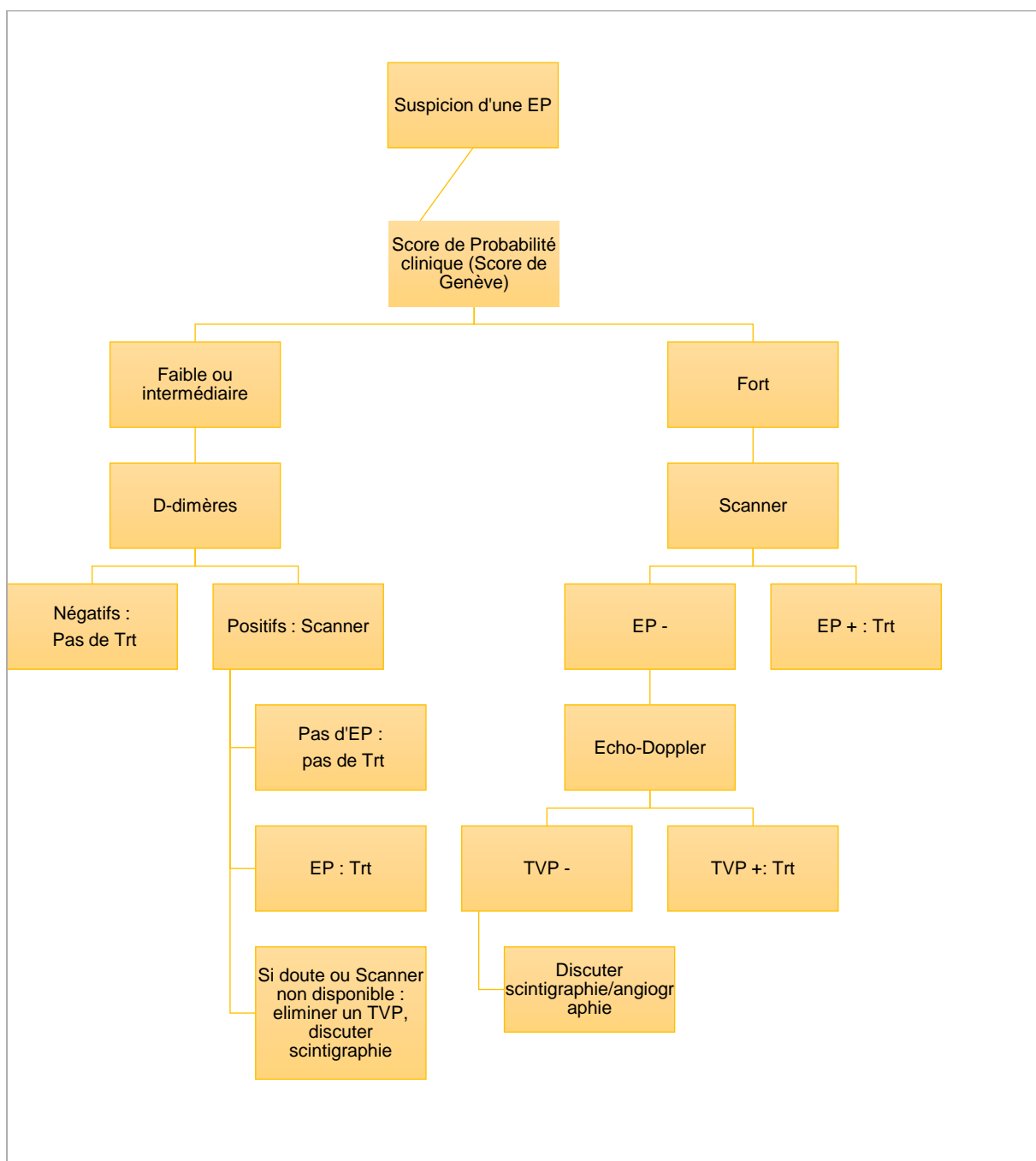


Figure 12 : Démarche diagnostic lors d'une EP

6.5 Pronostic vital :

L'EP est associé à un risque de mortalité d'environ 15 % durant les trois premiers mois[43] les médecins utilisent un test dit « Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (**Tableau 7**), il sert comme un outil pour estimer la survie et peut aider à orienter la décision d'hospitalisation du patient ou non [40] ; un score PESI de 0 indique un faible risque (mortalité après 30 jours d'environ 1 %), alors qu'un score de 1 ou plus indique un risque élevé (mortalité après 30 jours d'environ 10,9 %)[44]. Le risque de survie est également influencé par la pression artérielle pulmonaire. Au moment du diagnostic d'EP, la pression artérielle pulmonaire moyenne de 30 mm Hg est associée à un risque accru d'hypertension pulmonaire progressive, et la pression artérielle pulmonaire moyenne de 50 mm Hg est associée à une survie de 20 % dans les deux ans qui suivent.

L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC) devrait être prise en compte chez les patients qui ont reçu un diagnostic de l'EP et qui présentent une dyspnée, de la fatigue et/ou douleur thoracique 3 à 6 mois après celui-ci. Les patients soupçonnés d'être atteints d'HPTEC doivent subir une échocardiographie pour identifier le dysfonctionnement ventriculaire droit et, si cela est présent, une scintigraphie de ventilation/perfusion est indiquée. La présence de non-concordances persistantes de la scintigraphie justifie une évaluation plus poussée dans une clinique spécialisée en hypertension pulmonaire pour envisager le cathétérisme cardiaque droit et la thromboendartériectomie pulmonaire[40].

Tableau 7 : PESI (Index de sévérité d'une embolie pulmonaire)

Les variables	Score
Âge > 80 ans	1
Antécédent d'un Cancer	1
Maladie cardiopulmonaire chronique	1
Fréquence cardiaque \geq 100/min	1
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	1
Saturation artérielle en oxyhémoglobine < 90%	1

6.6 Traitement :

La prise en charge de l'embolie pulmonaire a pour but de prévenir la progression du thrombus et sa récurrence, réduire le risque de mortalité ainsi que l'HPTEC. En règle générale, la PEC se fait en milieu hospitalier et repose principalement sur la prescription d'un traitement anticoagulant à dose curative associée à des mesures symptomatiques (oxygène, antalgique)[39].

Les anticoagulants :

L'utilisation des anticoagulants pour traiter l'EP est presque la même que celle utilisée dans la prise en charge des thromboses veineuses profonde ; ainsi, un traitement initial par l'HBPM / HNF doit être introduit juste après un diagnostic fait preuve. Comme la TVP les dernières études toujours recommandent l'utilisation des AOD de nouvelle génération (par ex. : Rivaroxaban) en première intention, vu leur bonne assimilation par l'organisme (moins d'interaction médicamenteuse ne nécessite pas un suivi biologique fréquent, moins de risque des accidents hémorragiques ...)[40].

Pour la durée du traitement, elle est déterminée selon le type du facteur causal (facteurs de risque) et le risque estimé de récurrence après l'arrêt de l'anticoagulation. Trois mois d'anticoagulation sont recommandés pour le traitement de la PE provoquée associée à la chirurgie, PE associée à facteurs de risque transitoire non chirurgical (p. ex., traitement oestrogénique, grossesse et post-partum, alitement avec une maladie aigüe, blessure à la jambe associée à une mobilité réduite pendant au moins trois jours) ou une EP non provoquée chez les patients présentant un risque élevé de saignement[40]. Au moins 6 mois d'anticoagulation est recommandés pour PE qui est associée à un cancer actif. Une Anticoagulation prolongée est recommandée pour l'EP non provoquée si le risque de saignement à long terme est faible ou modéré, tous les patients qui reçoivent un traitement prolongé devraient faire une réévaluation du traitement imposé au moins une fois chaque année afin de prévoir leur risque individuel de thrombose et de saignement, surveiller les effets indésirables liés aux anticoagulants et évaluer la fonction rénale et hépatique, qui peut avoir une incidence sur l'innocuité des anticoagulants.

Un autre traitement existant pour traiter l'EP est la **thrombolyse systémique**, elle se fait par l'introduction d'un agent thrombolytique par voie veineuse, qui accélère la résolution de la thrombose, mais augmente le risque d'hémorragie. Il y'a deux cas de figure où la thrombolyse systémique est indiquée, le premier en étant les patients présentant une embolie pulmonaire massive avec une hypotension systolique inférieure

à 90 mm Hg ou un choc cardiaque, le deuxième c'est une détérioration hémodynamique cliniquement apparente après l'initiation des anticoagulants. Cependant, les patients qui ont eu une majeure hémorragie récente (deux semaines) suite à une chirurgie ou un traumatisme quelconque ne peuvent pas subir de tel traitement[40].

Les D-dimères

7 Introduction

Les D-dimères (DD) sont des produits de dégradation de la fibrine (PDF), petit fragment protéique présent dans la circulation sanguine après dégradation d'un cros sanguin par un processus connu sous le nom de fibrinolyse[45] ; le rôle des DD en médecine clinique a évolué au fil du temps ; lorsque leur dosage a été introduit pour la première fois dans les années 1970[46], ils ont été principalement utilisés pour vérifier la présence de la coagulation intravasculaire disséminée (une condition qui favorise le renouvellement rapide de la formation de caillots et sa dégradation au sein de la microvasculaire) ces essais de première génération ont permis de détecter les produits de dégradation du fibrinogène ce qui permettait d'élargir leur spectre d'utilisation ; avec les générations qui ont suivi, il y a eu une amélioration remarquable des caractéristiques de performance des tests de D-dimères et, par conséquent, un déplacement de leur utilité clinique dans le domaine de la thrombose. Maintenant, les cliniciens les utilisent couramment dans le cadre d'un algorithme de diagnostic pour exclure le diagnostic de thrombose à l'intérieur des membres inférieurs (thrombose veineuse profonde) ou des poumons (embolie pulmonaire)[46]. Mais d'où viennent ces DD ?

Lors de la coagulation, et comme nous l'avons déjà vu, la formation du thrombus est un résultat de polymérisation de filament insoluble de fibrine à partir des filaments solubles de fibrine via le facteur VIII de coagulation, les filaments solubles de fibrine sont des monomères de fibrinogène relié entre eux à l'aide de la thrombine, pour le fibrinogène, il est constitué de trois paires de chaînes peptidiques homologues, dites alpha, bêta et gamma (qui constituent les deux domaines D et la fraction E qui reliant entre eux) reliés entre elles par des ponts disulfures. Pour équilibrer les choses et ne pas laisser le caillot du sang trainer longtemps, la plasmine - protéine plasmatique qui fait partie du système fibrinolytique- joue le rôle d'un catalyseur du gel insoluble de fibrine qui donnera les D-dimer, le fragment E et d'autres produits de dégradation de la fibrine (**Figure 13**).

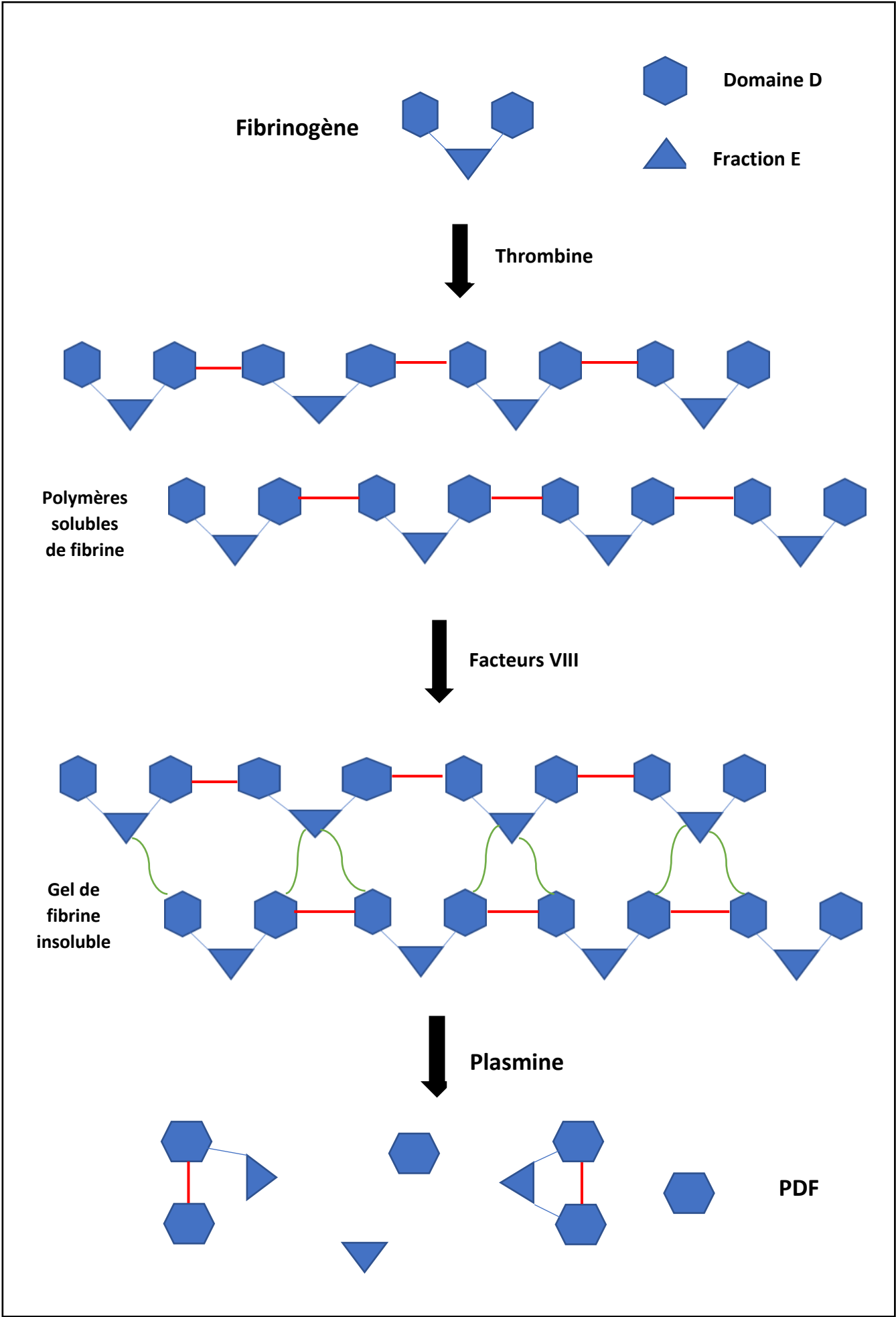


Figure 13 : Fibrinolyse et formation des D-dimères

8 Les unités de mesure des D-dimères :

Deux unités sont utilisées pour exprimer le taux des D-dimères dans le sang [47] :

FEU (Fibrinogen Equivalent Units) : reflète la quantité du fibrinogène qui s'est présenté initialement et transformé après en produits de dégradation de la fibrine (spécifiquement le domaine « D »).

DDU (D-dimer Equivalent Units) : le poids moléculaire du fragment DD est approximativement la moitié de celle de la molécule de fibrinogène, donc, 1 µg/ml (FEU) est équivalent à 0,5 µg/ml (DDU).

9 Techniques de dosage des D-dimères

Le dosage des D-dimères est réalisé par des méthodes immunologiques, fondées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre les liaisons moléculaires établies entre deux molécules de fibrine c'est-à-dire le motif D-D. Ces néo-antigènes sont absents de la molécule de fibrinogène native, des produits de dégradation du fibrinogène, ou des monomères solubles de fibrine[48]. Ils présentent donc une bonne spécificité analytique (absence de réaction croisée). Différentes techniques sont actuellement commercialisées pour la détection et/ou la quantification des D-dimères. Classiquement, elles peuvent être réparties en trois grandes catégories[48] :

- Les techniques Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa), considérées comme la méthode de référence ;
- Les techniques d'agglutination de nouvelle génération, sensibilisée et le plus souvent automatisables faisant appel à des techniques d'immunturbidimétrie ou d'immunofluorescence ;
- Les techniques d'héماغglutination sur sang total qui permettent une détermination rapide, mais elle est uniquement qualitative.

Ces techniques diffèrent par la spécificité de l'anticorps utilisé, la sensibilité analytique, le schéma analytique, les standards de calibration et l'appareillage utilisé. En raison de ces différences, chaque dosage possède ses propres caractéristiques techniques, sa propre plage de valeurs normales et nécessite ainsi ses propres études de validation avant de pouvoir être utilisé en pratique clinique[46].

9.1 Les techniques Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa)

La technique Elisa classique ou microplaque ; même si elle constitue toujours la technique de référence, les techniques Elisa conventionnelles présentent peu d'intérêt en routine, compte tenu de leurs contraintes de réalisation techniques (temps de réalisation peu compatible avec l'urgence, absence de dosage unitaire, cout...). ELISA est une méthode quantitative qui a l'avantage d'avoir une excellente sensibilité et est considérée comme le gold standard. Cependant, cette technique est complexe et demande un temps de réalisation prolongé (2-4 h). Elle ne permet le dosage qu'en lots d'échantillons. L'ensemble de ces conditions en limite son utilité clinique[46].

La technique ELISA rapide ou ELFA (Enzyme Linked Immunofluorescent Assay) ;

Le dosage est réalisé grâce à des barrettes et des cônes (où est fixé l'anticorps de capture) unitaires et un système de lecture en fluorescence. Un résultat quantitatif est obtenu en 20 minutes ; c'est une technique rapide (~35 min) entièrement automatisée et adaptée au dosage unitaire (c'est la technique la plus utilisée dans nos laboratoires privés). Elle est observatrice indépendante et présente une excellente sensibilité[46].

9.2 Les techniques d'agglutination de première et deuxième génération

L'agglutination de microparticules de latex, de 1^{re} génération, est une méthode semi-quantitative basée sur l'agglutination visible de particules de latex couvertes des anticorps monoclonaux. Rapide et facile à réaliser, elle a une sensibilité médiocre et n'est pas utilisée dans le diagnostic d'exclusion de la MTE. Elle a inversement une bonne spécificité permettant son utilisation dans le diagnostic de la CIVD[46].

L'agglutination de microparticules de latex, de 2^{eme} génération, est une méthode identique à la précédente, mais fournissant un résultat quantitatif grâce à un analyseur immunoturbidimétrique (c'est la technique la plus utilisée dans nos hôpitaux). Elle est observateur indépendant et présente une excellente sensibilité[46].

9.3 Les techniques d'hémagglutination sur sang total

Les tests par hémagglutination sur sang total sont basés sur une méthode semblable à celle de l'agglutination de microparticules de 1^{re} génération, les hématies étant utilisées à la place des microbilles de latex. Elle fournit un résultat qualitatif par la présence ou absence d'une

hémagglutination visible. Elle est observateur dépendant et présente une sensibilité intermédiaire. Elle présente l'avantage d'être très rapide, et peut se faire au lit du malade en quelques minutes[46].

Cette hétérogénéité des différentes techniques se traduit aussi dans les seuils de positivité, ainsi que dans les unités des résultats (unité DD ou FEU (fibrinogène équivalent unit)). Toutes ces différences ont pour conséquences de rendre la comparaison directe, entre 2 tests D-dimères différents, impossible. Une standardisation des tests serait souhaitable, mais elle n'est possible que si l'objet de la mesure est une entité clairement définie, ce qui n'est pas le cas pour les D Dimères qui sont un mélange de produit de dégradation de différentes tailles. Certains auteurs ont suggéré un modèle mathématique permettant de convertir les valeurs D-dimères de différents tests en une échelle commune, mais aucune proposition définitive n'a pu aboutir[46].

Partie pratique

Les D-dimères : où on est-on ?

1 Introduction :

Les D-dimères représentent le marqueur biologique le plus prononcé lors d'une thrombose. L'utilité des dosages D-dimère en médecine clinique a évolué au fil du temps, leur dosage ont été introduits pour la première fois dans les années 1970, dans le diagnostic d'une CIVD. Avec les générations qui ont suivi, il y a eu une amélioration spectaculaire des caractéristiques de performance des dosages D-dimère ; maintenant, les cliniciens les utilisent systématiquement dans le cadre d'un algorithme de diagnostic pour exclure le diagnostic de thrombose dans les membres inférieurs (thrombose veineuse profonde) ou les poumons (embolie pulmonaire). En outre, l'ajustement du seuil des DD en fonction de l'âge et en fonction du SPC a été suggéré dans plusieurs ouvrages afin de maximiser l'utilité du dosage des DD : augmenter la VPN des tests DD, et diminuer le coût et préjudice sur le plan économique.

Cette revue de la littérature rapporte les différents articles qui parlaient des études explorant ce sujet.

2 Méthode :

Cette méta-analyse a développé deux grands sujets : le premier c'est l'ajustement des seuils des D-dimères, en fonction de l'âge, et en fonction du Score de probabilité (on a même parlé d'une étude qui compare entre ses deux approches), puis sur la corrélation qui existe entre les D-dimères et COVID-19. Cette revue a regroupé des articles qui parlaient des résultats des méta-analyses déjà étudiées, plus, des études prospectives et rétrospectives originaux récemment publiés, la recherche a été faite en anglais, en utilisant les deux moteurs de recherche « PubMed » et « Google Scholar », de 1999 à 2021 avec des mots clés tels que : « D-dimère », « Venous thromboembolism », « role of D-dimer in the diagnosis of VTE », « Age-adjusted threshold in DVT and Pulmonary embolism », « Clinical pre-test probability in venous thromboembolism ».

Critères de sélection :

Seuls les articles publiés en français ou en anglais qui ont été inclus dans cette étude, on a exclu ceux qui parlaient de la thrombose artérielle ou de l'AVC, et même les articles qui parlaient d'une population spécifique (p. ex. : D-dimère chez la femme enceinte).

3 Analyse et résultats :

3.1 Place des DD dans le diagnostic de la MTEV

Les DD sont les produits de dégradation de la fibrine, ils reflètent ainsi le déroulement de la coagulation au sein de l'organisme, depuis les années 80, les chercheurs utilisaient ce marqueur pour diagnostiquer une thrombose [49]. Des articles récents, « Tran Huyen A et al. »[41], « Galanaud J.P. et al »[39] utilisent toujours les DD dans la démarche diagnostique de la TVP et EP.

3.2 Définir le seuil des DD selon l'âge

L'étude « Douma et al. »[50] est une méta-analyse publiée en Mars, 2012, qui a analysé rétrospectivement les données de cinq grandes études prospectives cohorte multicentrique (Tableau 8), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'utiliser un seuil de D-dimère ajuster en fonction de l'âge chez les patients âgés de plus de 50 ans en utilisant la formule suivante : [Âge x 10 µg/l]. Le but de ses études était le suivi du développement de thrombose veineuse durant 3 mois chez les patients qui ont été exclus d'avoir une TVP lors de la première visite médicale, ces patients ont été ainsi reconsulter après 3 mois soit par visite à l'hôpital ou par téléphone.

Tableau 8 : Spécification des test diagnostique et valeur seuil utilisés dans les cinq études cohortes analysées

Study cohort	N.	Clinical probability assessment	Type of D-dimer	Imaging technique to confirm DVT
1. Schutgens <i>et al.</i> 2003 ³	812	Non-high: Wells score ≤ 2	Tinaquant	(repeat) CUS
2. Perrier <i>et al.</i> 1999 ²	474	Non-high: clinical score (< 80%)	VIDAS	CUS, phlebography
3. Legnani <i>et al.</i> 2010 ¹³	401	Non-high: Wells score ≤ 2	STA LIA	CUS, impedance plethysmography
4. Bates <i>et al.</i> 2003 ⁴	556	Non-high: Wells score ≤ 2	MDA	(repeat) CUS, venography
5. Tan <i>et al.</i> (submitted)	617	Unlikely: Wells score < 2	STA LIA/Tinaquant	(repeat) CUS

la première cohorte comprenait un total de 812 patients dans quatre hôpitaux dans les Pays-Bas[50], la deuxième avait 474 patients soupçonner d'avoir une TVP dans l'hôpital universitaire de Genève et l'hôpital Saint-Luc[50], Montréal pour une durée d'une année (novembre 1996- octobre 1997), la troisième cohorte a regroupé quatre hôpitaux de différents pays (l'Italie, Canada, France et Nord D'Afrique) pour un totale de 401 patients entre janvier 2006 et janvier 2008[50], la quatrième cohorte avait lieu dans trois hôpitaux canadien entre aout 1999 et novembre 2001, pour la dernière cohorte, elle a eu lieu dans les Pays-Bas entre janvier 2009 et décembre 2010 avec 698 patients non hospitalisés soupçonner d'avoir un TVP, durant la période de l'étude, dix (10) patients tombaient enceintes, 19 patients avaient reçu un traitement anticoagulant et 52 patients avait une forte probabilité d'avoir une TVP, laissant finalement un total de 617 patients inclus dans l'étude [50]. Dans toutes les cohortes (sauf la deuxième ou elle a utilisé un score de 3[51]), la probabilité clinique a été évaluée en fonction

du score de probabilité préclinique (SPC) de Wells : les patients ont été classés comme ayant une probabilité clinique faible/intermédiaire (non élevée) pour la TVP dans le cas d'un score inférieure ou égale à 2, et une probabilité clinique « élevée » si le score est supérieur à 2. Dans la cinquième cohorte, les patients ont été classés comme ayant une probabilité clinique « improbable » ou « probable » de TVP (un score de Wells <2 pour « improbable » au lieu de ≤ 2 pour « non élevée »). Les patients présentant une probabilité clinique non élevée (cohortes 1 à 4) ou peu probable (cohorte 5) ont été inclus dans l'analyse. Dans toutes les cohortes, la valeur seuil du DD a été fixée à <500 $\mu\text{g/L}$ (FEU), quel que soit l'âge du patient, et celle de l'âge ajusté est calculée comme suit : [âge du patient x 10 $\mu\text{g/L}$ (FEU)] pour les patients de plus de 50 ans et 500 $\mu\text{g/L}$ (FEU) pour les patients de moins de 50 ans. Puis ils ont calculé la proportion des patients chez qui la TVP pourrait être exclue, ainsi que le taux de faux négatif (nombre de patients ratés) en utilisant la valeur seuil conventionnelle d'une part et celle de l'âge ajusté de l'autre part. Les cohortes sont analysées séparément : cohorte 1 à 4 ensembles et la cohorte 5 toute seule, et cela est due à la différence de catégorisation du score de probabilité clinique.

Cohorte 1 à 4 : pour la valeur seuil de DD conventionnelle, la proportion des patients qui avait un SPC non élevé était de 36% (n=168), 30% (n=127), 43% (n=129), 59% (n=283) pour la cohorte de 1 à 4 respectivement (**Figure 14**). Tandis que, la proportion de ces patients était de 41% (n=195), 39% (n=164), 53% (n=156), 69% (n=335) (cohorte 1 à 4) pour un seuil de DD ajusté selon l'âge (**Figure 14**). Parmi les 2201 patients enregistrés, 1672 (75%) (3 patients ont été éliminer de l'étude par manque de données) avait un SPC faible. En utilisant le seuil standard de DD 707 (42%) patients ont été éliminer, tandis que 850 patients identifiés comme négatif en utilisant le seuil de l'âge ajusté (51%). L'augmentation absolue des patients chez qui ils pourrait exclure est de 8,6% (IC95%, 7,3% à 10%) ce chiffre augmente à 19% chez la population âgés de plus de 70 ans. Le taux de faux négatif à augmenter de 5 à 7 (standard, et âge ajusté respectivement).

Cohorte 5 : 212 patients avaient un SPC faible, 88 (39%) étaient négatifs avec le seuil standard, tandis que 100 patients (47%) étaient négatifs avec le seuil de l'âge ajusté.

L'augmentation de la valeur seuil du D-dimères n'a pas compromis la sécurité des patients, dans chaque cohorte, les limites de confiance étaient supérieures à 95 %, les taux de faux négatifs utilisant la valeur seuil ajustée en fonction de l'âge étaient comparables à celles de la valeur seuil conventionnelle. Lorsque les données des quatre premières cohortes ont été combinées, la limite de confiance était plus de 95 %. Avec la stratégie de l'âge ajusté, ils ont

pu exclure 51 % des patients, par rapport à 42 % des patients si la valeur seuil conventionnelle a été utilisée (**Figure 15**). Cette différence de 9 % était encore plus importante chez les patients de plus de 70 ans (19 %) [50].

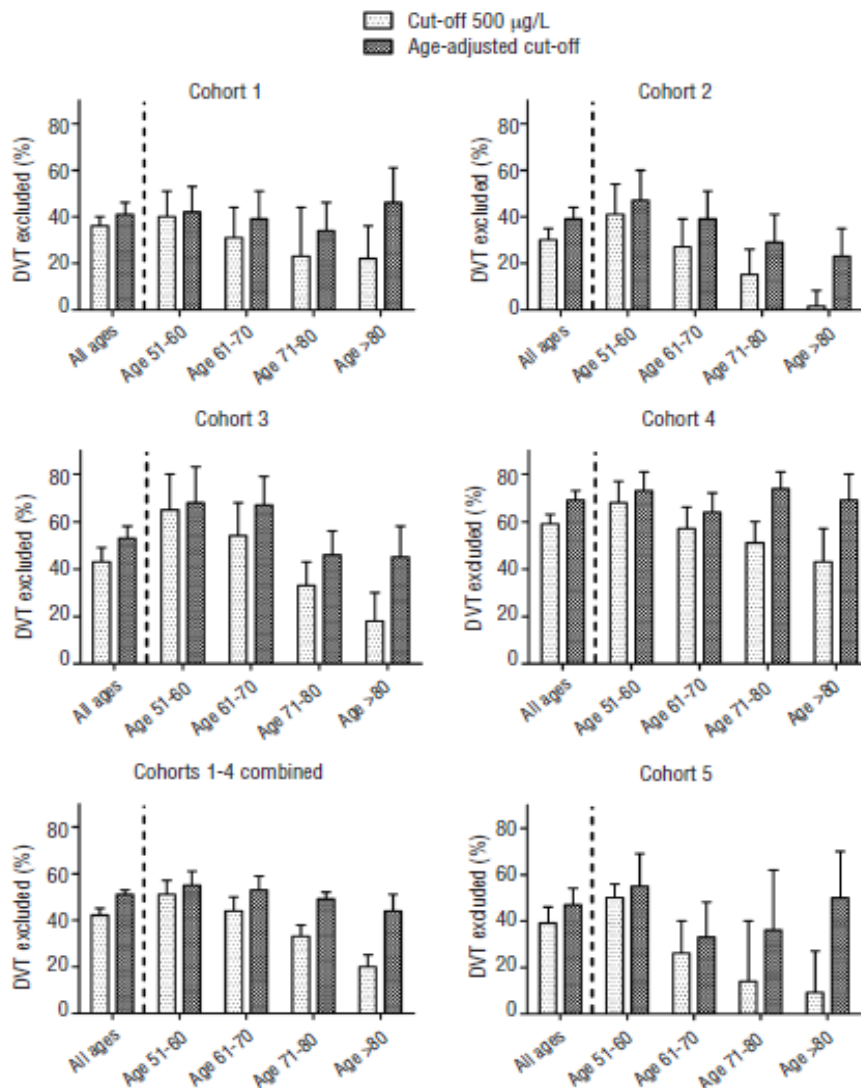


Figure 14 : pourcentage de patients ayant un DD normal selon le seuil conventionnel et seuil ajusté en fonction de l'âge. (En blanc le seuil standard, en gris : seuil ajusté)

	All patients with non-high clinical probability	Age 51-60 years	Age 61-70 years	Age 71-80 years	Age > 80 years
N. (% of total)	1672	271 (16)	316 (19)	361 (22)	222 (13)
Conventional D-dimer cut-off (500 µg/L FEU)					
Patients with normal D-dimer, n (% 95%CI)	707 (42, 40-45)	139 (51, 45-57)	139 (44, 39-50)	119 (33, 28-38)	44 (20, 15-25)
False negative, n, % (95% CI)	5 (0.7, 0.2-1.6)	0 (0, 0-2.6)	0 (0, 0-2.6)	0 (0, 0-3.1)	1 (2.3, 0.1-12)
NNT	2.4	1.9	2.3	3.9	5.9
Age adjusted D-dimer cut-off (if age > 50 years: age x 10 µg/L FEU)					
Patients with normal D-dimer n. (% 95%CI)	850 (51, 48-53)	150 (55, 49-61)	168 (53, 48-59)	177 (49, 44-52)	98 (44, 38-51)
False negative, n., % (95% CI)	7 (0.8, 0.3-1.7)	0 (0.0, 0-2.4)	1 (0.6, 0.02-3.3)	0 (0, 0-2.1)	2 (2.0, 0.3-7.2)
NNT	2.0	1.8	1.9	2.0	2.3
Increase in number of patients in whom DVT is excluded					
Absolute (%)	8.6	4.1	9.2	16	24
Relative (%)	20	7.9	21	49	123

Figure 15 : proportions des patients avec un SPC non élevé, dont la TVP pouvait être exclue en se basant sur le seuil ajusté des D-dimer, stratifié par groupe d'âge (cohorte 1-4)

Une revue de la littérature publiée en 2017 par le « Scandanivian journal of clinical and laboratory investigations » [52], à parler sur le même sujet, ou les articles ont été extraits de Medline et de la Bibliothèque Cochrane. La période de recherche s'est terminée en novembre 2016. Sur 73 articles, huit (8) études -dont une, est celle qu'on vient juste de citer- ont été portait sur la TVP toute seule ou avec EP, trois étaient des études prospectives et cinq étaient rétrospective. (**Tableau 9**) [52] : (Douma et al.[50] ; Hamblin et al.[53] ; Cini et al.[54] ; Mullier et al.[55] ; Han et al.[56] ; Broen et al. [57] ; Kassim et al. [58] ; Takach Lapner et al. [59]).

Les résultats des études citées dans cette revue de la littérature accentuent encore une fois sur l'augmentation de l'utilité des DD en utilisant le seuil ajusté en fonction de l'âge, toutes les études montrent une valeur prédictive négative presque identique pour les deux seuils (Standard et âge ajusté), mais en outre, avec un seuil ajusté en fonction de l'âge, l'utilité du DD à augmenter considérablement, ce qui réduirait le nombre des examens échographiques non pertinents et aiderait à éviter un traitement anticoagulant inutile. Il convient de noter que l'étude réalisée par Takach Lapner [59] n'a pas permis d'obtenir un résultat amélioré à l'aide de cette stratégie comparativement à l'utilisation d'un seuil de D-dimer plus élevé (620 µg/L), mais elle n'a pas aussi prouvé son inefficacité [52].

NB : une grande étude prospective est en train de se réaliser sur l'ajustement du seuil des DD en fonction de l'âge pour la TVP : ([NCT02384135](#))

Tableau 9 : Les études extraites sur l'utilisation du dimère D ajusté dans le bilan diagnostique de la thrombose veineuse profonde

Author	Outcome and design	Study population	D-dimer assay	Findings
Douma et al.	DVT Retrospective cohort study: 5 Cohorts at 16 different hospitals	1672 with proximal and/or distal DVT; non-high or unlikely clinical PTP were explored	HemosIL, MDA, STA-Liatest, Tinaquant, VIDAS Standard cut-off: 500 µg/L FEU	Age unspecified 28.1% with DVT Excluded DVT in 51% vs. 42% (standard cut-off)
Hamblin et al.	DVT Retrospective cohort study	6599 with signs of proximal DVT; low and non-high PTP was explored	STA-Liatest Standard cut-off: 500 µg/L FEU, but vali are not reported	Failure rate 0.8% (vs. 0.7%) Age unspecified 12.5% with DVT Failure rate 0.015% (figures for standard cut-off not reported)
Cini et al.	DVT Prospective follow-up study	326 Patients with suspected proximal and/or distal DVT; 279 had non-high PTP	HemosIL HS Standard cut-off: 230 µg/L DDU	Mean age 67 years ±16 16.6% with DVT (11.1% non-high PTP)
Mullier et al.	DVT and PE Prospective (with standard D-dimer cut-off) and retrospective study (with age- adjusted D-dimer cut-off)	128 with suspected (unspecified) DVT and non-high PTP (302 with suspected PE)	AxSYM D-Dimer, HemosIL HS, Innovanci D-Dimer, STA-Liatest, VIDAS Standard cut-off: 500 µg/L FEU	NPV 100% (vs. 100% with standard cut-off) Age unspecified 6.3% with DVT NPV 99.1–100% (all methods) (vs. 100–100% with standard cut-off) for both types of thrombosis
Han et al.	DVT and PE Prospective study	256 with suspected proximal and/or distal DVT and non-high PTP (338 with suspected PE)	STA-Liatest Standard cut-off: 500 µg/L FEU	Median age 57 years (17–88) 51.6% with DVT (18.6% with PE) NPV 99.3% (vs. 99.2% with standard cut-off) for both types of thrombosis
Broen et al.	DVT Prospective study	528 Patients suspected of unspecified DVT (PE excluded)	HemosIL HS Standard cut-off: 500 µg/L FEU	Mean age 71 years ±11 22.2% with DVT
Kassim et al.	DVT Retrospective study	252 Hospitalized patients with asymptomatic DVT (unspecified) and non-high PTP	Innovance D-dimer Standard cut-off: 500 µg/L FEU	NPV 91.8% (vs. 89.7% with standard cut-off) Mean age 73.3 years ±6.7 35.7% with DVT
Takach Lapner et al.	DVT and PE Retrospective study	1011 with suspected proximal DVT and non-high PTP (638 with suspected PE)	STA-Liatest Standard cut-off: 500 µg/L FEU	NPV 97.7% (vs. 100% with standard cut-off) Recommended until 80 years Mean age 61 years ±16 4.2% with DVT (10.5% with PE) NPV 99.6% (vs. 99.7% with standard cut-off) for both types of thrombosis

Pour l'embolie pulmonaire (EP), parmi les plus grandes études faites sur le sujet, celle de « Righini et al. » surnommé « ADJUST PE Study » [60] c'est une étude multicentrique, multinationale, prospective, ou l'analyse des résultats ont été faite dans 19 centres dans quatre pays européens (Belgique, France, Pays-Bas et en Suisse) entre le 1er janvier 2010 et le 28 février 2013. L'objectif était de valider prospectivement si un seuil de D-dimère ajuster en fonction de l'âge, défini comme $[l'âge \times 10 \mu\text{g/l}]$ chez les patients de 50 ans ou plus, est associé à un rendement diagnostique accru ou pas [60].

La probabilité clinique pour l'EP a été évaluée à l'aide du score simplifié et révisé de Genève ou du score de Wells à 2 niveaux. Les patients présentant une probabilité clinique élevée (Wells) / probable (Genève) ont été directement envoyés pour une angiographie pulmonaire (AP). Pour les patients présentant une probabilité clinique faible/intermédiaire ou peu probable, un test DD a été effectué. Le résultat de DD a été interprété comme suit : chez les patients de moins de 50 ans, l'EP a été exclu chez ceux ayant un DD inférieur à $500 \mu\text{g/l}$; chez les patients de 50 ans ou plus, le résultat du test du DD a été jugé négatif chez ceux dont la valeur du DD était inférieure à leur âge multiplié par $10 \mu\text{g/l}$.

Six différents tests quantitatifs de sensibilité élevée au D-dimère ont été utilisés : le test d'exclusion D-dimère de VIDAS (bioMérieux), le Tina-quant de deuxième génération et Cobas h 232 (Roche), le STA-LiatestD-Dimer (Stago), le D-Dimer HS 500 (IL Diagnostics) et le Innovance D-Dimer (Siemens). Les patients présentant un résultat négatif au test D-dimère n'ont pas subi d'autres tests et ont été laissés sans traitement anticoagulant. Les patients dont le résultat D-dimère était positif ont subi une AP. Les patients ayant un résultat positif au AP ont commencé à suivre un traitement anticoagulant, et les patients ayant un résultat négatif au AP ont été laissés sans traitement anticoagulant [60].

Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi pendant 3 mois. Le patient doit retourner à la clinique ou au service des urgences en cas de symptômes récurrents du système respiratoire ou des jambes. À la fin du suivi, tous les patients inclus dans l'étude ont été interrogés par téléphone avec un coordonnateur de l'étude via un questionnaire structuré.

Entre le 1er janvier 2010 et le 28 février 2013, 4420 patients ont été examinés. Parmi les 4420 patients dépistés, 1074 ont été exclus de l'étude pour diverses raisons. 1 patient à refuser de continuer l'essai, 21 patients n'ont pas fait un test de DD, laissant ainsi, 3324 patients qui ont été inclus dans cette l'étude.

Deux types de résultats ont été soulevés : le résultat primaire c'était d'avoir le taux d'échec de cette stratégie utilisée, il est obtenu par division du nombre des TVP ou EP qui s'est arrivé sur

le nombre total de patients diagnostiqué négatif. Le deuxième c'est la proportion des patients qui avait un résultat de DD supérieur à 500 µg/l et inférieur à ce de leur âge ajusté.

Sur 3324 patients, 2898 (87,2%) avaient un SPC faible /improbable; 1154 (39,8%) patients avaient un test DD négatif (IC95%, 38,1%-41,6%) dont : 817 (28,2%) avaient les DD < a 500 µg/l (IC95%, 26,6%-29,9%) et 337 (11,6%) avait les DD entre 500 µg/l, et ce de leur âge ajusté (IC95%, 31,3%-52,0%), donc l'ajustement du seuil des DD en fonction de l'âge a permis une augmentation absolue de 11,6% ou relative de 41,2% (**Tableau 10**).

Tableau 10 : les résultats de l'étude selon les différents tests de DD

D-Dimer Assay	Low/Intermediate or Unlikely Clinical Probability, No. of Patients	D-Dimer <500 µg/L	3-mo Thromboembolism Risk		D-Dimer ≥500 µg/L and <Age-Adjusted Cutoff	3-mo Thromboembolism Risk	
			No. of Events/ Total Patients	% (95% CI)		No. of Events/ Total Patients	% (95% CI)
VIDAS D-Dimer Exclusion	1345	423	0/417	0.0 (0.0-0.9)	130	0/127	0.0 (0.0-2.9)
Innovance D-Dimer	838	202	1/202	0.5 (0.1-2.8)	103	1/103	1.0 (0.2-5.3)
STA-Liatest D-Dimer	389	132	0/132	0.0 (0.0-2.8)	49	0/47	0.0 (0.0-7.6)
D-Dimer HS 500	185	32	0/31	0.0 (0.0-11.0)	23	0/23	0.0 (0.0-14.3)
Second-generation Tina-quant	128	26	0/26	0.0 (0.0-12.9)	32	0/31	0.0 (0.0-11.0)
Cobas h 232	13	2	0/2	0.0 (0.0-65.8)	0		
Total	2898	817	1/8	0.1 (0.0-0.7)	337	1/331	0.3 (0.1-1.7)

Le suivi durant les 3 mois :

DD < à 500 µg/l :

Durant les 3 mois de suivi, parmi les 817 patients qui avait un DD < 500 µg/l, 3 patients avaient reçu un traitement anticoagulant pour autre raison que EP, 4 patients ont perdus le contacte, sur les 810 patients restants, un seul cas confirmé d'avoir une EP non fatale, donc le taux d'échec dans ce groupe de patient été de 1/810 (0,1%, IC 95%, 0,0%-0,7%).

DD entre 500 µg/l et ce de l'âge ajusté :

337 patients tombaient dans cette catégorie, 6 ont reçu un traitement anticoagulant pour d'autres raisons que EP, parmi les 331 restants, 7 ont mourait, et 7 autres étaient suspectés d'avoir une thrombose veineuse, 1 de ses 14 événements avait une EP non fatale. Le taux d'échec était alors 1/331 patients (0,3%, IC 95%, 0,1%-1,7%).

Patients âgés :

766 patients avaient plus de 75 ans, parmi eux, 673 (87,9%) avait un faible SPC, dont 43 (6,4%) avec un DD < a 500 µg/l et 157 (23,3%) entre 500 µg/l, et ce de leur âge ajusté, ce qui a permis d'éliminer 200 patients sur 673 (29,7%), 5 patients recevaient un traitement anticoagulant pour d'autres raisons que EP, chez les 195 patients restants, personnes a fait une thrombose veineuse (0,0%, IC 95%, 0,0%-1,9%)

Dans cette étude prospective, l'utilisation de la stratégie « Âge ajusté » a augmenté le rendement diagnostique chez les patients suspectés d'avoir une EP, et ce, en gardant toujours

le même risque parcouru en utilisant le seuil standard. Les patients âgés peuvent avoir le plus grand avantage de cet ajustement, dans cette étude, la proportion éliminée du diagnostic de l'EP chez les patients âgés de plus de 75 ans a augmenté de 6,4% à 29,7%.

Les données de « ADJUST PE STUDY » ont été analysées une autre fois dans une étude plus récente (2020), qui voulait évaluer la rentabilité (bénéfice cout-efficacité) d'utiliser un seuil de DD ajusté en fonction de l'âge par rapport au seuil standard [61], cela en utilisant un arbre décisionnel qui a inclus les événements d'une thromboembolie veineuse, ses complications à long terme, sa morbidité/ mortalité, et son cout [61]. En conclusion, il a été trouvé que l'utilisation de la stratégie « Âge ajusté » a donné une bonne rentabilité, avec un potentiel de réduire jusqu'à moins de 80 millions de dollars par années pour le secteur de santé publique.

Une étude rétrospective a été faite en 2018 [62] qui a évalué la sensibilité de la stratégie 'Âge ajusté' par rapport à l'ancienne méthode. Cette étude observationnelle a utilisé les données administratives de quatre services d'urgence de juillet 2013 à janvier 2015 au Canada. Les patients admissibles étaient âgés de 50 ans et plus et présentaient des symptômes de l'EP et ayant subi un test de D-dimère. Les seuils de DD ont été calculés en utilisant la valeur standard de référence (500 ng/ml), la valeur de référence locale (470 ng/ml) et celle de l'âge ajusté ($10 \text{ ng/ml} \times \text{l'âge du patient}$). La cohorte comptait 6655 patients, âgés de 50 ans et plus, soupçonner d'avoir une EP. L'appareil « HemosIL HS500 » (technique : turbidimétrie en latex) a été utilisé dans le dosage des DD.

La formule [âge du patient x 10 ng/ml] a été utilisée pour calculer la valeur seuil D-dimère ajustée en fonction de l'âge pour chaque individu. Ce seuil a été comparé au résultat réel du D-dimère pour attribuer un statut positif ou négatif au test. La sensibilité, la spécificité, les rapports de vraisemblance et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés à l'aide du logiciel statistique XLSTAT 2016. Le risque de faux négatif a été calculé comme étant le nombre de patients présentant de faux résultats négatifs divisé par le nombre de tous les patients qui avaient un DD négatif. Parmi les 6655 patients candidats âgés de 50 ans et plus, 242 ont été confirmés d'avoir une EP par imagerie radiologique, puis 4 autres patients ont rejoint l'étude.

Les deux seuils fixes (seuil standard et seuil de l'hôpital) avaient des taux de sensibilité et spécificité semblables (sensibilité de 97,6% / 97,2% et spécificité de 61,3% / 63,8% pour seuil standard / seuil de l'hôpital respectivement) l'âge ajusté avait par contre un taux de sensibilité

de 90,2% et un taux de spécificité de 75,4%. Le nombre de faux négatifs était : 24, 7, et 6 pour « Âge ajusté », « seuil standard », « seuil de l'hôpital » respectivement [62]. **Tableau 11**

Tableau 11 : comparaison de la précision entre un seuil DD conventionnelle, le seuil du laboratoire local, et celui de la formule « Âge ajusté »

Threshold		PE diagnosis	Not PE diagnosis	Performance	
500 ng/ml	+D-dimer result	239	2,318	Sensitivity (95% CI)	97.2% (94.2-98.9)
	-D-dimer result	7	4,091	Specificity (95% CI)	63.8% (62.6-65.0)
				LR+ (95% CI)	2.69 (2.58-2.79)
				LR- (95% CI)	0.04 (0.02-0.09)
470 ng/ml	+D-dimer result	240	2,468	Sensitivity (95% CI)	97.6% (94.8-99.1)
	-D-dimer result	6	3,941	Specificity (95% CI)	61.3% (60.1-62.5)
				LR+ (95% CI)	2.52 (2.43-2.62)
				LR- (95% CI)	0.04 (0.02-0.09)
10 ng/ml x age in years	+D-dimer result	222	1,580	Sensitivity (95% CI)	90.2% (85.8-93.7)
	-D-dimer result	24	4,829	Specificity (95% CI)	75.4% (74.3-76.4)
				LR+ (95% CI)	3.66 (3.45-3.88)
				LR- (95% CI)	0.13 (0.09-0.19)

Threshold : Seuil, PE : Embolie pulmonaire

Selon les résultats de cette étude, l'utilisation de la formule [Âge x 10 ng/ml] a le potentiel de réduire le nombre de tests radiologiques, mais elle se fait au cout de la sensibilité du test -un paramètre primordial- lors du choix d'une stratégie diagnostique [62]. Cette étude fait signe à un point essentiel et nécessite d'éventuelles recherches pour confirmer ses résultats.

3.3 Définir le seuil des DD selon le Score de probabilité clinique (SPC)

« Linkins et al. »[63] ont conduit un essai contrôlé randomisé, multicentrique, chez des patients soupçonnés d'avoir une TVP aiguë primaire. L'étude a eu lieu dans cinq centres de soins canadiens entre octobre 2004 et janvier 2010. Le test des DD a été effectué par des méthodes immunoturbidimétrique quantitatifs rapide. Un total de 1723 patients enregistré et ont été répartis comme suit :

Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients subis à l'étude

Characteristic	Selective Testing (n = 860)*				Uniform Testing (n = 863)*			
	Low C-PTP (n = 364)	Moderate C-PTP (n = 338)	High C-PTP (n = 158)	All Patients (n = 860)	Low C-PTP (n = 342)	Moderate C-PTP (n = 343)	High C-PTP (n = 178)	All Patients (n = 863)
Mean age (SD), y	61 (17)	59 (16)	66 (13)	61 (16)	59 (16)	62 (17)	67 (13)	62 (16)
Men, n (%)	128 (35)	109 (32)	67 (42)	304 (35)	131 (38)	126 (37)	79 (44)	336 (39)
Outpatients, n (%)	360 (99)	310 (92)	100 (63)	770 (89)	334 (98)	319 (93)	119 (67)	772 (89)
Cancer, n (%)†	4 (1)	33 (10)	21 (13)	58 (7)	8 (2)	27 (8)	23 (13)	58 (6.7)
Paralysis/paresis or casting of a limb, n (%)	3 (1)	15 (4)	4 (3)	21 (2)	7 (2)	9 (2)	7 (4)	23 (3)
Recent surgery/bedridden, n (%)	17 (5)	59 (17)	82 (52)	158 (18)	17 (5)	54 (16)	79 (44)	150 (17)

C-PTP : Clinical pre-test probability (Score de probabilité clinique)

† : Recevons un traitement continu ou des soins palliatifs ou avoir reçu un traitement dans les 6 mois précédents.

Mean age : moyenne d'âge

Dans le groupe de patients témoins (863), les résultats du dosage du DD étaient négatifs si la concentration était inférieure à 0,5 µg/ml et positif si la concentration était égale ou supérieure à 0,5 µg/ml. Si les résultats étaient négatifs, aucun autre test diagnostique n'a été effectué et le traitement anticoagulant a été retenu. Si les résultats étaient positifs, les participants avaient une échographie des veines proximales de la jambe symptomatique. Les patients présentant un faible SPC et un écho normal n'ont pas subi d'autres tests diagnostiques, et le traitement anticoagulant a été retenu. Les patients présentant un SPC modéré ou élevé et un écho normal avaient répété l'échographie de la même jambe 6 à 8 jours plus tard. L'autre groupe de patients (groupe expérimental) non hospitalisés (770) ayant un score de SPC faible ou modérée ont subi un test de D-dimère, dont ceux qui ont un score de SPC élevé -et tous les patients déjà hospitalisés (90) - ont sauté le test de D-dimère et ont subi une échographie des veines proximales de la jambe symptomatique directement. Dans le cas des patients non hospitalisés ayant un faible SPC, les résultats des DD ont été déclarés négatifs si leur taux était inférieur à 1 µg/ml ; et positif si la concentration était supérieure ou égale à 1 µg/ml. Pour les patients non hospitalisés ayant un SPC modéré, les résultats étaient négatifs si la concentration de D-dimère était inférieure à 0,5 µg/ml et positive si la concentration était égale ou supérieure à 0,5 µg/ml [63]. Tous les patients de l'étude ont été suivis pendant 3 mois.

Tableau 13 : L'incidence de la TVP lors des tests initiaux

Variable	Selective Testing, n/N (%)	Uniform Testing, n/N (%)	Absolute Difference (95% CI), percentage points
DVT at initial testing	51/860 (5.9)	56/863 (6.5)	-0.6 (-2.9 to 1.7)
Outpatients	49/770 (6.4)	51/772 (6.6)	-0.2 (-2.7 to 2.3)
Low C-PTP	8/360 (2.2)	8/334 (2.4)	-
Moderate C-PTP	23/310 (7.4)	17/319 (5.3)	-
High C-PTP	18/100 (18.0)	26/119 (21.8)	-
Inpatients	2/90 (2.2)	5/91 (5.5)	-3.2 (-10.2 to 3.1)
Low C-PTP	0/4 (0.0)	1/8 (12.5)	-
Moderate C-PTP	0/28 (0.0)	1/24 (4.2)	-
High C-PTP	2/58 (3.4)	3/59 (5.1)	-

DVT : thrombose veineuse profonde ; Out patients : patients non hospitalisés ; In patients : patients hospitalisés

Figure 16 : Résultats des tests initiaux et finaux

Variable	Selective Testing, n/N (%)	Uniform Testing, n/N (%)	Absolute Difference (95% CI), percentage points
VTE during follow-up*	4/798 (0.5)	4/798 (0.5)	0.0 (-0.8 to 0.8)
Outpatients	4/710 (0.6)	4/712 (0.6)	-
Low C-PTP	0/351 (0.0)	1/320 (0.3)	-0.3 (-1.8 to 0.8)
Moderate C-PTP	2/278 (0.7)	3/301 (1.0)	-
High C-PTP	2/81 (2.5)	0/91 (0.0)	-
Inpatients	0/88 (0.0)	0/86 (0.0)	-
Low C-PTP	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	-
Moderate C-PTP	0/28 (0.0)	0/23 (0.0)	-
High C-PTP	0/56 (0.0)	0/56 (0.0)	-
All patients†	8/849 (0.9)	7/854 (0.8)	-
Lost to follow-up	11 (1.3)	9 (1.0)	-
Initial diagnostic testing			
D-Dimer testing	668/860 (77.7)	859/863 (99.5)	-21.8 (-24.8 to -19.1)
Ultrasonography	438/860 (50.9)	505/863 (58.5)	-7.6 (-12.2 to -2.9)
Ultrasonography in outpatients with a low C-PTP	72/360 (20.0)	137/334 (41.0)	-21.0 (-27.6 to -14.2)
Non-VTE events			
Major bleeding	2/860 (0.2)	1/863 (0.1)	0.1 (-0.5 to 0.7)
Deaths	15/860 (1.7)	15/863 (1.7)	0.0 (-1.3 to 1.3)

C-PTP = clinical pretest probability; VTE = venous thromboembolism.

* Excludes patients lost to follow-up and with deep venous thrombosis on initial testing.

† Includes patients with deep venous thrombosis on initial testing.

La différence entre les deux groupes (témoins et expérimentale) dans le nombre d'ETE V durant le suivi était de 0,0 point de pourcentage (IC, -0,8 à 0.8) chez les patients qui n'ont pas de TVP durant l'examen initial, et de -0,3 point de pourcentage (PP) (IC, -1,8 à 0.8) chez les patients non hospitalisés qui ont un faible SPC (**Tableau 13**). Lors de l'examen initial, la différence entre les deux groupes était de -21,8 PP (IC, -24,8 à -19,1) pour le test de DD effectué, et de -7,6PP (IC, -12,2 à -2,9) pour l'examen à ultrason (**Tableau 13**) [63]. La comparaison entre les groupes a révélé que l'utilisation d'un seuil de DD ajusté en fonction de SPC a permis de diminuer le nombre de tests de DD d'une valeur absolue de 21,8% de patients en moins. Et de 7,6% d'exams radiologiques [63].

Une autre étude prospective récente « Kearon, Clive, et al » (2019) [64] a appliqué la même chose à ses patients (non hospitalisés), ainsi un seuil de 1000 ng/ml est utilisé chez les patients à faible SPC et 500 ng/ml chez ceux qui ont un SPC intermédiaire ; cette stratégie est surnommée « PEGeD » (denotes pulmonary embolism graduated D-dimer).

Un total de 2017 patients sont analysées, d'une période allant de décembre 2015 jusqu'au mai 2018, la moyenne d'âge était de 52 ans (66,2% femelle), 86,9%, 10,8%, 2,3% avait un faible, moyen, et fort SPC respectivement. Les patients étaient inscrits prospectivement dans des centres cliniques universitaires au Canada et ont été suivis pendant 3 mois. Les résultats de

l'étude ont été évalués 90 jours après le test diagnostique initial, par téléphone ou à la clinique. Les résultats lors de la première visite sont résumés dans le **Tableau 14**.

Tableau 14 : Thrombose veineuse lors du diagnostic initiale

Variable	Patients number	VTE	Percentage of Patients (95% CI)
No pulmonary embolism on initial testing and no anticoagulant therapy	1863	1	0.05 (0.01–0.30)
Low or moderate C-PTP and negative D-dimer test	1325	0	0.00 (0.00–0.29)
Low C-PTP and D-dimer <1000 ng/ml	1285	0	0.00 (0.00–0.30)
Low C-PTP and D-dimer <500 ng/ml	970	0	0.00 (0.00–0.39)
Low C-PTP and D-dimer 500–999 ng/ml	315	0	0.00 (0.00–1.20)
Moderate C-PTP and D-dimer <500 ng/ml	40	0	0.00 (0.00–8.76)
Low or moderate C-PTP and positive D-dimer test	511	1	0.20 (0.03–1.10)
Low C-PTP and D-dimer ≥1000 ng/ml	378	1	0.26 (0.05–1.50)
Moderate C-PTP and D-dimer ≥500 ng/ml	133	0	0.00 (0.00–8.76)
High C-PTP	27	0	0.00 (0.00–12.5)
Pulmonary embolism on initial testing and anticoagulant therapy	147	1	0.68 (0.12–3.75)
Low C-PTP	87	1	1.15 (0.20–6.23)
Moderate C-PTP	42	0	0.00 (0.00–8.38)
High C-PTP	18	0	0.00 (0.00–18.6)
Pulmonary embolism on initial testing and no anticoagulant therapy†	2	0	
No pulmonary embolism on initial testing and anticoagulant therapy†	5	0	

* VTE includes proximal DVT and segmental or more proximal pulmonary embolism (no isolated distal DVT or subsegmental episodes of pulmonary embolism occurred during follow-up).

† For details on patients who did not receive anticoagulant therapy despite the presence of pulmonary embolism or who received anticoagulant therapy despite the absence of pulmonary embolism, see Table S5.

Première analyse (initial) : chez les 1970 patients qui ont un faible ou moyen SPC, 1325 (67,3%) avaient un test de DD négative, et aucune personne n'a eu un ETEV durant les 3 mois de suivi (IC : 95%, 0,00-0,29%) (**Tableau 14**)

Deuxième analyse (durant le suivi) : chez les 1863 patients (92,4% de la population totale) qui avaient un diagnostic négatif d'EP, 1 patient (0,05%, IC 95%, 0,01 à 0,30) a subi une thrombose veineuse. Chez les 1285 patients (63,7%) qui avait un faible SPC, un DD négatif, et non pas reçu un traitement anticoagulant, personne (IC 95% ; 0,00 à 0,30%) n'a eu une thrombose.

L'utilisation de la stratégie PEGeD a permis d'utiliser l'examen radiologique chez 34,3% des patients, tandis que, avec l'utilisation de la stratégie standard, le pourcentage a augmenté à 51,9% (différence de -17,6 PP, IC 95%, -19,2 à -15,9). Pour le SPC modéré, le test des DD a

été utilisé chez 97,7% et 86,9% des patients pour la stratégie PEGeD et standard respectivement. (Tableau 15).

L'avantage de cette stratégie découlait par l'exclusion de l'embolie pulmonaire avec des taux de DD de 500 à 999 ng par millilitre chez les patients ayant un faible SPC, car seulement 10,8 % des patients avaient un SPC modéré et seulement 18,3 % d'entre eux avaient un niveau de d-dimère de moins de 500 ng par millilitre. Les mêmes résultats ont été obtenus en comparaison avec la stratégie « Âge ajusté » ou celle de « YEARS » [64].

Tableau 15 : Nombre de tests de DD et de l'imagerie radiologique avec les différentes stratégies de diagnostic

Diagnostic Strategy	Low C-PTP (N=1752)		Moderate C-PTP (N=218)		High C-PTP (N=47)		All Patients (N=2017)	
	D-Dimer Test	Chest Imaging†	D-Dimer Test	Chest Imaging†	D-Dimer Test	Chest Imaging†	D-Dimer Test	Chest Imaging†
PEGeD	1752	467	218	178	0	47	1970	692
Standard‡	1752	782	0	218	0	47	1752	1047
Difference: PEGeD – standard	0	-315	218	-40	—	0	218	-355
Age-adjusted§	1752	654	218	164	0	47	1970	865
Difference: PEGeD – age-adjusted	0	187	0	14	—	0	0	-173
YEARS¶	1752	520	218	176	47	37	2017	733
Difference: PEGeD – YEARS	0	-53	0	2	-47	10	-47	-41

* PEGeD denotes Pulmonary Embolism Graduated D-Dimer.

† Chest imaging was usually CT pulmonary angiography.

‡ With the standard strategy, pulmonary embolism is considered to be ruled out by a D-dimer level of less than 500 ng per milliliter in patients with a low C-PTP. All other patients undergo chest imaging.

§ With the age-adjusted strategy, pulmonary embolism is considered to be ruled out in patients with a low or moderate C-PTP who are 50 years of age or younger and have a D-dimer level of less than 500 ng per milliliter or who are older than 50 years of age and have a D-dimer level (in nanograms per milliliter) that is less than 10 times the patient's age.

¶ With the YEARS strategy, pulmonary embolism is considered to be ruled out in patients with zero YEARS criteria (i.e., none of the following: clinical signs of DVT; hemoptysis; or pulmonary embolism considered to be the most likely diagnosis) and a D-dimer level of less than 1000 ng per milliliter and in those with one or more YEARS criteria and a D-dimer level of less than 500 ng per milliliter. The D-dimer results in 13 patients with a high C-PTP who did not have D-dimer measured were extrapolated from the D-dimer results in the 34 patients with a high C-PTP who had D-dimer measured.

PEGeD : C'est la stratégie qu'on veut tester : seuil de 1000 µg/ml pour faible SPC et 500 µg/ml pour SPC modérée

3.4 Entre l'âge ajusté et le test de probabilité clinique pour le diagnostic de TVP

L'utilisation d'un seuil de D-dimère ajustée selon l'âge ou selon la probabilité clinique augmente considérablement son utilité diagnostique par rapport au seuil standard de 500 µg/ml, mais laquelle de ses deux stratégies est plus performante ?

Une étude a fait une méta-analyse pour savoir si l'une de ses deux stratégies est favorable par rapport à l'autre[65]; en comparons leur sensibilité, spécificité, et leur VPN. Quatre études ont été admises pour cette analyse, avec un total de 2554 patients dont 12%

avaient une prévalence d'une TVP ($p < 0.001$), la moyenne d'âge été de 59 ans, dont 64% été de sexe

féminin, 44% avaient un faible SPC et 56% avait un SPC modérée, la base de données a regroupé la sensibilité, spécificité, la valeur prédictive négative et l'utilité (la proportion des patients ayant un test DD négatif) de chacune des stratégies mentionnées (**Tableau 16**) [65].

Tableau 16 : données caractéristiques des patients à faible ou moyen SPC

Characteristic	Study (first author)				Total (n = 2554)
	Schutgens (n = 517)	Toll (n = 443)	Elf (n = 274)	Linkins (n = 1320)	
Age: mean (SD)	58 (17)	59 (17)	58 (17)	60 (16)	59 (17)
Sex: n (%)					
Male	185 (36)	165 (37)	105 (38)	472 (36)	927 (36)
Female	332 (64)	278 (63)	169 (62)	848 (64)	1627 (64)
Active cancer: n (%)	28 (5)	14 (3)	4 (1)	62 (5)	108 (4)
Bedridden: n (%)	24 (5)	21 (5)	5 (2)	94 (7)	144 (6)
Paresis: n (%)	5 (1)	31 (7)	8 (3)	34 (3)	78 (3)
Calf swelling: n (%)	111 (21)	97 (22)	51 (19)	137 (10)	396 (16)
Leg swelling: n (%)	47 (9)	109 (25)	17 (6)	84 (6)	257 (10)
Tenderness: n (%)	284 (55)	277 (62)	125 (46)	580 (44)	1266 (50)
Pitting edema: n (%)	181 (35)	193 (44)	59 (22)	293 (22)	726 (28)
Dilated vein: n (%)	37 (7)	50 (11)	25 (9)	50 (4)	162 (6)
Alternative diagnosis: n (%)	196 (38)	232 (52)	114 (42)	547 (41)	1089 (43)
Low CPTP: n (%)	195 (38)	95 (21)	151 (55)	693 (53)	1134 (44)
Prevalence of DVT: (%)	15	9	4	2	5
Moderate CPTP: n (%)	322 (62)	348 (79)	123 (45)	627 (48)	1420 (56)
Prevalence of DVT: (%)	41	11	15	7	16
Prevalence of DVT ^a : n (%)	162 (31)	48 (11)	25 (9)	61 (5)	296 (12)
D-dimer assay	Tinaquant	VIDAS/ Tinaquant	Auto dimer	Triage	-
Country	Netherlands	Netherlands	Sweden	Canada	-
Care setting	Secondary	Primary	Secondary	Secondary	-

^aDoes not include patients with a high CPTP. The overall prevalence of DVT in all patients in each study was: Schutgens 39%, Toll 16%, Elf 16% and Linkins 7%. Abbreviations: CPTP, clinical pre-test probability; DVT, deep vein thrombosis; SD, standard deviation.

Tableau 17 : Comparaison entre les deux stratégies

Diagnostic indices	CPTP-adjusted estimate (95% CI)	Age-adjusted estimate (95% CI)	Difference (95% CI) CPTP - age
Sensitivity	98.7 (97.3, 99.9)	98.0 (96.3, 99.5)	0.7 (-1.5, 2.8)
Specificity	57.3 (49.3, 65.2)	54.7 (48.3, 61.2)	2.6 (-7.7, 12.8)
NPV	99.8 (99.6, 100.0)	99.7 (99.4, 100.0)	0.0 (-0.1, 0.1)
Utility	49.4 (36.1, 62.6)	47.4 (35.3, 59.3)	1.9 (-0.1, 3.9)

Note: Utility = proportion of patients who have a negative D-dimer.
Abbreviations: CI, confidence interval; CPTP, clinical pre-test probability; NPV, negative predictive value; SD, standard deviation.

NPV : valeur prédictive négative ; CI : intervalle de confiance ; CPTP : test de probabilité clinique

En termes de sensibilité : La sensibilité des deux stratégies était élevée (> 96 %) dans chaque étude (**Tableau 17**). La différence entre la sensibilité de la stratégie âgée ajustée (98,0 %) et la stratégie du SPC (98,7 %) était de 0,7 % (IC à 95 % de 1,5 à 2,8 ; I2 = 0 % ; intervalle de prédiction [IP] à 95 % de 3,0 à 5,0;).

En termes de spécificité : La spécificité était légèrement plus élevée avec SPC par rapport à celle de l'âge ajusté dans chaque étude, la différence de spécificité entre l'âge ajusté (54,7 %) et celle du SPC (57,3 %) était de 2,6 % (IC à 95 % de 7,7 à 12 ; I2 = 60 % ; IP à 95 % de 7,0 à 12,0). Sauf pour celle de Toll (**Tableau 17**). Cela semblait dû à l'hétérogénéité de la répartition des patients entre les sous-groupes du SPC faibles ou modérés ; 21 % des patients faisaient partie du sous-groupe du SPC faible dans l'étude Toll.

La valeur prédictive négative : Le VPN des deux stratégies était élevé et semblable dans chaque étude (**Tableau 17**). Les deux stratégies comportaient des VPN élevés (>99,5 %) avec une différence de 0 (IC à 95 % de 0,1 à 0,1 ; I2 = 74 % ; IP à 95 % de 1,0 à 1,0).

En termes de l'utilité : l'utilité des deux stratégies a varié entre 40 % à 63 % pour le SPC et de 38 % à 60 % pour l'âge ajusté, la stratégie du SPC étant légèrement plus élevée par l'étude de Toll. La stratégie de SPC (49,4 %) a une utilité mise en commun légèrement supérieur par rapport à celle de l'âge ajusté (47,4 %), avec une différence de 1,9 % (IC à 95 % de 0,1 à 3,9 ; I2 = 57 % ; IP à 95 % de 6,0 à 10,0). (**Tableau 17**) [65].

L'étude a tiré le résultat que les deux stratégies avaient des taux de sensibilité et spécificité globalement similaire, et n'a pas mis en faveur une stratégie sur une autre [65].

3.5 Seuil des DD selon l'âge et SPC

« Gomez et al. »[66] ont fait une étude cas-témoin chez les patients qui se présentaient en urgence soupçonnant d'avoir une thrombose veineuse profonde primaire. Elle s'est déroulée entre novembre 2015 et mai 2016, un total de 138 patients on était recrutait, dont la moyenne d'âge était de 71,6 ans. Les données démographiques, le score de Wells, le taux des D-dimères et les résultats échographiques ont été recueillis[66]. Chez les patients a SPC faible et intermédiaire, ils ont déterminé la spécificité et la sensibilité (taux de faux négatifs) pour les valeurs seuils de DD suivantes : âge x 10 µg/L, âge x 15 µg/L, âge x 20 µg/L, âge x 25 µg/L et âge x 30 µg/L (sans préciser le seuil de l'âge).

En appliquant la valeur seuil conventionnelle de 500 µg/l chez les patients ayant un faible et moyen SPC, la spécificité était de 25 % avec une sensibilité de 100 %. Par contre, en utilisant les nouveaux seuils cités ci-dessus, chez les patients à faible SPC, la valeur seuil maximale sans diminution de la sensibilité a été obtenue en appliquant âge x 25 µg/L (spécificité de 76,1 %) sans faux négatifs (**Figure 17**), car, lorsque la valeur seuil a été augmentée âge x 30 µg/L, la valeur prédictive négative (VPN) a diminué à 98,7 %. Chez les patients a SPC intermédiaire, la valeur seuil la plus élevée sans faux négatifs était d'Âge x 10 µg/L (spécificité de 50 %), en établissant la valeur seuil à 15 µg/L, le VPN a baissé à 92,3 % (**Figure 18**).

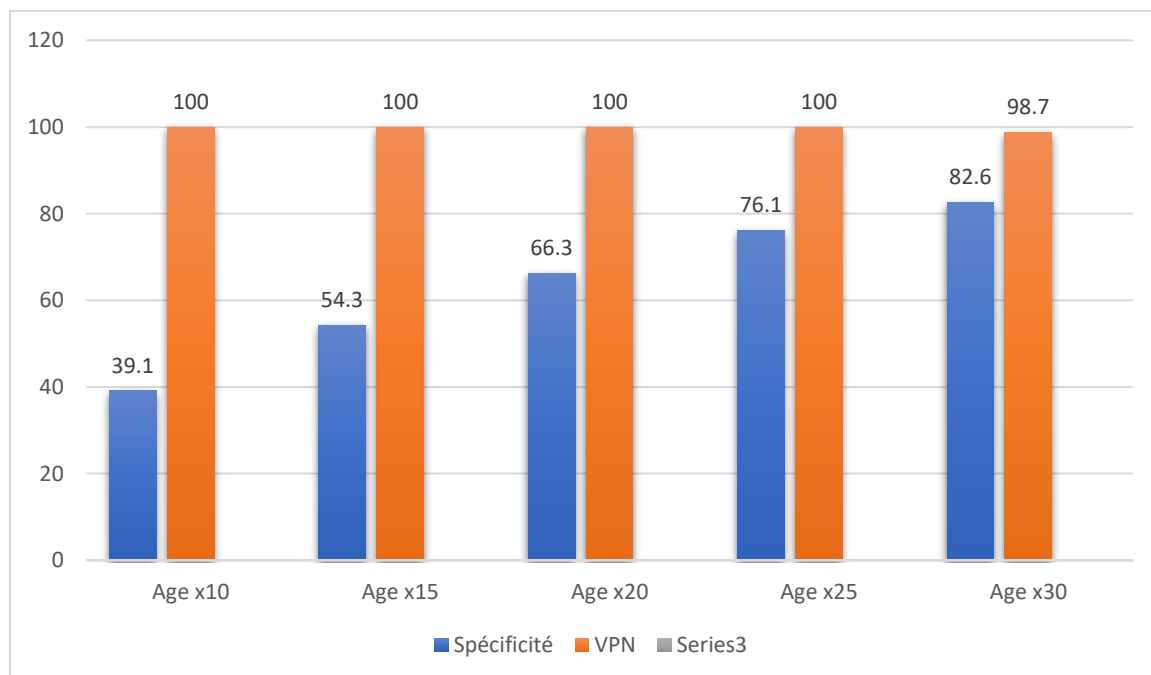


Figure 17 : Simulation de seuils des DD chez les patients à faible SPC.

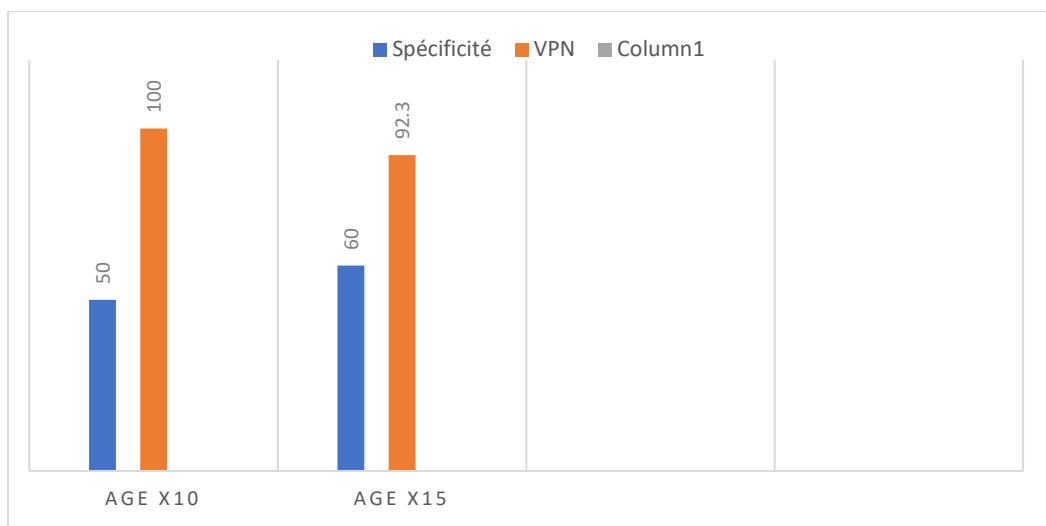


Figure 18 : Simulation des seuils des DD chez les patients à SPC intermédiaire

Les chercheurs ont remarqué que dans cette population étudiée, en utilisant la valeur seuil de DD conventionnelle, seulement 28 cas (20,3 %) ont pu être écartés pour la TVP. Sur ces 28 patients, 22 avaient un faible score de Wells. Ainsi, dans cette cohorte, en appliquant la valeur seuil Âge x25 µg/l, 70 patients (76,1%) ont pu être exclus en toute sécurité (VPN 100%). Chez les patients présentant un SPC intermédiaire, compte tenu d'un résultat positif de DD à partir de l'âge x 10 µg/L, ils ont pu exclure le diagnostic de TVP chez 10 patients au lieu des 6 seulement s'il utilisait le seuil de DD conventionnelle. Le tableau suivant montre les différentes sensibilités et spécificités dans chaque cas (seuil de DD conventionnelle et celui ajusté en fonction de l'âge) :

Tableau 18 : La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives indiquées pour les différents taux de DD ajustés selon l'âge en fonction de SPC de Wells

	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	VPP	VPN
Seuil de 500 µg/l chez les patients à faible SPC	100% (51-100)	23,9% (17,6-33,6)	5,4% (2.1-13.1)	100% (85.1-100)
Âge x25µg/l chez les patients à faible SPC	100% (51-100)	76,1% (66,4-83,6)	15,4% (6.1-33.5)	100% (94.8-100)
500µg/l chez les patients à SPC intermédiaire	100 % (70.1-100)	30% (14,5-51,9)	39,1% (22,2-59,2)	100% (61-100)
Âge x10µg/l chez les patients à SPC intermédiaire	100 % (70.1-100)	50% (29,9-70,1)	47,4% (27,3-68,3)	100% (72.2-100)

Selon ces résultats, le seuil proposé des DD ajustée en fonction de l'âge x10 µg/L est toujours valide chez les patients à SPC intermédiaire, tandis que chez les patients ayant un SPC faible,

la valeur seuil peut être portée à l'âge x 25 µg/L afin d'améliorer la spécificité du dosage sans compromettre l'innocuité des résultats.

3.6 D-dimères et COVID-19

3.6.1 Définition :

Vers la fin du mois de décembre 2019, une pneumonie atypique a été apparue à Wuhan dans la province de Hubei -Chine- d'étiologie inconnue. Le 7 janvier 2020 L'OMS a déclaré l'apparition d'un nouveau virus à ARN simple brin de la famille des Coronaviridae et lui a attribué le nom de SARS-COV-2 à raison du syndrome respiratoire aiguë sévère qui cause[67]. Responsable de la maladie COVID-19 (contraction de coronavirus disease-2019) qui a touché plus de 163 millions d'infections dont + 3 millions de morts[68] le SARS-COV-2 est considéré comme un problème de santé mondiale sans précédent. Ce dernier pénètre les cellules par endocytose, en reliant son enveloppe glycoprotéique avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2, un récepteur qui se trouve au niveau des voies respiratoires supérieures, poumons, cœur et tractus gastro-intestinal ainsi que les vaisseaux sanguins, mettant en jeu ainsi un tableau clinique non typique ; l'infection par le SARS-COV-2 présente diverses manifestations cliniques, allant d'un sujet asymptomatique ou d'un simple état grippal jusqu'à une pneumonie grave qui évolue rapidement vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë, et par la suite une défaillance de multiples organes[69].

3.6.2 COVID-19 et la maladie thromboembolique :

3.6.2.1.1 Épidémiologie :

Les premières études descriptives émergentes du foyer de l'épidémie en Chine ont suggéré la présence d'anomalies des paramètres de l'hémostase au cours du COVID-19, consistant principalement en une augmentation des D-dimères[70][71]. Ainsi, une corrélation étroite a été faite entre l'incidence des événements thromboemboliques veineux et COVID-19. Dans une étude analysant une cohorte de 1240 patients consécutifs hospitalisés en dehors des services de réanimation pour des formes modérées de COVID-19, les auteurs ont observé une incidence d'embolie pulmonaire confirmée à l'angioscanner de 8,3% [72]. Une proportion importante des patients (71,4%) bénéficiait avant la découverte de l'embolie pulmonaire d'une anticoagulation préventive (63,0% à dose standard et 8,4% à dose renforcée).

Dans une autre étude visant à évaluer la significativité des anticoagulants oraux au cours du COVID-19, des auteurs ont inclus prospectivement 785 patients hospitalisés en service de médecine interne d'un centre tertiaire espagnol pour une forme modérée de COVID-19 et ont

retrouvé une incidence d'ETEV de 3,0% [73], aucune indication sur le traitement anticoagulant suivi par ces patients n'était disponible. Une autre étude italienne, un ETEV a été noté chez 3,8% des 327 patients hospitalisés en service de médecine sachant que 83,8% de cette population avaient une anticoagulation au moins à dose préventive[74] . Enfin, l'analyse de 289 patients consécutifs hospitalisés dans les services de médecine du centre tertiaire d'un des premiers groupes français a retrouvé une incidence d'ETEV de 17,0% alors même que 89,3% de la population globale de l'étude avait une anticoagulation au moins préventive [74].

En outre, il semble que les ETEV pourraient en partie survenir de manière asymptomatique au cours du COVID-19, dans la mesure où les études utilisant un screening systématique ont retrouvé des incidences d'ETEV allant jusqu'à près de 50% des patients hospitalisés avec des formes modérées [75][76].

Ainsi, chez les patients hospitalisés pour des formes modérées de COVID-19 qui ne nécessitent pas une Réanimation, les ETEV sont fréquents, en grande partie asymptomatiques et semblent pouvoir survenir même chez les patients bénéficiant d'une anticoagulation préventive. Les ETEV surviennent plus fréquemment encore dans les formes sévères de COVID-19. « Helms et al. »[77] ont observé une incidence de complications thromboemboliques de 18,0% dans une population de 150 patients hospitalisés en Réanimation (16,7% des patients avaient une embolie pulmonaire et 2,0% avaient une thrombose veineuse profonde)[77]. Une notion intéressante informe que les patients atteints de SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë) secondaire au COVID-19 avaient une incidence d'ETEV significativement plus élevée que des patients souffrant de SDRA sans COVID-19 (11,7% vs 2,1% respectivement). Dans une autre étude, « Klok et al. »[78] ont retrouvé 40,0% d'ETEV parmi 184 patients hospitalisés en Réanimation [78]. Enfin, dans une étude chinoise, un screening systématique par échographie doppler veineuse des membres inférieurs de 48 patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19 a permis d'objectiver une incidence de survenue d'une thrombose veineuse profonde chez 85,4% des patients [79]. Ainsi, les patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19, en service de réanimation, présentent des ETEV très fréquemment, potentialisant la sévérité de l'atteinte respiratoire. Les graphes ci-dessous montrent l'incidence des ETEV élaborer par les différentes études citées auparavant.

Thromboembolic events	Intensive care unit			General ward			Total		
	n	% of closed cases (n = 48)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 314)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 362)	% of imaging tests performed
At least one thromboembolic event	8	16.7% (95%CI 8.7%–29.6%)	–	20	6.4% (95%CI 4.2%–9.6%)	–	28	7.7% (95%CI 5.4%–11.0%)	–
VTE	4	8.3%	22%	12	3.8%	46%	16	4.4%	36%
PE (±DVT)	2	4.2%	25%	8	2.5%	36%	10	2.8%	33%
Isolated pDVT	1	2.1%	7%	3	1.0%	44%	4	1.1%	21%
Isolated dDVT	0	–	–	1	0.3%	13%	1	0.3%	13%
Catheter-related DVT	1	2.1%	50%	0	–	–	1	0.3%	50%
Ischemic stroke	3	6.3%	–	6	1.9%	–	9	2.5%	–
ACS/MI	1	2.1%	–	3	1.0%	–	4	1.1%	–

ACS, acute coronary syndrome; DVT, deep vein thrombosis; MI, myocardial infarction; pDVT, proximal deep vein thrombosis; dDVT, distal DVT; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

Figure 19 : thrombose artérielle et veineuse chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 [74]

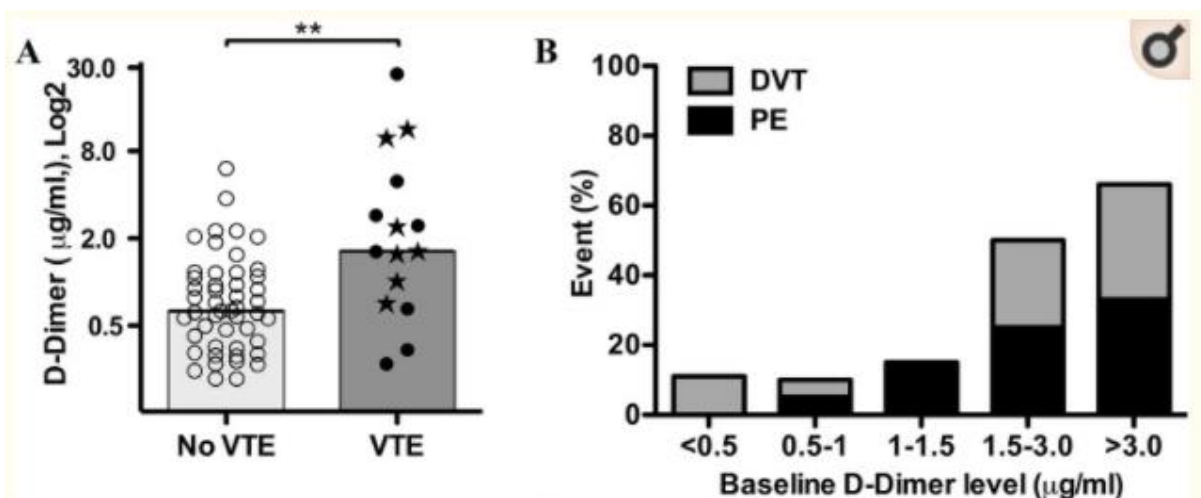


Figure 20 : incidence des ETEV [76]

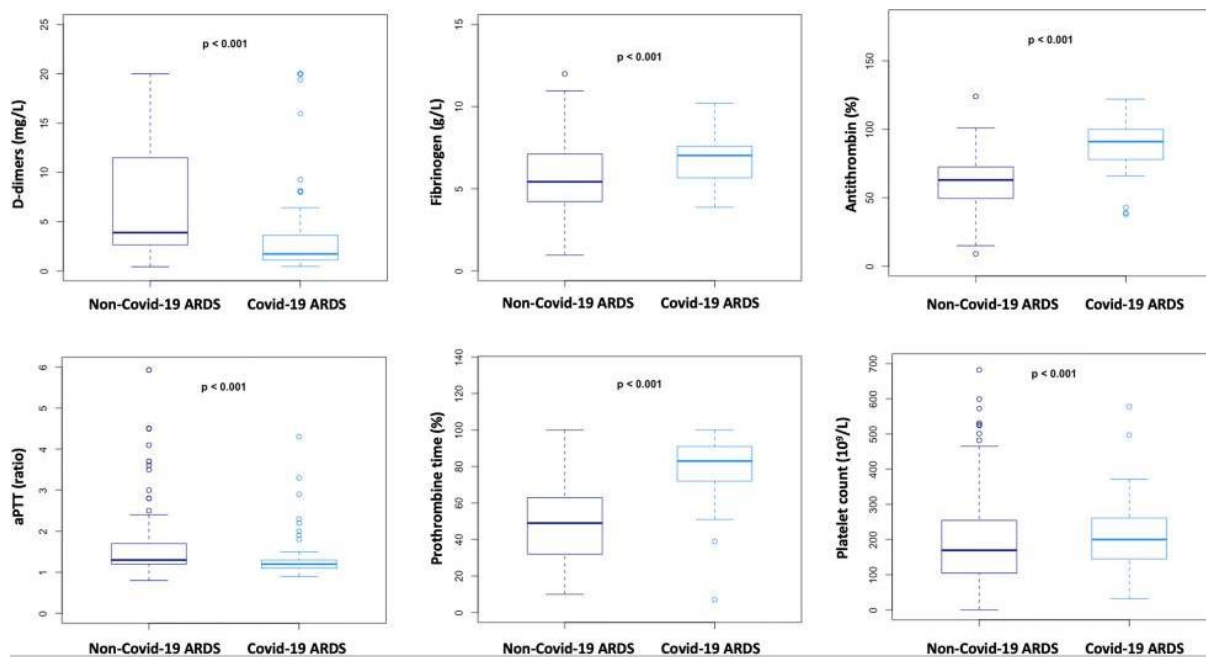


Figure 21 : paramètres de coagulation chez les patients atteints de SDRA et ceux qui n'ont pas [77]

3.6.2.1.2 Physiopathologie

Le mécanisme par lequel l'infection à SARS-CoV-2 induit une hypercoagulabilité n'est pas encore connu avec précision. L'inflammation est souvent marquée dans l'infection COVID, notamment dans les formes sévères, conduisant à l'élévation de plusieurs marqueurs biologiques (D-dimères, fibrinogène, CRP...). Cela a permis les chercheurs d'expliquer la corrélation étroite qui existe entre les ETEV et COVID-19.

Une maladie de l'endothélium : L'endothélium constitue l'interface entre le sang et les tissus. Il assure le maintien de l'homéostasie vasculaire avec en particulier des propriétés antiagrégants et anticoagulantes visant à empêcher la formation de thrombose dans la circulation sanguine[80]. Au cours du COVID-19, l'endothélium est parmi les cibles directes et indirectes du SARS-CoV-2 ; il possède la capacité de pénétrer à l'intérieur de ses cellules hôtes via l'interaction entre sa glycoprotéine transmembranaire, appelée protéine S, et son récepteur fonctionnel, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA2), cette dernière est une métalloprotéinase homologue à l'enzyme de conversion qui est fortement exprimée dans les poumons, le cœur, et sur les cellules endothéliales [80]; par conséquent, le SARS-CoV-2 induit une intense réaction inflammatoire dans ces sites de liaison provoquant ainsi une endothéliite[81].

Anomalies de l'hémostase : Des anomalies de l'hémostase au cours du COVID-19 ont rapidement été remarquées chez les malades dès les premiers cas en Chine. « Varga et al. » ont publié une étude intéressante [82] qui montre que l'atteinte de l'endothélium par des particules virales engendra une dégénération cellulaire et puis une nécrose. Dans le cas du COVID-19, ce phénomène commence par les poumons en premier lieu, mais peut atteindre le réseau vasculaire de plusieurs autres organes [83]. En réponse à cette atteinte, l'activation des plaquettes est systémique, afin de garder l'homéostasie vasculaire, leur adhésion et agrégation à la matrice subendothéliale est accompagnée par une production aigüe du facteur V de Will brand, diminution du taux de l'oxyde nitrique, prostaglandines E2, ainsi que les prostacyclines [84]. « Zhang et coll. »[85] ont fourni des preuves convaincantes sur la relation directe entre les plaquettes et le SARS-CoV-2, selon l'étude, les plaquettes humaines expriment à la fois l'ECA2 et la protéase serine transmembranaire-2 à leur surface, deux protéines importantes que le virus utilise afin de se lier sur leurs parois, déclenchant ainsi la libération de facteurs de coagulation, de médiateurs inflammatoires et génération d'agrégats leucocytes-plaquettes[85]. Enfin, l'expression monocyttaire du facteur tissulaire, qui est à l'origine de la cascade de coagulation sanguine, s'est avérée trop exprimée chez les patients très atteints par COVID-19[67]. « Zaid et al. » ont pu montrer que le SARS-CoV-2 pouvait se lier à la surface des plaquettes, que la teneur en plaquettes du facteur plaquettaire 4 (PF4) et de la sérotonine était considérablement réduite chez les patients atteints de la COVID-19, en particulier chez ceux qui ont été gravement malade, et que la concentration relative de ces deux molécules était par conséquent plus élevée dans le plasma de ces patients[86]. En revanche, l'agrégation et l'adhérence plaquettaires ont également été plus importantes chez cette catégorie de patients, confirmant ainsi que les plaquettes sont beaucoup plus prédisposées à la coagulation dans ces conditions. En revanche, il a été démontré que l'expression de récepteur actif du fibrinogène à la surface des plaquettes a été réduite de plus de 50 % chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, tandis qu'un vaste éventail de cytokines, de chimiokines, de facteurs de croissance et même de facteurs procoagulants (en particulier le fibrinogène et la VWF) sont libérés en grandes quantités après avoir stimulé les plaquettes recueillies chez des patients atteints de la COVID-19[87].

La lésion endothéliale semble être le principal facteur de l'activation de la coagulation sanguine lors du COVID-19. L'atteinte de l'endothélium, décrite précédemment, est probablement associée à une libération constante du facteur tissulaire (FT), à la fois dans le circuit pulmonaire, ainsi que dans les vaisseaux sanguins d'autres organes et tissus, ce qui contribuerait donc à activer l'hémostase secondaire. L'exposition et la libération importantes

de FT peuvent également se produire à partir des cellules de la lignée des macrophages/monocytes et dans les microvésicules directement excrétées par ces cellules, qui peuvent être fortement activées lors d'une infection virale[83].

Il faut savoir aussi que, lors d'une réaction inflammatoire aigüe, l'activation des monocytes/macrophages va de parallèle, créant ainsi un milieu pro-inflammatoire (communément appelée par l'orage cytokinique) qui contient des taux trop élevés d'interleukines (IL-6, IL-8, IL-12,) et d'autres protéines de l'inflammation (transforming growth factor-B, interferon gamma, CCL2, CXCL9, CXCL10...).qui est un tableau clinique typique chez les formes sévères du COVID-19[83].

En outre, la fibrinolyse est dérégulée aussi au cours du COVID-19. Le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur de plasminogène-1) --le principal inhibiteur de la voie fibrinolytique-- est en grande partie contenu dans les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les plaquettes circulantes[88]. Il est donc raisonnable de suspecter que l'atteinte des cellules endothéliales qui se développent au stade avancé du COVID-19 serait associée à une augmentation de la libération du PAI-1 par les cellules endothéliales d'une part et par les plaquettes activées d'une autre part[88]. Cette théorie est prouvée être juste vu que les concentrations de PAI-1 ont été signalées comme étant élevées chez les patients gravement atteints par COVID-19[88].

L'immobilisation prolongée due à l'hospitalisation, l'obésité, les maladies chroniques et bien évidemment l'historique du patient lui-même contribue tous dans la genèse des thromboses chez les malades COVID-19 ; on peut dire donc avec certitude que sa physiopathologie est plurifactorielle et davantage études sont nécessaires pour bien déterminer son étiologie.

3.6.2.1.3 COVID-19 et D-dimères :

Avec l'émergence du SARS-COV-2, de nombreuses études[89][90] ont mis en évidence une corrélation étroite entre COVID-19 et D-dimères, en fait, un taux très élevé de DD (supérieur à 2000 ng/ml) a été identifié comme étant un facteur prédictif de mortalité [91].

Une étude a analysé 279 patients atteints de COVID-19 dans la province de Hubei, Chine ; pour démontrer la corrélation qui existe entre les D-dimères et COVID-19[92]. Les participants ont été divisés en trois groupes selon leur état clinique (faiblement, moyennement, gravement atteints), après 10 jours de leur administration des analyses biologiques ont tiré les résultats de la **Figure 22**, on note que le taux de DD est positivement corrélé avec le pronostic des patients COVID-19.

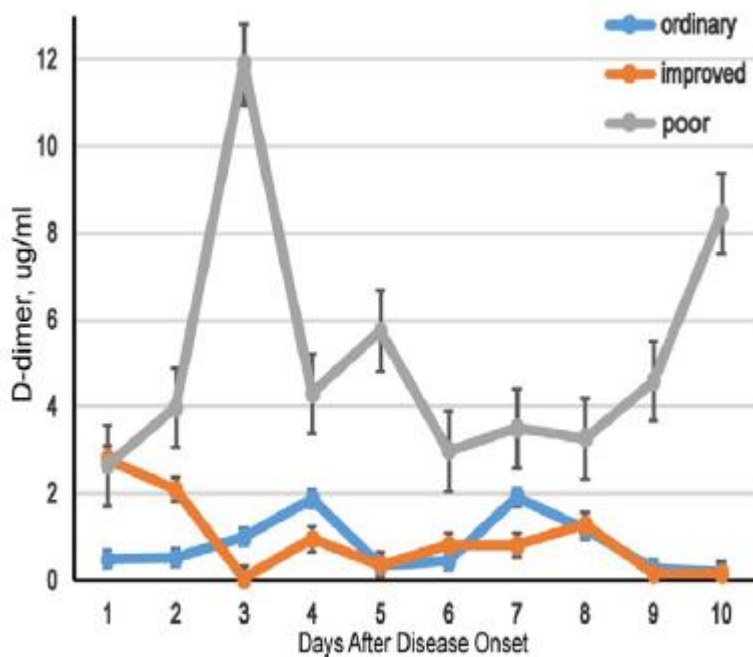


Figure 22 : développement du taux des DD en fonction des jours

Une autre étude rétrospective française a été publiée en mai.2020 [76] à valider le même point, entre le 25 mars 2020 et 10 avril 2020, 71 patients atteints de COVID et sont hospitalisés dans deux centres français (Hôpital universitaire Nantes, et Château-briant) pour une durée d'au moins 48 heures. Le taux des DD lors l'hospitalisation (disponible chez 65 des 71 patients), était significativement plus élevé chez les patients qui ont développé une thromboembolie veineuse pendant l'hospitalisation (médiane : 1,63 $\mu\text{g/ml}$ par rapport à 0,63 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,0021$) (**fig.23A**). Il n'y avait aucune corrélation entre le niveau de D-dimère et le fibrinogène ($p = 0,62$). La valeur prédictive négative du DD inférieur à 1,0 $\mu\text{g/ml}$ était de 90 % pour la thromboembolie veineuse et de 98 % pour l'embolie pulmonaire (**fig.23B**). La valeur prédictive positive pour la thromboembolie veineuse était de 44 % et de 67 % pour DD $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ et $\geq 3,0$ $\mu\text{g/ml}$, respectivement. La cinétique de niveau D-dimère, disponible chez 8 patients sur 16 qui ont développé une thromboembolie veineuse et 7 sur 55 qui n'ont pas développé une thromboembolie veineuse (13%), est présentée à la **fig. 23C**. Le temps médian entre l'admission et la dernière évaluation du niveau de D-dimère chez ces 15 patients était de 9,0 jours (Champ interquartile, 4,0 à 9,5 jours). La prise en compte du dernier taux de D-dimère disponible avant le diagnostic de thromboembolie veineuse a amélioré la valeur prédictive de ce marqueur : le niveau de D-dimère $< 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ avait une valeur prédictive négative de 95 % et 100 % pour la thromboembolie veineuse et l'embolie pulmonaire, respectivement. Les

valeurs prédictives positives d'un D-dimère de niveau $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ et $\geq 3,0 \mu\text{g/ml}$ pour prédire la thromboembolie veineuse étaient respectivement de 48 % et de 80 % (fig. 23D) [76].

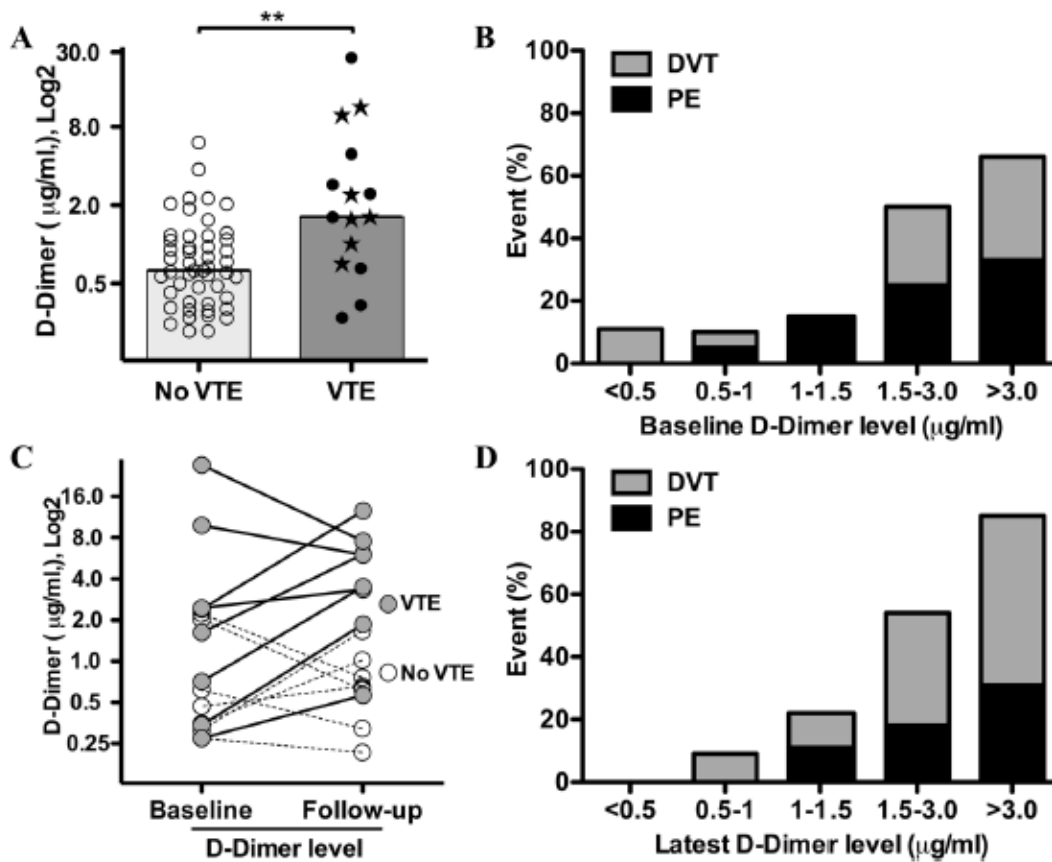


Figure 23.

L'embolie pulmonaire soutient le même argument, « Kwee, Robert M et al. » [93] ont fait une méta-analyse, a deux buts, le premier étant de savoir la fréquence et la localisation de l'EP confirmée par un angioscanner chez les patients COVID-19, et le deuxième, c'est pour avoir une différence moyenne du taux de DD entre les patients avec et sans EP ; pour cela, soixante et onze études ont fait l'objet d'une recherche de la littérature systématique. Cette recherche a été achevée en Mars.2021. Les patients atteints de COVID-19 et l'EP à la fois présentaient des taux de dimère D beaucoup plus élevés que les patients atteints par COVID-19 seulement (une standardisation moyenne de DD regroupées comprises entre 1,096 [IC à 95 %, 0,844 à 1,349] ; $I^2 = 89\%$) (Figure 24). Les valeurs de sensibilité et de spécificité des différents seuils du DD sont présentées dans le **Tableau 19**. Les seuils des DD utilisés pour identifier les patients atteints de PE variaient entre 1000 et 4800 $\mu\text{g/L}$. Une seule étude a

également utilisé des seuils de D-dimères ajustés selon l'âge [93], ce qui donne une sensibilité de 94 % et une spécificité de 35 % [33].

Les références des études mentionner dans le tableau ci-dessus (respectivement) : [94] [93] [95] [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103] [104] [105].

Les taux de DD se sont révélés significativement plus élevés chez les patients atteints d'EP (une moyenne de 1,096), ce qui indique qu'une augmentation des concentrations de DD est non seulement un marqueur de la gravité de la pneumonie, mais indique aussi un risque plus élevé d'EP. Par conséquent, l'évaluation du D-dimère peut aider à décider quels patients atteints de COVID-19 devraient subir une angiographie pulmonaire. Cependant, il n'y a pas de seuil de D-dimère uniformément accepté pour discriminer les patients atteints de la COVID-19 avec et sans EP. Douze études ont utilisé différents niveaux de seuil du DD (variant entre 1000 et 4800 µg/l), ce qui a donné des valeurs de sensibilité et de spécificité variant entre 63 et 100 % et 23 à 84 %, respectivement. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'utilisation de seuils ajustés en fonction de l'âge du D-dimer peut améliorer l'utilité clinique du dépistage du D-dimer chez les patients atteints de COVID-19.

Tableau 19 : Les valeurs de sensibilité et spécificité des seuils des DD utilisés pour le DG de l'EP

Study	D-dimer cutoff level	Sensitivity	Specificity
Alonso-Fernandez et al	2500 µg/L	80%	51%
Cerda et al	2036 µg/L	75%^	69%^
	Age-adjusted cutoff levels	94%^	35%^
Kaminetzky et al	1394 µg/L	95%	71%
Léonard-Lorant et al	2660 µg/L	100%	67%
Loffi et al	2370 µg/L	70%	62%
Mouhat et al	2590 µg/L	83%	84%
Ooi et al	2247 µg/L	72%	74%
Planquette et al	1500 µg/L	76%	65%
Ramadan et al	2000 µg/L	78%*	67%*
	1000 µg/L	63%#	66%#
		94%*	30%*
		89%#	23%#
Taccone et al	3647 µg/L	75%	92%
Ventura-Diaz et al	2903 µg/L	81%	59%
Whyte et al	4800 µg/L	75%	78%

*ED patients

Inpatients

^3 weeks after COVID-19 symptom onset

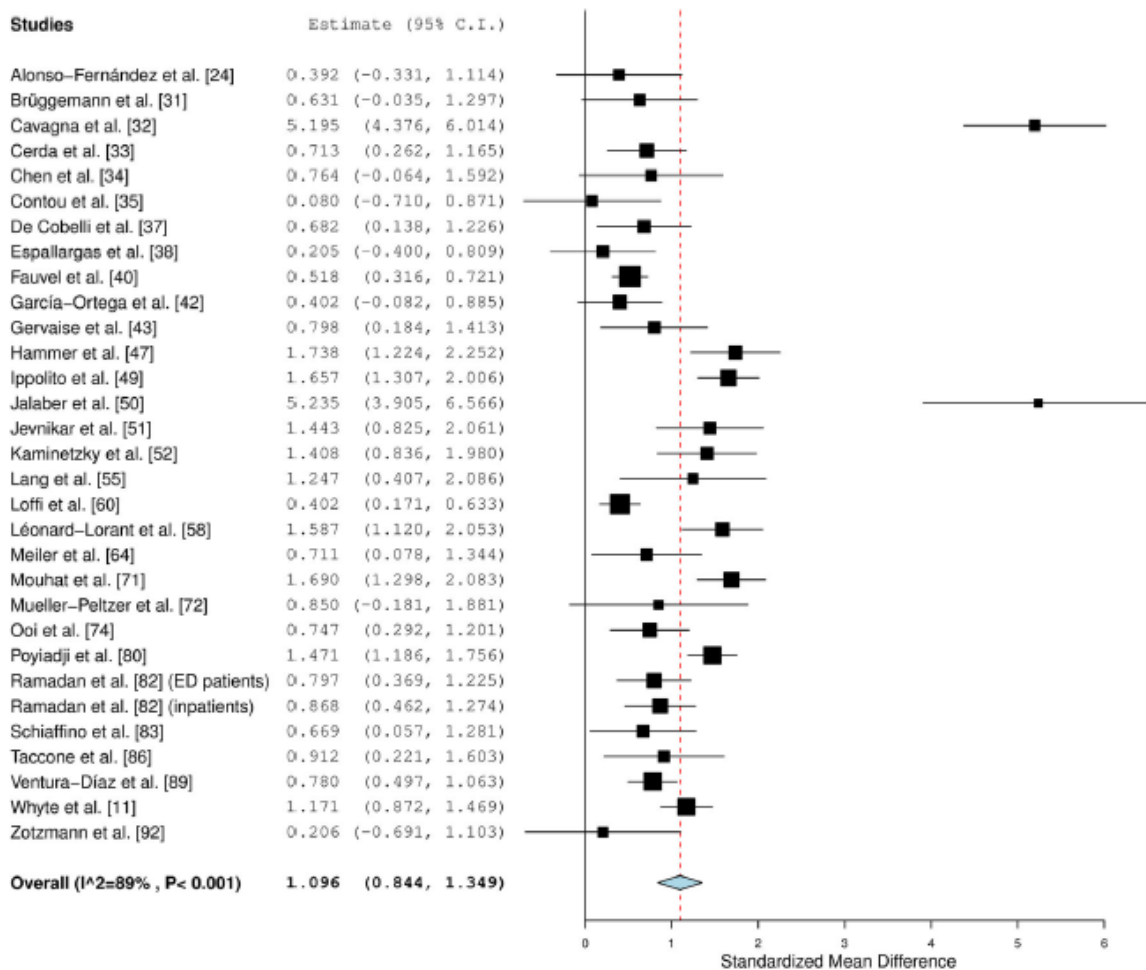


Figure 24 : Association des taux des DD et l'EP chez les patients COVID-19

4 Discussion :

Deux méta-analyses rétrospectives publiées en 2012 [53] et 2017 [52] qui regroupait 12 études faites entre 1999-2017 ont confirmé que l'ajustement du seuil des DD en fonction de l'âge selon la formule $[\hat{\text{Age}} \times 10 \mu\text{g/l}]$ chez les personnes âgées de 50 ans et plus, a permis d'augmenter l'utilité du dosage des DD dans l'exclusion du diagnostic du TVP en toute sécurité. L'étude multicentrique, multinationale « ADJUST PE » (2014) [60] a validé l'utilisation de la formule $[\hat{\text{Age}} \times 10 \mu\text{g/l}]$ chez les personnes âgées de 50 ans et plus, pour définir le seuil des DD dans la démarche diagnostique de l'EP. Ce résultat a été encore confirmé dans une autre étude plus récente (Blondon, Marc et al.) [61].

Alors que, d'autres études [63] [64] ont rattaché le seuil des DD à la probabilité clinique faible ou intermédiaire respectivement 1000 $\mu\text{g/l}$ et 500 $\mu\text{g/l}$, et ce, et pour la TVP et l'EP. Aucune différence significative entre les deux stratégies (ajustement en fonction de l'âge ou en fonction de SPC) n'a été prouvée, vu que ils avaient le même taux de sensibilité et spécificité et la

même valeur prédictive négative, mais on préfère utiliser celle de l'ajustement en fonction de l'âge puisque c'est la stratégie la plus documentée par les chercheurs.

Enfin, pour le COVID-19, on a remarqué une corrélation étroite entre le taux des DD et le pronostic des patients, une étude a signalé qu'un seuil $<1000 \mu\text{g/l}$ a une valeur prédictive négative de 95% et peut être utilisé pour éliminer l'incidence d'une thrombose chez les patients atteints de COVID, de l'autre côté son dosage peut avoir une valeur prédictive positive de 80% d'incidence si le taux de DD est $\geq 3000 \mu\text{g/l}$.

Conclusion

La maladie thromboembolique veineuse, sous ses deux aspects cliniques : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) est une maladie assez fréquente et potentiellement fatale. Vu que son tableau clinique n'est pas spécifique (douleur unilatérale de la jambe, œdème et chaleur pour la TVP ; dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, syncope pour l'EP), les cliniciens ont fait recours à des tests non invasifs, appelés tests de probabilité clinique, pour estimer la prévalence d'une thrombose chez leurs patients ; les plus couramment utilisés sont le test de *Wells* pour la TVP et le test de *Genève* pour l'EP, pour avoir à la fin trois groupes de patients (faible, intermédiaire et fort) divisés selon leur probabilité d'avoir une thrombose.

Les D-dimères (DD) sont le marqueur biologique le plus prononcé lors d'une thrombose, pour cela, il rentre dans la démarche diagnostique d'exclusion de celle-ci : les patients avec un faible ou intermédiaires score de probabilité clinique (SPC) subissent un test de DD, si le résultat était inférieur à 500 µg/l, la TVP ou l'EP est éliminé en toute sécurité, par contre, si le résultat était supérieur à 500 µg/l ou le SPC était fort, un écho doppler/ angiographie pulmonaire (pour la TVP et l'EP respectivement) est indiquée directement.

Des études rétrospectives sur la TVP et même prospectives pour l'EP ont trouvé que l'utilisation de la formule : $[\hat{\text{Age}} \times 10 \mu\text{g/l}]$ chez les personnes âgées de 50 ans et plus, pour définir le seuil de DD, à diminuer le nombre de tests radiologique sans augmentation significative du risque de faux négatifs. D'autres études ont suggéré d'utiliser un seuil de 1000 µg/l pour les patients à faible SPC, et de le garder à 500 µg/l chez ceux qui ont un SPC intermédiaire. En utilisant ses réajustements, on gagne :

Du temps : on élimine plus de patients soupçonner d'avoir une thrombose, car le dosage des DD est simple, rapide, et plus disponible, par rapport aux tests radiologiques

De l'argent : les tests radiologiques coutent beaucoup plus cher à ceux du DD.

Recommandations*

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
D-dimère		
Un test de D-dimère est recommandé chez les patients non hospitalisés ou qui s'est présentés aux urgences, chez ceux qui présentent un SPC faible ou intermédiaire / peu probable, et ce, afin de réduire le nombre de scanner inutiles	I	A
L'utilisation du seuil des DD ajusté en fonction de l'âge (Âge x 10 µg/l chez les patients âgés de 50 ans et plus) peut être considérée comme une alternative au seuil fixe, pour exclure une EP chez les patients à faible ou intermédiaire SPC	IIa	B
L'ajustement du seuil des DD en fonction de la probabilité clinique peut être utilisé comme une alternative au seuil fixe ou âgé ajusté pour exclure une EP	IIa	B
Un test DD n'est pas recommandé chez les patients à forte probabilité clinique, puisqu'un résultat normal n'exclut pas une EP, malgré l'utilisation d'un appareil d'une haute sensibilité.	III	A

a = Classe de recommandation

b = Niveau de preuve

^c = la probabilité clinique selon le modèle YEARS : EP est exclu chez les patients qui ne présentent aucun symptôme et ont un DD <1000 µg/l, ou qui ont un ou plusieurs symptômes avec un DD < 500 µg/l

* Source : 2019 European Society of Cardiology Guidelines [106]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western France. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):657–60.
2. Emmerich J, Aiach M. Facteurs génétiques de risque de thrombose. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002;51(3):129–34.
3. Harrison RJ. *Human Anatomy*. Vol. 1, Bmj. 1965. 504–505 p.
4. Vue d'ensemble du système veineux - Troubles cardiaques et vasculaires - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladies-veineuses/vue-d-ensemble-du-systeme-veineux>
5. *Fonctionnement FJ* (Ed. .-LC humain CNO et son. Corps humain. Jacques Fortin, editor. 2015. 130 p.
6. Masson. E. Les référentiels des collègues -Hématologie. Elsevier. 2018. 233–239 p.
7. Armand-Perroux A, Barrellier MT. La thrombose veineuse : quoi de neuf ? *Reanimation*. 2008;17(8):736–44.
8. Vinet I, Zhedanov A. Pharmacie clinique et thérapeutique 2019 [Internet]. Vol. 44, *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*. 2019. 1–8 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001><http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055><https://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006><https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.04.024><https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127252><http://dx.doi.org>
9. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilie. *Forum Médical Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 2020 Jan 28 [cited 2021 Feb 25]; Available from: <https://doi.emh.ch/fms.2020.08452>
10. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, Risk, and interaction. *Semin Hematol* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2021 Feb 25];34(3):171–87. Available from: <https://europepmc.org/article/med/9241704>
11. Ten Kate MK, Van Der Meer J. Protein S deficiency: A clinical perspective. Vol. 14, *Haemophilia*. 2008. p. 1222–8.
12. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, et al. Protein C deficiency: A database of mutations, 1995 update. *Thromb Haemost* [Internet]. 1995 Jul 9 [cited 2021 Feb 25];73(5):876–89. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1653885>
13. Picard V, Nowak-Göttl U, Biron-Andreani C, Fouassier M, Frere C, Goualt-Heilman M, et al. Molecular bases of antithrombin deficiency: twenty-two novel mutations in the antithrombin gene. *Hum Mutat* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2021 Feb 25];27(6):600–600. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.9425>
14. Emmerich J, Rosendaal Marco Cattaneo FR, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, Arruda V, et al. Combined Effect of Factor V Leiden and Prothrombin 20210A on the Risk of Venous Thromboembolism Pooled Analysis of 8 Case-control Studies Including 2310 Cases and 3204 Controls [Internet]. 2001 [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://hdl.handle.net/1887/1605>

15. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: Findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6519):526.
16. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1371–80.
17. Harrison M. SimpliRed and diagnosis of deep venous thrombosis. *Emerg Med J*. 2001;18(2):120–2.
18. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5–6 SPEC. ISS.):409–14.
19. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326–31.
20. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, 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 [Internet]*. 1991 May 1 [cited 2021 Feb 25];151(5):933–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/615052>
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O’Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. In: *Thrombosis and Haemostasis*. Schattauer GmbH; 2001. p. 452–63.
22. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(6):555–67.
23. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [Internet]. Vol. 122, *Blood*. American Society of Hematology; 2013 [cited 2021 Feb 25]. p. 1712–23. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/122/10/1712/1367602/1712.pdf>
24. Wells P, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20;350(9094):1795–8.
25. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2003 Sep 25 [cited 2021 Mar 1];349(13):1227–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa023153>
26. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Fred G, Mitchell M, Gray L, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost [Internet]*. 1999 Dec 9 [cited 2021 Mar 1];81(4):493–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1614511>
27. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review. Vol. 140, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2004.
28. Qu’est-ce que l’écho-Doppler veineux ? - Société Française de Phlébologie [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.sf-phlebologie.org/qu-est-ce-que-l-echo-doppler-veineux/>
29. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Vol. 129, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 1998. p. 1044–9.
30. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-

- analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2005 Oct 3 [cited 2021 Mar 1];5(1):1–13. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2342-5-6>
31. phlébographie - LAROUSSE [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phlébographie/15332>
 32. Angioscanner : Définition, pourquoi faire un angioscanner ? [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=examen-angioscanner>
 33. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Mar 1;63(3):299–304.
 34. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019;210(11):516–24.
 35. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg*. 2000 Nov 1;32(5):861–9.
 36. MISMETTI P, BAUD J-M, FERRARI E, GALANAUD J-P, GIRARD P, HAY B, et al. Recommandations de bonne pratique: prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. *J Mal Vasc*. 2010;35(3).
 37. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S.
 38. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
 39. Galanaud JP, Blanchet-Deverly A, Pernod G, Quéré I. Prise en charge de l'embolie pulmonaire en 2015. *J Mal Vasc* [Internet]. 2016;41(1):51–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmv.2015.07.003>
 40. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019;211(2):82–7.
 41. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, Curnow JL, Young L, Bennett A, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust*. 2019;210(5):227–35.
 42. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004 Aug [cited 2021 Jun 24];2(8):1247–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15304025/>
 43. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386–9.
 44. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic

- pulmonary embolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Aug 9 [cited 2021 Mar 26];170(15):1383–9. Available from: www.jamaarchivescme.com
45. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411–20.
 46. Obtention PL, Doctorat DU, Pharmacie EN, Jury MDE. *Les D Dimères : Techniques De Dosage*. 2013;
 47. D-Dimer, Quantitative [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. Available from: <https://education.questdiagnostics.com/faq/FAQ149>
 48. Chellak S, Biochimie P De, Chakour M, Ameer MAIT, Tazi I. D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique : à propos de 100 cas . 2018;
 49. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. In: *Thrombosis and Haemostasis*. Schattauer GmbH; 1999. p. 688–94.
 50. Douma RA, Tan M, Schutgens REG, Bates SM, Perrier A, Legnani C, et al. Using an age-dependent D-dimer cutoff value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 May 16];97(10):1507–13. Available from: [/pmc/articles/PMC3487551/](http://pmc/articles/PMC3487551/)
 51. Schutgens REG, Ackermans P, Haas FJLM, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* [Internet]. 2003 Feb 4 [cited 2021 Jul 5];107(4):593–7. Available from: <http://www.circulationaha.org>
 52. Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cutoff in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2017;77(8):568–73. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1390783>
 53. Hamblin AD, Cairns K, Keeling DM. The use of age-dependent D-dimer cutoff values to exclude deep vein thrombosis. Reply to “Using an age-dependent D-dimer cutoff value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded”. *Haematologica* 2012;97(10):1507-13 [Internet]. Vol. 97, *Haematologica*. 2012 [cited 2021 Jun 16]. p. e43–4. Available from: www.icmje.org
 54. Cini M, Legnani C, Frascaro M, Sartori M, Cosmi B, Palareti G. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: A comparative analysis of three different approaches to establish cutoff values for an assay with results expressed in D-dimer units. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Jun 16];36(5):541–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428869/>
 55. Mullier F, Vanpee D, Jamart J, Dubuc E, Bailly N, Douxfils J, et al. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cutoff for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 16];25(4):309–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247319/>
 56. Han C, Zhao Y, Cheng W, Yang J, Yuan J, Zheng Y, et al. The performance of age-adjusted D-dimer cutoff in Chinese outpatients with suspected venous thromboembolism. *Thromb Res* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Jun 16];136(4):739–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254704/>
 57. Broen K, Scholtes B, Vossen R. Predicting the need for further thrombosis diagnostics in suspected DVT is increased by using age adjusted D-dimer values [Internet]. Vol. 145,

- Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2021 Jun 16]. p. 107–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529449/>
58. Kassim NA, Farid TM, Pessar SA, Shawkat SA. Performance Evaluation of Different d -Dimer Cutoffs in Bedridden Hospitalized Elderly Patients. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Jun 16];23(8):998–1004. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029616665165>
 59. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins LA, Bates SM, Kearon C. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Jun 16];14(10):1953–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455175/>
 60. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(11):1117–24.
 61. Blondon M, Gal G Le, Robert-ebadi H, Meyer G, Righini M. Age-adjusted D-dimer cutoff for the diagnosis of pulmonary embolism : A cost-effectiveness analysis. 2020;(January):865–75.
 62. Senior K, Burles K, Wang D, Grigat D, Innes GD, Andruchow JE, et al. Age-adjusted D-dimer thresholds in the investigation of suspected pulmonary embolism : A retrospective evaluation in patients ages 50 and older using administrative data. 2018;0(0):1–7.
 63. Linkins LA, Bates SM, Lang E, Kahn SR, Douketis JD, Julian J, et al. Selective d-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(2):93–100.
 64. Schulman S, Ph D, Afilalo M, Hirsch A, Spencer FA, Sharma S, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with D-Dimer Adjusted to clinical probability. *New Engl J Med*. 2019;10.
 65. Parpia S, Takach Lapner S, Schutgens R, Elf J, Geersing GJ, Kearon C. Clinical pre-test probability adjusted versus age-adjusted D-dimer interpretation strategy for DVT diagnosis: A diagnostic individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(3):669–75.
 66. Gómez-Jabalera E, Bellmunt Montoya S, Fuentes-Camps E, Escudero Rodríguez JR. Age-adjusted D-dimer for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2018;33(7):458–63.
 67. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 May 16];136(11):1330–41. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/11/1330/1757290/bloodbld2020007252.pdf>
 68. COVID Live Update: 163,810,883 Cases and 3,395,232 Deaths from the Coronavirus - Worldometer [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
 69. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
 70. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 May 18];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>

71. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
72. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 May 18];41(32):3058–68. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/32/3058/5870571>
73. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM, Alonso-Muñoz J, del Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism [Internet]. Vol. 192, *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 May 18]. p. 113–5. Available from: </pmc/articles/PMC7227496/>
74. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul 1;191:9–14.
75. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2021 May 18];142(2):114–28. Available from: <http://ahajournals.org>
76. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, David Boutoille ·, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 18];50:211–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>
77. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 May 18];46(6):1089–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
78. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul 1;191:145–7.
79. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan [Internet]. Vol. 142, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [cited 2021 May 18]. p. 181–3. Available from: <http://ahajournals.org>
80. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease [Internet]. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 May 18]. p. 3038–44. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/32/3038/5901158>
81. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 May 18]. p. 1417–8. Available from: <https://doi.org/>
82. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 May 16]. p. 1417–8. Available from: <https://doi.org/>
83. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus Disease 2019–Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2021;96(1):203–17. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.031>

84. Van Hinsbergh VWM. Endothelium - Role in regulation of coagulation and inflammation [Internet]. Vol. 34, *Seminars in Immunopathology*. Springer; 2012 [cited 2021 May 16]. p. 93–106. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-011-0285-5>
85. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2021 May 16];13(1):1–22. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
86. Zaid Y, Puhm F, Allaeyes I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, et al. Platelets Can Associate with SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16];127:1404–18. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCRESAHA.120.317703>.
87. Taus F, Salvagno G, Canè S, Fava C, Mazzaferri F, Carrara E, et al. Platelets Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16];40:2975–89. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/ATVBAHA.120.315175>.
88. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): A key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions [Internet]. Vol. 28, *Cardiovascular Therapeutics*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2021 May 21]. p. e72–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x>
89. Nugroho J, Wardhana A, Maghfirah I, Mulia EPB, Rachmi DA, A'yun MQ, et al. Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients : A meta-analysis. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 May 28];43(1):110–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931146/>
90. Gungor B, Atici A, Baycan OF, Alici G, Ozturk F, Tugrul S, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 39, *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders; 2021 [cited 2021 May 28]. p. 173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069541/>
91. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
92. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e24–7.
93. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment : a meta-analysis. 2021;2019.
94. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study [Internet]. Vol. 15, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2020 [cited 2021 Jun 17]. p. e0238216. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238216>
95. Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, Mora-Luján JM, Torres R, Del Río B, et al. Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLoS One* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jun 17];15(12 December). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370304/>
96. Kaminetzky M, Moore W, Fansiwala K, Babb JS, Kaminetzky D, Horwitz LI, et al. Pulmonary

- Embolism at CT Pulmonary Angiography in Patients with COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 17];2(4):e200308. Available from: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200308>
97. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jun 17];296(3):E189–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324102/>
 98. Loffi M, Regazzoni V, Toselli M, Cereda A, Palmisano A, Vignale D, et al. Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARSCoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. *PLoS One* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jun 17];16(1 January):e0245565. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245565>
 99. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecarnot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 17];56(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7487272/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069986/)
 100. Ooi MWX, Rajai A, Patel R, Gerova N, Godhamgaonkar V, Liong SY. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography – Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jun 17];132. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069986/>
 101. Planquette B, Le Berre A, Khider L, Yannoutsos A, Gendron N, de Torcy M, et al. Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with respiratory symptoms: A nested case-control study. *Thromb Res* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jun 17];197:94–9. Available from: [/pmc/articles/PMC7648521/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069986/)
 102. Ramadan L, Koziatsek CA, Caldwell JR, Pecoriello J, Kuhner C, Subaiya S, et al. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: Evaluating the role of D-dimer and computed tomography pulmonary angiography results. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep 5;
 103. Taccone FS, Gevenois PA, Peluso L, Pletchette Z, Lheureux O, Brasseur A, et al. Higher intensity thromboprophylaxis regimens and pulmonary embolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 17];E1087–90. Available from: [/pmc/articles/PMC7437413/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069986/)
 104. Shahin Y, Rajaram S, Parkash V, Wild JM, Kiely DG, Swift AJ. Patterns of thromboembolic pulmonary vascular disease in COVID-19. *Pulm Circ* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 17];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532054/>
 105. Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jun 17];195:95–9. Available from: [/pmc/articles/PMC7351054/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069986/)
 106. Task A, Members F, Konstantinides S V, Germany C, France MH, Sian C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute. 2020;543–603.

