

## Faut-il traiter un biomarqueur ? D-dimères ?

A. PENALOZA<sup>1,2</sup>, P.-M. ROY<sup>2</sup>

### Points essentiels

- L'utilisation principale des D-dimères est en tant que test d'exclusion de la maladie thrombo-embolique (MTE).
- De nombreux tests sont disponibles avec des performances variables et il importe donc de connaître le test que l'on utilise.
- Les tests de type ELFA, ELISA classique, et les tests d'agglutination de micro-particules de latex de seconde génération sont les seuls à avoir des performances suffisantes pour permettre l'exclusion de la MTE chez les patients ayant une probabilité faible ou modérée.
- Il existe quelques situations cliniques où le dosage de D-dimères peut mener à de faux-négatifs. Le risque est plus important lorsque la probabilité clinique est forte.
- Il existe de nombreuses situations cliniques où le dosage de D-dimères peut mener à de faux-positifs (âge avancé, grossesse, sepsis...).
- Les D-dimères ne doivent être évalués et interprétés, que s'il existe une suspicion clinique de MTE.
- Les D-dimères s'utilisent en association avec l'évaluation de la probabilité clinique prétest.
- Les D-dimères doivent être intégrés dans une stratégie diagnostique.

1. Service des Urgences, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Belgique.

2. Département de Médecine d'Urgence, CHU, Angers, France.

Correspondance : Dr Andrea Penalzo – Service des Urgences – Cliniques Universitaires Saint-Luc – 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique. Tél. : 00 32 2 764 16 13.

E-mail : andrea.penalzo@uclouvain.be

## 1. Introduction

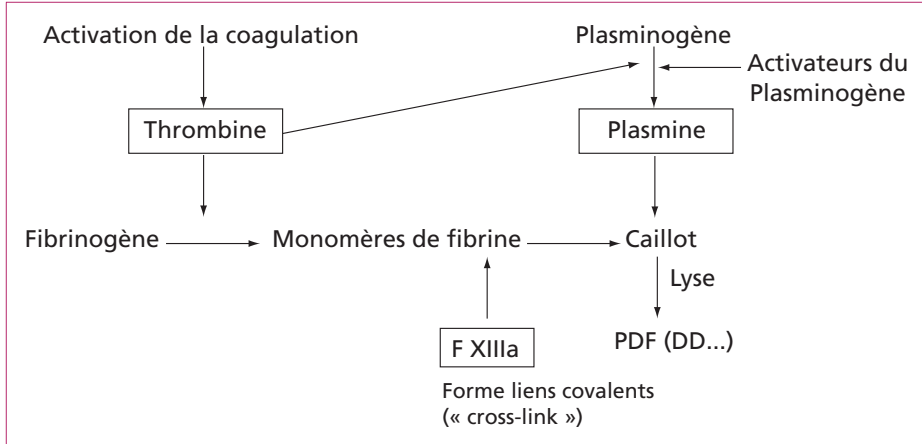
Les marqueurs biologiques sont utilisés depuis très longtemps dans la décision thérapeutique et les marqueurs de la coagulation n'y font pas exception. L'analyse du temps de coagulation puis de l'INR pour le traitement par antagoniste de la vitamine K en est l'exemple le plus parlant. L'utilisation de la mesure des produits de dégradation de la fibrine, comme les D-dimères est plus récente et plus complexe. En effet, si dans de rares situations, les D-dimères sont utilisés comme marqueurs de coagulation et de décision de traitement, essentiellement les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), c'est pour leur valeur d'exclusion d'un processus thrombotique et donc la possibilité de ne pas traiter sur un résultat biologique, que les D-dimères sont en pratique le plus utilisés.

C'est à la fin des années 80 que les D-dimères furent pour la première fois proposés comme un test d'exclusion d'abord de la thrombose veineuse profonde (TVP) (1, 2) puis de l'embolie pulmonaire (EP) (3, 4). Ils ont depuis été largement étudiés en tant qu'outil diagnostique dans la maladie thromboembolique (MTE) et intégrés dans les stratégies diagnostiques chez les patients cliniquement suspects. Quelques travaux ont aussi évalué leur intérêt potentiel dans d'autres pathologies comme la dissection aortique, la thrombose veineuse cérébrale... Cependant, y compris dans la MTE, l'utilisation des D-dimères connaît des limites notables que l'urgentiste doit connaître. Un des principaux « dangers » du D-dimère est un dosage non justifié, dont le résultat peut conduire à des décisions diagnostiques et thérapeutiques inappropriées (5). Il semble donc important de connaître la signification biologique, l'usage clinique et les limites de ce marqueur biologique.

## 2. Physiopathologie

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine, constituant principal du caillot sanguin. Dans les conditions physiologiques normales, il existe un équilibre entre 2 processus opposés : la coagulation et la fibrinolyse (schéma 1). Trois enzymes jouent un rôle essentiel dans la formation des D-dimères. La **thrombine** issue de l'activation de la cascade de la coagulation, permet la conversion du fibrinogène en fibrine. Les monomères de fibrine se polymérisent ensuite pour former un caillot soluble. Le **Facteur XIII activé** va permettre la stabilisation du caillot par des liens covalents (« cross-link ») entre les monomères de fibrines *via* leurs domaines D et former le caillot insoluble. La **plasmine**, dernière enzyme de la fibrinolyse, provient de l'activation de son précurseur, le plasminogène, par action de la thrombine et des activateurs de plasminogène. La génération de plasmine entraîne une lyse du caillot et la formation de produits spécifiques de la dégradation, dont les D-dimères. Les D-dimères ne sont cependant pas une entité unique, mais un mélange hétérogène de produit de dégradation. Les D-dimères sont ainsi le reflet de l'ensemble du processus de formation du caillot (la coagulation) et de sa lyse. Des anticorps monoclonaux, dirigés contre les épitopes localisés dans les

**Schéma 1** – Formation du caillot et fibrinolyse



F XIIIa : Facteur XIII activé - PDF : produit de dégradation de fibrine - DD : D-dimères

fragments D-dimères, permettent leurs dosages dans le sang ou le plasma. Ces anticorps ne reconnaissent pas les molécules de fibrinogène, les produits de dégradation du fibrinogène, ou les monomères solubles de fibrine. Ils présentent ainsi une bonne spécificité biologique pour les D-dimères (absence de réaction croisée), mais pas une bonne spécificité diagnostique car de nombreuses situations cliniques sont associées à la formation de fibrine suivies de fibrinolyse, et ainsi associées à une augmentation des D-dimères (6-8). Il a été montré que la formation de fibrine et la fibrinolyse font partie de la réponse inflammatoire. Le **tableau 1** reprend les principales situations physiopathologiques associées à une augmentation du taux des D-dimères.

**Tableau 1** – Principales situations physiopathologiques associées à une augmentation du taux des D-dimères

Physiologique	Pathologique
Âge	Maladie thromboembolique veineuse
Grossesse	Ischémie myocardique
Période néonatale	Artériopathie périphérique
Période postopératoire	Insuffisance cardiaque
Populations noires	Fibrillation auriculaire
	Dissection aortique
	AVC
	Traitement thrombolytique
	Cancer
	Infections
	Traumatismes récents
	Hémorragies
	Hémolyse
	CIVD
	Insuffisance rénale et hépatique
	Hospitalisation
	Alitement

### 3. Les tests mesurant le taux de D-dimères

Il existe de nombreux tests D-dimères commercialisés, se différenciant par la technique immunologique, par le matériel sanguin (plasma, sang total...), la spécificité des anticorps monoclonaux utilisés (8). Toutes ces différences ont un impact sur les caractéristiques diagnostiques et les performances des tests (9, 10). En pratique, on peut les regrouper en 6 catégories, ayant chacune des avantages et des inconvénients (9, 11, 12) (tableau 2). Il est donc important de connaître les performances du test avec lequel on travaille. Pour chaque méthode, des exemples de tests disponibles sur le marché sont proposés dans le tableau 3.

**La technique ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) classique ou microplaque**, est une méthode quantitative qui a l'avantage d'avoir une excellente sensibilité et est considérée comme le gold standard. Cependant, cette tech-

**Tableau 2** – Rapports de vraisemblance des tests D-dimères (9, 10)

Méthode diagnostique	Évaluation	Sensibilité	Spécificité	RV négatif
ELISA classique	Quantitative	Élevée	Faible	0,08-0,11
Latex 1 <sup>re</sup> génération	Semi-quantitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0,29-0,36
Latex 2 <sup>de</sup> génération	Quantitative	Élevée	Intermédiaire	0,13
ELISA membranaire	Quantitative	Élevée - Intermédiaire	Faible - Intermédiaire	0,18
Hémagglutination	Qualitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0,27
ELFA	Quantitative	Élevée	Faible	0,09

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

ELFA: enzyme linked immunofluorescent assay

RV: rapport de vraisemblance

**Tableau 3** – Exemples des différents tests disponibles

Techniques de dosage	Nom commercial
ELISA quantitatif	<b>ELISA Asserachrom</b> (Diagnostica Stago, Asnières, France)
ELFA quantitatif	<b>VIDAS D-dimères</b> (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)
ELISA membranaires semi-quantitatif	<b>Instant IA</b> (Diagnostica Stago, Asnières, France) <b>Nycocard</b> (Nycomed Pharma, Oslo, Norway).
Latex quantitatif	<b>Tinaquant</b> (Roche Diagnostics, Netherlands) <b>Liatest</b> (Diagnostica Stago, Asnières, France) <b>IL test</b> D-Dimère (Sigma Diagnostics, St Louis, Mo) <b>Turbiquant</b> (Dade Behring, Marburg, Germany) <b>D-Dimer PLUS</b> (Dade Behring, Marburg, Germany)
Latex semi-quantitatif	<b>Accuclot</b> (Sigma Diagnostics, St Louis, Mo)
Hémagglutination ou test sur sang total	<b>SimpliRED</b> (AGEN Biomedical, Brisbane, Australia) <b>Simplify D-dimer</b> (AGEN Biomedical, Brisbane, Australia) BIOSITE Triage D-dimères

nique 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.

**La technique ELISA rapide ou ELFA (enzyme linked immunofluorescent assay)**, est une technique rapide (~35 min) entièrement automatisée et adaptée au dosage unitaire. Elle est observateur indépendant et présente une excellente sensibilité.

**Les tests ELISA membranaires** (immunodiffusion/immunofiltration), utilisent un anticorps monoclonal marqué produisant un changement de couleur en présence de taux élevés de D-dimères. L'examen est rapide (~20 min.) et fournit un résultat semi-quantitatif avec une sensibilité intermédiaire.

**L'agglutination de microparticules de latex, 1<sup>re</sup> 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 CIVD.

**L'agglutination de microparticules de latex, 2<sup>de</sup> génération**, est une méthode identique à la précédente, mais fournissant un résultat quantitatif grâce à un analyseur immunoturbidimétrique. Elle est observateur indépendant et présente une excellente sensibilité. De nombreux tests utilisant cette technique sont disponibles (**tableau 3**). À noter cependant qu'ils n'ont pas tous été évalués avec la même rigueur, le plus étudié étant le test Tinaquant®.

**Les tests par hémagglutination sur sang complet**, basés sur une méthode semblable à celle de l'agglutination de microparticules de 1<sup>re</sup> 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.

Certaines techniques peuvent aussi être réalisées, soit sur sang total, soit sur plasma et plusieurs se développent sur des appareils de biologie délocalisée mobiles utilisables au lit du malade ou dans le camion SMUR, semi-quantitative par analyse immunochromatographie comme Simplify D dimer® (AGEN Biomedical, Brisbane, Australia) ou quantitative par immunofluorescence comme BIOSITE Triage D-dimères®. Leur avantage majeur est de fournir un résultat en 2-15 minutes, permettant ainsi aux médecins de 1<sup>re</sup> ligne (médecins de ville, urgentistes) d'obtenir un résultat rapide afin de décider si des examens complémentaires sont nécessaires. Une métaanalyse récente des ces test rapides (13), montre que la sensibilité générale de ces test est intermédiaire. Si les tests quantitatifs semblent présenter de meilleures performances, ils n'ont été que très peu évalués dans la suspicion d'EP.

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 unité)). 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 (14), 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 (15).

Par ailleurs, il est important de rappeler que seuls des tests D-dimères ayant été correctement validés dans des grands essais cliniques (ou comparés sur des échantillons de plasma congelés de grands essais cliniques) peuvent être utilisés dans la pratique clinique (12). Actuellement, il s'agit essentiellement des techniques Vidas®, Tinaquant® et SimpliRED®.

## 4. Utilisation clinique des D-dimères dans la MTE

### 4.1. Outil diagnostique d'exclusion de la MTE

La prévalence d'EP au sein de collectifs suspect étant en Europe de l'ordre de 20 à 30 %, l'utilisation des D-dimères en 1<sup>re</sup> ligne a pour but de permettre l'exclusion de cette hypothèse diagnostique sur la base d'un test négatif, et d'éviter ainsi des examens d'imagerie et leurs effets néfastes potentiels (irradiation, injection de produits de contraste, allergie...). Cette stratégie permet aussi de diminuer le temps de séjour dans nos services d'Urgences débordés, pour autant que le test utilisé ne soit pas trop long. Nous avons vu que les différents tests disponibles n'ont pas tous la même performance. Il est donc important de connaître le test utilisé et ce que l'on peut attendre de lui. De récentes revues de la littérature (9, 12), ont montrés que les tests quantitatifs de type ELFA, ELISA classique, ainsi que les test d'agglutination de microparticules de latex de 2<sup>de</sup> génération ont d'excellentes sensibilités (95-99 %) et des rapports de vraisemblance (RV) négatifs respectivement de 0,09, 0,11 et 0,13. Ces RV < 0,15 permettent à ces tests D-dimères, en cas de résultat négatif, d'exclure le diagnostic de MTE chez les patients ayant une probabilité clinique prétest non-élevée, et ce avec une probabilité post-test (risque de faux négatif pour la MTE) suffisamment basse pour que la stratégie soit considérée sûre (< 3 %). La MTE peut ainsi être exclue chez environ 30 % des patients suspects sans autres examens complémentaires. À l'inverse, les autres tests ne permettent d'exclure la MTE que chez des patients ayant une probabilité clinique prétest faible. Les patients ayant une probabilité clinique élevée ne doivent pas avoir de dosage de D-dimère, et doivent d'emblée être investigué par des examens complémentaires pour diagnostiquer ou exclure la MTE. En effet, la probabilité post-test de MTE, après un résultat D-dimer négatifs dépasse le seuil de sécurité de 3 % chez les patients ayant une forte probabilité

clinique prétest (16). D'autre part, par définition, la grande majorité de ces patients auront une MTE et ne seront donc pas concernés par la stratégie d'exclusion basée sur les D-dimères. Pour finir, une notion importante en terme d'utilité clinique du dosage de D-dimère est le nombre de patients qu'il est nécessaire de tester pour éliminer un diagnostic de MTE (NNT).

Si l'on considère une prévalence moyenne de 25% dans un collectif de 100 patients suspect d'EP (soit 25 patients ayant une EP et 75 patients n'en ayant pas), postulant que nous utilisons un test D-dimère ayant une haute sensibilité et dont la spécificité est intermédiaire (~ 40 %), le résultat sera donc négatif chez 30 patients. Ainsi, il sera nécessaire de tester en moyenne 3,3 patients (NNT=100/30) pour exclure 1 diagnostic d'EP. Ce nombre, et l'utilité du test, est cependant variable en fonction de certaines caractéristiques des patients testés et de la probabilité clinique pré-test. Par exemple, le NNT diminue lorsque l'âge et/ou la probabilité clinique sont faibles et augmente lorsque l'âge et/ou la probabilité clinique sont élevés (tableau 4).

**Tableau 4** – Situations cliniques associées à une utilité clinique réduite des D-dimères

Situation clinique	NNT
Patients avec probabilité clinique non élevée aux urgences	3
<b>Âge :</b>	2
• < 40 ans	2,1
• 40-50 ans	2,3
• 50-60 ans	3,9
• 60-70 ans	8
• 70-80 ans	10-20
• > 80 ans	
Cancer actif	5 à 9
Antécédent de TVP ou d'EP	5-6
Patients hospitalisés	15
<b>Grossesse :</b>	2,6
• < 30 SA *	4
• 42 SA *	

NNT : Nombre de D-dimères à réaliser pour écarter un cas de MTE.

\* SA : semaines d'aménorrhée.

## 4.2. Outils diagnostique d'inclusion de la MTE

Indépendamment de la spécificité biologique des anticorps monoclonaux dirigés contre fragments D-dimères, la multitude des situations cliniques associées à la formation de fibrine suivie de fibrinolyse entraîne une spécificité clinique des tests D-dimères faible de l'ordre de 40 %. Cette spécificité et la valeur prédictive positive augmentent avec le taux des D-dimères (17-19). Cependant, y compris en

prenant des valeurs > 7000 µg/l, la limite inférieure de la valeur prédictive positive est de 80 % ce qui s'avère insuffisant pour retenir le diagnostic de MTE sur ce seul dosage (16).

Cette constatation a une conséquence clinique majeure : un résultat de D-dimère positif (supérieur à la valeur-seuil) n'a aucune valeur pour poser le diagnostic de la MTE (20) ni même pour suspecter une MTE chez un patient asymptomatique (16). Il faut réserver le dosage des D-dimères aux seules suspicions clinique de MTE, après une évaluation de la probabilité clinique prétest, dans le cadre d'une démarche d'exclusion. Le dosage non justifié et inapproprié des D-dimères semble représenter un problème clinique majeur (5). Trois situations sont retrouvées après un dosage réalisé sans réelle suspicion clinique de MTE (dosage systématique « de routine » ou sur la base d'un signe clinique seul) : i) Le dosage de D-dimères demandé est négatif. Ceci rassure le clinicien mais au prix d'un examen complémentaire et d'une éventuelle prolongation de la durée de prise en charge aux Urgences ; ii) Le dosage est positif mais ne donne pas suite à une démarche diagnostique et à des investigations. Il n'a eu aucune influence réelle, tout au plus un effet anxiogène pour le médecin qui, voyant ce résultat, décide finalement de ne pas en tenir compte alors même qu'il a pu être demandé à visée de « réassurance médicale ». Ce cas de figure représentait 45 % des D-dimères positifs dans l'étude de Durieux *et coll.* (5) ; iii) Le résultat positif déclenche cette fois, une stratégie diagnostique et la réalisation d'examens complémentaires non motivés cliniquement. Ceci représentait 18 à 25 % des prescription de D-dimères dans l'étude de Durieux *et coll.* (5). La réalisation d'examens complémentaires comme un scanner thoracique expose alors le patient à plusieurs effets néfastes potentiels (irradiation, injection de produit de contraste), à la découverte d'un éventuel d'incidentalome pouvant lui-même entraîner la réalisation d'autres examens (21), sans oublier la prolongation de la durée de séjour dans le Service d'Urgences, l'angoisse suscitée chez le patient et ses proches ainsi que le coût financier engendré. Ainsi, le dosage à titre systématique sans suspicion clinique s'avère inutile et dangereux !

### 4.3. Outil de décision de la poursuite d'un traitement au décours d'une MTE

Bien que cette question soit rarement du ressort de l'urgentiste, la durée du traitement est un sujet de controverse. *In fine*, la décision d'un traitement prolongé doit s'appuyer sur l'estimation de la balance entre le risque de récurrence de MTE sans traitement anticoagulant et le risque de saignement sous traitement anticoagulant. Les D-dimères ont été proposés comme un marqueur du risque de récurrence de MTE après l'arrêt du traitement. Palareti *et coll.* (22) ont montré que, suite à un premier épisode de MTE sans facteur prédisposant (idiopathique) traité pendant 3 mois, le taux de récurrence de MTE était plus élevé chez les patients ayant un taux de D-dimères élevé que chez ceux ayant des D-dimères « normaux », après arrêt du traitement AVK (10,9 % par an vs 2 %), suggérant ainsi l'intérêt éventuel de reprendre le traitement anticoagulant dans ce groupe de patients. Néanmoins, le risque de récurrence reste faible et le taux de D-dimère devrait être



interprété conjointement à d'autres facteurs de risques de récurrence comme le sexe, l'âge, la nature idiopathique ou non de l'épisode de MTE (23). Ceci a été proposé dans le modèle de Vienne (24). Ce modèle associe le sexe, la localisation de MTE et le taux de D-dimères. Le calcul du score déterminait quatre catégories de risque dont la plus faible avait un risque de récurrence de 1,9 % par an et permettrait l'arrêt du traitement anticoagulant. Cependant cette étude est rétrospective et doit faire l'objet d'une validation prospective. A l'heure actuelle, la place exacte des D-dimères dans le choix de la durée du traitement anticoagulant reste à établir (25).

#### 4.4. Les pièges et situations particulières

##### 4.4.1. Durée des symptômes

Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de MTE est très variables dans la littérature, on retrouve des délais de 1 à 43 jours (26, 27). D'Angelo *et coll.* ont mis en évidence une relation inverse entre le taux de D-dimères et la durée des symptômes et ce, indépendamment de la présence ou non de TVP. Le taux moyen de D-dimères était significativement plus bas chez les patients ayant des symptômes depuis 7 à 15 jours que chez ceux dont les symptômes dataient de moins de 3 jours (28). Plus récemment, de Bastos *et coll.* ont montré une chute de la sensibilité des D-dimères chez des patients ayant des symptômes depuis plus de 15 jours (29). Un résultat négatif chez des patients présentant des symptômes depuis plusieurs jours doit donc être interprété avec prudence, *a fortiori* si la probabilité clinique n'est pas basse (30).

##### 4.4.2. Patients sous traitement anticoagulant

De nombreuses études se sont intéressées à l'évolution des D-dimères sous traitement anticoagulants (31-34). Plusieurs d'entre elles ont mis en évidence une chute des taux de D-dimères dès les 24 premières heures et ce, quel que soit le type d'anticoagulation (héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaires, anti-vitamine K). Couturaud *et coll.* ont calculé dans une revue de littérature que le taux moyen de D-dimère chutait de 25 %, dans les 24 h suivant l'initiation de héparine avec une sensibilité du test < 90 % (34). D'autre part, les patients sous anticoagulants ont systématiquement été exclus des grandes études de validation des stratégies diagnostiques s'appuyant sur les D-dimères. C'est pourquoi, le dosage des D-dimères ne doit pas être demandé chez un patient suspect de MTE traité par anticoagulant et le recours à d'autres tests diagnostiques doit être privilégié (échographie veineuse, angioscanner...) (12, 30).

##### 4.4.3. Localisation et taille du caillot

Intuitivement, on comprend qu'un caillot de grosse taille va être responsable d'une élévation plus importante des D-dimères qu'un petit caillot. Ainsi, un taux de D-dimères > 4 000 µg/l a été montré associé à un défaut de perfusion de plus de 50 % (35). Inversement, la sensibilité des D-dimères est moindre pour les TVP distales que pour les TVP proximales avec des valeurs oscillant entre 17 et 84 % (26, 36). La sensibilité des D-dimères chute de 99 % pour les EP centrales jusqu'à 50 % pour les EP sous-segmentaires isolées (37). Cependant, et probablement

parce que le risque de récurrence thromboembolique symptomatique sans traitement anticoagulant est faible lors d'une TVP distale ou d'une EP sous-segmentaire isolée, les grandes études pragmatiques ont validé l'attitude consistant à « exclure » l'hypothèse d'une MTE et à ne pas traiter par anticoagulant les patients ayant un résultat de D-dimères négatif sans réaliser d'imagerie veineuse ou thoracique, à condition que la probabilité clinique prétest du patient soit faible ou modérée.

#### 4.4.4. Le patient âgé

L'incidence de la MTE augmente avec l'âge. Chez les patients de plus de 65 ans, elle est de 3,5 cas/10 000 habitants/an et atteint les 9/1 000 au-delà de 75 ans (38, 39). Cependant, l'incidence des autres affections responsables d'une élévation des D-dimères comme les cancers, les infections augmentent aussi avec l'âge ainsi que le taux basal des D-dimères. Ceci explique une diminution de la spécificité du test, de 65-70 % chez les moins de 40 ans, à 40 % chez les moins de 65 ans, jusqu'à 5 à 10 % chez les patients âgés de plus de 80 ans (40, 41). La sensibilité du test n'est quant à elle pas affectée par l'âge et la valeur d'un test négatif reste donc intacte. Cependant, la chute de spécificité du test associé à l'âge, entraîne une augmentation du nombre de tests nécessaires pour exclure 1 diagnostic (NNT) (tableau 4). Righini *et coll.* ont pu montrer dans une étude de coût-efficacité, que les stratégies utilisant le dosage des D-dimères restent coût-efficace jusqu'à 80 ans (42). Après 80 ans, les coûts des stratégies avec et sans D-dimères sont assez semblable, néanmoins, les stratégies utilisant les D-dimères ne sont jamais plus coûteuse que les autres (42). Ces résultats ont 2 lectures possibles : i) on peut avancer que la spécificité du test chez les patients âgés, et donc son utilité clinique, est si limitée que le dosage dans cette catégorie n'est pas indiqué ; ii) ou penser que le dosage de D-dimères n'augmentant pas le coût de la stratégie, son dosage reste indiqué à tout âge, permettant d'éviter des examens complémentaires et leurs effets secondaires possibles dans une population fragile (30, 42). Le seuil d'utilité clinique des D-dimères reste aujourd'hui arbitraire et clinicien-dépendant. On peut estimer que jusqu'à un NNT de 10, l'utilité clinique du dosage des D-dimères reste une réalité (20) et que la multiplication des facteurs induisant une élévation des D-dimères chez un même patient, fait tendre l'utilité du test vers zéro.

Cette problématique de l'utilité clinique du dosage des D-dimères chez le patient âgé, a conduit plusieurs auteurs à investiguer de nouveaux seuils de positivité dans cette population. Les premières études ont été décevantes, obtenant une augmentation inacceptable des taux de faux négatifs (43, 44). Plus récemment, Douma *et coll.* ont montré qu'un seuil de positivité des D-dimères adapté à l'âge chez les patients de plus de 50 ans, par l'utilisation d'une règle simple: âge  $\times$  10, pouvait augmenter l'utilité clinique du test sans perte en terme de sûreté. Ce nouveau seuil de positivité a permis une augmentation absolue de la proportion de patients de plus de 70 ans dont l'hypothèse d'une EP pouvait être exclue sur la base d'un test négatif et une probabilité clinique prétest non-forte, de 13 à 17 %, réduisant ainsi le NTT de presque moitié (de 6,7 en utilisant le seuil classique à 3,5

avec le nouveau seuil), ceci sans augmentation significative de taux de faux-négatifs. Cette étude rétrospective, bien que se basant sur un grand nombre de patients (n = 5312), doit désormais être validée par une étude prospective actuellement en cours.

#### 4.4.5. Le patient cancéreux

On connaît depuis longtemps l'association entre cancer et MTE. De nombreux cancers, surtout s'ils sont métastatiques, sont associés à une élévation du taux de D-dimères (20). La spécificité des D-dimères et son utilité clinique, appréciée par le NNT, chute donc significativement comparativement aux patients non cancéreux, que ce soit pour les suspicions de TVP (45, 46), ou pour les suspicions d'EP (47, 48) (tableau 4). Comme pour les patients âgés, la sensibilité n'est pas affectée et la valeur d'exclusion d'un test négatif reste excellente (47, 48). Righini et coll. ont, ici aussi, suggéré un seuil de positivité plus élevé (900 µg/l) permettant d'augmenter la spécificité des D-dimères sans modifier la sensibilité (48). Cette étude est rétrospective et basée sur un petit nombre de patients cancéreux, impliquant que ces résultats doivent être validés prospectivement sur une population plus large, avant une utilisation clinique.

#### 4.4.6. Le patient hospitalisé

L'alitement, et donc l'hospitalisation, est un facteur de risque de MTE. Les patients qui développent une MTE à l'hôpital ont un taux de mortalité plus élevé que ceux qui développent la maladie à l'extérieur (49, 50). Indépendamment de l'incidence de la MTE, les patients hospitalisés ont des taux de D-dimères plus élevés, ceci étant probablement dû à la l'incidence des comorbidités et autres affections pouvant influencer le taux de D-dimères : infection, pathologie inflammatoire, cancer, chirurgie, etc. Plusieurs études se sont intéressées à savoir si les D-dimères pouvaient être utilisés chez les patients hospitalisés (51-53). Toutes ces études ont montrés que la sensibilité des D-dimères reste élevée, permettant d'exclure le diagnostic sur la base d'un test négatif. Néanmoins, ici aussi la spécificité chute de façon importante avec des valeurs de l'ordre de 7-23 %, entraînant une diminution de l'utilité clinique des D-dimères, et le recours à d'autres examens complémentaires lors d'une suspicion de MTE.

#### 4.4.7. La femme enceinte

La femme enceinte a un risque accru de développer une MTE et l'EP reste une des premières causes de mortalité dans ce contexte. Par ailleurs, le taux de D-dimères augmente au cours de la grossesse, diminuant ainsi la spécificité du test. Néanmoins, environ 50 % des femmes enceintes ont des D-dimères négatif à la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, 39 % avant la 30<sup>e</sup> semaine et 25 % avant la 42<sup>e</sup> semaine (54, 55). Ainsi, bien que le nombre de femmes à tester pour exclure un diagnostic augmente par rapport à la population générale (tableau 4), le dosage de D-dimère reste utile chez la femme enceinte permettant d'éviter le recours à des investigations irradiantes. En cas de suspicion d'EP et de D-dimères positifs, une échographie veineuse sera réalisée. En absence de TVP, le recours au

scanner ou à la scintigraphie est justifié, avec une préférence pour le scanner irradiant moins le fœtus (56).

Une étude récente suggère que l'utilisation de seuils de positivité plus élevés pourrait améliorer de façon notable la spécificité des D-dimères chez la femme enceinte, au prix d'une diminution légère de la sensibilité (57). Cette étude ne s'intéresse néanmoins qu'à la TVP et il n'est pas certains que ces résultats puissent être étendus à l'EP, de plus cette étude est rétrospective et devra être validée par un travail prospectif.

## 5. Utilisation clinique des D-dimères en dehors de la MTE

### 5.1. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La CIVD est un trouble de la coagulation acquis, survenant à la suite d'un déséquilibre de l'hémostase normale. La CIVD est caractérisée par une production excessive de thrombine et une formation de fibrine dans les micro-vaisseaux. Elle est une complication majeure des sepsis, des cancers et hémopathies, de désordres inflammatoires, de situations obstétricales difficiles, etc. Des scores diagnostiques standardisés sont proposés pour le diagnostic de cette pathologie complexe (58, 59). Ces scores incluent des paramètres biologiques comme le taux de plaquettes, la prolongation du temps de prothrombine, le fibrinogène et des marqueurs de la dégradation de la fibrine (fibrine soluble, produits de dégradation de fibrine et D-dimères...) (60). Une étude récente a montré que le choix du marqueur de la dégradation de la fibrine pouvait influencé les scores diagnostiques (61). Dans cette cohorte de patients des soins intensifs, la fibrine soluble semblait plus relevante que le taux de D-dimères, cette différence pouvant être expliquée par la mesure plus spécifique de la formation de fibrine intravasculaire par la fibrine soluble. L'élévation du taux des D-dimères reste cependant le marqueur de la dégradation de la fibrine le plus utilisé dans la pratique de par sa disponibilité dans la plupart des laboratoires.

### 5.2. Dissection aortique

La dissection aortique est une pathologie peu fréquente, mais dont la morbidité et la mortalité sont élevées (de 13 à 50 %) (62). Les sociétés savantes recommandent la réalisation d'un angioscanner, d'une imagerie par résonance magnétique ou d'une échographie cardiaque transœsophagienne (63). Néanmoins, l'aide diagnostique des biomarqueurs est de plus en plus étudiée. Lors d'une dissection aortique, l'intégrité de la paroi aortique est entamée. Ceci induit la libération de facteur tissulaire dans le flux sanguin, activant la cascade de la coagulation, la fibrinolyse et aboutit à la formation de D-dimères. Plusieurs études se sont ainsi intéressées aux D-dimères comme outil d'exclusion de la dissection aortique (64, 65). Une récente métaanalyse sur les performances des D-dimères comme outil d'exclusion de la dissection aortique montre une sensibilité de 97 %, une valeur prédictive négative de 96 % et un rapport de vraisemblance négatif de 0,06. Ainsi pour le seuil de positivité à 500 µg/l, les performances des D-dimères pour exclure

la dissection aortique semblerait identiques à celle discutées dans la MTE. Cependant, l'utilité des D-dimères dans la dissection aortique n'a été évaluée que dans un petit nombre d'études, sur de petites populations (18 à 94 patients) et l'évaluation de la probabilité clinique de dissection aortique est moins bien quantifiée que pour la MTE. Une large étude prospective est un préalable à l'utilisation des D-dimères comme un outil d'exclusion de la dissection aortique au sein de populations qui ne sont pas à haut risque (probabilité clinique non-élevée).

### 5.3. Thrombose veineuse cérébrale

Les thromboses veineuses cérébrales ont longtemps été associées à un problème infectieux affectant le sinus sagittal supérieur. Elles sont actuellement reconnues comme des troubles non septiques avec des localisations multiples et une clinique très variées (66). Il s'agit d'une pathologie multifactorielle dont plusieurs facteurs prédisposant sont communs avec la MTE (cancer, trauma, inflammation, chirurgie, ponction lombaire, ...). Le diagnostic nécessite des techniques de radiologie avancées (angiographie par résonance magnétique ou angioscanner cérébral avec analyse spécifique). La recherche d'un test d'exclusion facilement réalisable aux Urgences et la similitude avec la TVP des membres inférieurs a conduit plusieurs auteurs à s'intéresser aux taux de D-dimères chez les patients suspects de thromboses veineuses cérébrales (67, 68). Dans ces études, la majorité des patients ayant une thrombose cérébrale, avaient des taux de D-dimères positifs. La sensibilité des D-dimères était élevée, avec un faible taux de faux négatif à l'exception des examens réalisés chez les patients ayant des symptômes depuis plus de 3 semaines (67) et chez les patients ayant comme seul symptôme une céphalée isolée (68). Dans les autres conditions un test D-dimères < 500µg/l, rendrait le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale très improbable (66). Cependant, le nombre de patients inclus dans ces études reste limité et une large étude prospective est nécessaire avant que cette stratégie puisse être appliquée sans réserve.

## 6. Conclusions

Le dosage des D-dimères est un examen largement disponible et dont les caractéristiques en font un test d'exclusion de la MTE particulièrement utile aux urgentistes. Il est intégré, en association avec l'évaluation de la probabilité clinique, dans les stratégies parfaitement validées de prise en charge d'une suspicion de MTE aux urgences. Cependant, les nombreux tests existant sur le marché aux performances diagnostiques différentes, imposent au clinicien de connaître le test qu'il utilise. Les tests de type ELFA, ELISA classique, et les tests d'agglutination de microparticules de latex de 2<sup>de</sup> génération ont des performances suffisantes pour permettre l'exclusion d'une MTE chez les patients ayant une probabilité pré test faible ou modérée. Les patients ayant une probabilité clinique élevée ne doivent pas avoir de dosage D-dimère et seront d'emblée évalués par des examens d'imagerie.

Ces règles de base doivent néanmoins être tempérées dans des situations particulières, que le clinicien doit connaître pour ne pas tomber dans un piège diagnos-

tique. D'une part, les situations où le dosage de D-dimères peuvent mener à de faux-négatifs : les patients ayant des symptômes depuis plus de 14 jours et les patients sous traitement anticoagulant (anti-vitamines K ou héparines). D'autres part, les situations où le dosage de D-dimères peut perdre de son utilité en raison d'un taux trop élevé de faux positifs : les patients âgés, cancéreux, hospitalisés, les suspicions de récurrence de MTE et les femmes enceintes. Dans ces cas, l'utilité clinique du test diminue de par la proportion plus faible de patients qui auront un test négatif. Néanmoins, un résultat négatif permet, en association avec la probabilité clinique comme dans la population générale, d'exclure de façon sûre le diagnostic de MTE.

La dernière difficulté, et non la moindre, réside dans l'utilisation correcte du dosage de D-dimères : exclusivement au sein d'une stratégie diagnostique chez le patient cliniquement suspect de MTE, et non pas comme un test de dépistage dont la positivité aurait valeur de suspicion clinique. La prescription justifiée et appropriée du dosage des D-dimères représente un enjeu médico-économique majeur.

## Références

1. Rowbotham B.J., Carroll P., Whitaker A.N., Bunce I.H., Cobcroft R.G., Elms M.J. et al. Measurement of crosslinked fibrin derivatives – use in the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1987 Feb 3 ; 57(1) : 59-61.
2. Bounameaux H., Schneider P.A., Reber G., de Moerloose P., Krahenbuhl B. Measurement of plasma D-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989 Jan ; 91(1) : 82-5.
3. Bounameaux H., Slosman D., de Moerloose P., Reber G. Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1988 Sep 10 ; 2(8611) : 628-9.
4. Bounameaux H., Cirafici P., de Moerloose P., Schneider P.A., Slosman D., Reber G. et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991 Jan 26 ; 337(8735) : 196-200.
5. Durieux P., Dhote R., Meyniard O., Spaulding C., Luchon L., Toulon P. D-dimer testing as the initial test for suspected pulmonary embolism. Appropriateness of prescription and physician compliance to guidelines. *Thromb Res* 2001 Feb 15 ; 101(4) : 261-6.
6. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem Sep* ; 57(9) : 1256-62.
7. Lecourvoisier C., Toulon P. [Value of D-dimer measurement in the exclusion diagnosis of pulmonary embolism]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001 Nov-Dec ; 59(6) : 693-700.
8. Wakai A., Gleeson A., Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003 Jul ; 20(4) : 319-25.
9. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W., Buller H.R., Zwinderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007 Feb ; 5(2) : 296-304.
10. Roy P.M., Colombet I., Durieux P., Chatellier G., Sors H., Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005 Jul 30 ; 331(7511) : 259.
11. Heim S.W., Schectman J.M., Siadaty M.S., Philbrick J.T. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 2004 Jul ; 50(7) : 1136-47.

12. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008 Jul ; 6(7) : 1059-71.
13. Geersing G.J., Janssen K.J., Oudega R., Bax L., Hoes A.W., Reitsma J.B. et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b2990.
14. Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonisation of D-dimer assays. Fibrinogen Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997 May ; 77(5) : 1031-3.
15. Dempfle C.E., Zips S., Ergul H., Heene D.L. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *Thromb Haemost* 2001 Apr ; 85(4) : 671-8.
16. Bounameaux H. Contemporary management of pulmonary embolism: the answers to ten questions. *J Intern Med* 2010 Sep ; 268(3) : 218-31.
17. Perrier A., Desmarais S., Goehring C., de Moerloose P., Morabia A., Unger P.F. et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Aug ; 156(2 Pt 1) : 492-6.
18. Kucher N., Kohler H.P., Dornhofer T., Wallmann D., Lammle B. Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost* 2003 Apr ; 1(4) : 708-13.
19. Bosson J.L., Barro C., Satger B., Carpentier P.H., Polack B., Pernod G. Quantitative high D-dimer value is predictive of pulmonary embolism occurrence independently of clinical score in a well-defined low risk factor population. *J Thromb Haemost* 2005 Jan ; 3(1) : 93-9.
20. Perrier A. D-dimer for suspected pulmonary embolism: whom should we test? *Chest* 2004 Mar ; 125(3) : 807-9.
21. Kline J.A., Courtney D.M., Beam D.M., King M.C., Steuerwald M. Incidence and predictors of repeated computed tomographic pulmonary angiography in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009 Jul ; 54(1) : 41-8.
22. Palareti G., Cosmi B., Legnani C., Tosetto A., Brusi C., Iorio A. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006 Oct 26 ; 355(17) : 1780-9.
23. Baglin T. Unprovoked deep vein thrombosis should be treated with long-term anticoagulation – no. *J Thromb Haemost* 2007 Dec ; 5(12) : 2336-9.
24. Eichinger S., Heinze G., Jandek L.M., Kyrle P.A. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* Apr 13 ; 121(14) : 1630-6.
25. Bounameaux H., Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008 : 252-8.
26. van der Graaf F., van den Borne H., van der Kolk M., de Wild P.J., Janssen G.W., van Uum S.H. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing – comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000 Feb ; 83(2) : 191-8.
27. van Belle A., Buller H.R., Huisman M.V., Huisman P.M., Kaasjager K., Kamphuisen P.W. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006 Jan 11 ; 295(2) : 172-9.
28. D'Angelo A., D'Alessandro G., Tomassini L., Pittet J.L., Dupuy G., Crippa L. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996 Mar ; 75(3) : 412-6.

29. de Bastos M., de Bastos M.R., Bogutchi T., Carneiro-Proietti A.B., Rezende S.M. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006 Sep ; 4(9) : 2079-80.
30. Bruinstroop E., van de Ree M.A., Huisman M.V. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2009 Sep ; 20(5) : 441-6.
31. Speiser W., Mallek R., Koppensteiner R., Stumpflen A., Kapiotis S., Minar E. et al. D-dimer and TAT measurement in patients with deep venous thrombosis: utility in diagnosis and judgement of anticoagulant treatment effectiveness. *Thromb Haemost* 1990 Oct 22 ; 64(2) : 196-201.
32. Minnema M.C., ten Cate H., van Beek E.J., van den Ende A., Hack C.E., Brandjes D.P. Effects of heparin therapy on fibrinolysis in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997 Jun ; 77(6) : 1164-7.
33. Amelsberg A., Zurborn K.H., Gartner U., Kiehne K.H., Preusse A.K., Bruhn H.D. Influence of heparin treatment on biochemical markers of an activation of the coagulation system. *Thromb Res* 1992 May 1 ; 66(2-3) : 121-31.
34. Couturaud F., Kearon C., Bates S.M., Ginsberg J.S. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002 Apr ; 13(3) : 241-6.
35. Galle C., Papazyan J.P., Miron M.J., Slosman D., Bounameaux H., Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2001 Nov ; 86(5) : 1156-60.
36. Wells P.S., Brill-Edwards P., Stevens P., Panju A., Patel A., Douketis J. et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995 Apr 15 ; 91(8) : 2184-7.
37. De Monye W., Sanson B.J., Mac Gillavry M.R., Pattynama P.M., Buller H.R., van den Berg-Huysmans A.A. et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Feb 1 ; 165(3) : 345-8.
38. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000 May ; 83(5) : 657-60.
39. Rosendaal F.R., A VANHV, Doggen C.J. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost* 2007 Jul ; 5 Suppl 1 : 310-7.
40. Righini M., Goehring C., Bounameaux H., Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000 Oct 1 ; 109(5) : 357-61.
41. Sohne M., Kamphuisen P.W., van Mierlo P.J., Buller H.R. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005 Jul ; 94(1) : 206-10.
42. Righini M., Nendaz M., Le Gal G., Bounameaux H., Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007 Sep ; 5(9) : 1869-77.
43. Aguilar C., Martinez A., Del Rio C., Vazquez M. Diagnosis of deep venous thrombosis in the elderly: a higher D-dimer cut-off value is better? *Haematologica* 2001 Oct ; 86(10) : E28.
44. Righini M., de Moerloose P., Reber G., Perrier A., Bounameaux H. Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thromb Haemost* 2001 Apr ; 85(4) : 744.





45. Lee A.Y., Julian J.A., Levine M.N., Weitz J.I., Kearon C., Wells P.S. et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999 Sep 21 ; 131(6) : 417-23.
46. ten Wolde M., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H., Buller H.R. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002 Sep 9 ; 162(16) : 1880-4.
47. Di Nisio M., Klerk C.P., Meijers J.C., Buller H.R. The prognostic value of the D-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2005 Jul ; 3(7) : 1531-3.
48. Righini M., Le Gal G., De Lucia S., Roy P.M., Meyer G., Aujesky D. et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006 Apr ; 95(4) : 715-9.
49. Zakai N.A., Wright J., Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2004 Dec ; 2(12) : 2156-61.
50. Maestre A., Sanchez R., Rosa V., Aujesky D., Lorenzo A., Barillari G. et al. Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Eur J Intern Med* Oct ; 21(5) : 377-82.
51. Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H., de Moerloose P., Slosman D.O., Didier D. et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999 Jun ; 13(6) : 1365-70.
52. Kruij M.J., Sohne M., Nijkeuter M., Kwakkel-Van Erp H.M., Tick L.W., Halkes S.J. et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006 Nov ; 260(5) : 459-66.
53. Kearon C., Ginsberg J.S., Douketis J., Turpie A.G., Bates S.M., Lee A.Y. et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006 Jun 6 ; 144(11) : 812-21.
54. Chabloz P., Reber G., Boehlen F., Hohlfeld P., de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001 Oct ; 115(1) : 150-2.
55. Epiney M., Boehlen F., Boulvain M., Reber G., Antonelli E., Morales M. et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005 Feb ; 3(2) : 268-71.
56. (CIRTACI). Cidredtsladcei. Produits de contraste et grossesse. <http://www.sfrnet.org/sitewebpubnsf/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/4f4fe3e595c89221c1256ffd0029508c/sFILE/Fiche%20grossessedff2005>.
57. Chan W.S., Lee A., Spencer F.A., Chunilal S., Crowther M., Wu W. et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next "level" in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* May ; 8(5) : 1004-11.
58. Kobayashi N., Maekawa T., Takada M., Tanaka H., Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* 1983 ; 49 : 265-75.
59. Taylor F.B., Jr., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001 Nov ; 86(5) : 1327-30.
60. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009 Mar 26 ; 113(13) : 2878-87.

61. Dempfle C.E. Disseminated intravascular coagulation and coagulation disorders. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004 Apr ; 17(2) : 125-9.
62. Shimony A., Filion K.B., Mottillo S., Dourian T., Eisenberg M.J. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol* Apr 15 ; 107(8) : 1227-34.
63. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., Bersin R.M., Carr V.F., Casey D.E., Jr. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* Apr 6 ; 55(14) : e27-e129.
64. Suzuki T., Distanto A., Zizza A., Trimarchi S., Villani M., Salerno Uriarte J.A. et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation* 2009 May 26 ; 119(20) : 2702-7.
65. Eggebrecht H., Naber C.K., Bruch C., Kroger K., von Birgelen C., Schermund A. et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2004 Aug 18 ; 44(4) : 804-9.
66. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007 Feb ; 6(2) : 162-70.
67. Kosinski C.M., Mull M., Schwarz M., Koch B., Biniek R., Schlafer J. et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004 Dec ; 35(12) : 2820-5.
68. Crassard I., Soria C., Tzourio C., Woimant F., Drouet L., Ducros A. et al. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke* 2005 Aug ; 36(8) : 1716-9.