COMM UNIQUÉ

Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV)

Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase Thrombose (GFHT)

Réseau F-CRIN INNOVTE (INvestigation Network On Venous Thromboembolism)

LA PLACE DU DOSAGE DES D-DIMERES EN MEDECINE

- DOCUMENT MEDECINS -

Ces questions/réponses tiennent compte des données scientifiques disponibles au 20 novembre 2021.

1. Que sont les D-dimères ?

Lorsque que la coagulation est activée, que ce soit en situation « physiologique » (après une brèche vasculaire) ou en situation pathologique, plusieurs enzymes sont activées en cascade permettant de générer de la thrombine, qui elle-même transformera le fibrinogène en fibrine, qui permet d'assurer l'hémostase. Parallèlement à ces mécanismes de fibrino-formation, il existe des mécanismes physiologiques de dégradation de la fibrine. C'est la fibrinolyse. Elle se fait sous l'action de la plasmine qui dégrade la fibrine en produits de dégradation de la fibrine parmi lesquels les D-dimères qui lui sont spécifiques.
Ainsi, les D-dimères sont un marqueur indirect de l'activation de la coagulation reflétant la lyse de la fibrine formée.

2. Dans quelles situations les D-dimères sont-ils augmentés ?

Les D-dimères sont augmentés dans toutes les situations où de la fibrine est générée en excès. Ils sont donc augmentés en cas de survenue récente d'un évènement thromboembolique, *a fortiori* veineux, mais aussi dans de nombreuses situations pathologiques dès lors qu'il existe un état inflammatoire (traumatismes, hématomes, période post-opératoire, maladies inflammatoires, état infectieux…), une pathologie néoplasique, une malformation vasculaire ou lors de coagulation intra-vasculaire disséminée ou localisée. De plus, les D-dimères augmentent avec l'âge, au cours de la grossesse et en post-partum, reflétant un état physiologique d'hypercoagulabilité. L'augmentation des D-dimères plasmatiques n'est donc pas spécifique de la survenue récente d'un évènement thrombo-embolique veineux. En revanche, c'est un paramètre très sensible.

3. Dans quelles indications faut-il prescrire des D-dimères ?

Devant une suspicion de MTEV de probabilité clinique faible ou modérée

Les D-dimères plasmatiques permettent d'EXCLURE le diagnostic de MTEV du fait leur excellente valeur prédictive négative (VPN) en l'absence de tout traitement anticoagulant. En France, et en Europe, les recommandations de différentes sociétés savantes (1–3) proposent de retenir **pour le diagnostic d'exclusion de l'embolie pulmonaire un seuil ajusté à l'âge** : pour la majorité des techniques, le seuil décisionnel est de 500 ng/mL pour les moins de 50 ans et 10 ng/mL x âge pour les >50 ans. Certaines techniques ont des seuils inférieurs à 500 ng/mL. Dans le cas où les D-dimères sont inférieurs au seuil, le recours à un angio-TDM ou une scintigraphie de ventilation/perfusion est inutile. Actuellement, d'autres stratégies sont en cours d'évaluation afin d'adapter le taux de D-dimères à la probabilité clinique telle que la stratégie YEARS (4) ou PEGeD (5). **Pour la thrombose veineuse profonde (TVP),** le seuil de D-dimères recommandé est propre à chaque technique utilisée. Dans ce cas, le recours à un écho-Doppler est inutile.

En résumé :

- En l'absence d'anticoagulant, un taux de D-dimères négatif élimine la MTEV sous réserve de probabilité faible ou intermédiaire
- Un taux de D-dimères positif n'est pas spécifique de la thrombose et ne doit pas être utilisé comme tel.

Autres indications plus spécialisées :

Pour évaluer le risque de récidive de MTEV chez la femme à la fin du traitement anticoagulant.

L'interprétation de la valeur des D-dimères dans ce contexte doit être prudente. **Pour décider de l'arrêt des anticoagulants après 3 à 6 mois de traitement après un 1er évènement thromboembolique non provoqué, il est suggéré d'utiliser chez la femme (uniquement !) le score HERDOO2 qui intègre le dosage des D-dimères sous AVK. (6).** Si le score HERDOO2 est <2, le risque de récidive est très faible ce qui permet d'arrêter le traitement anticoagulant avec plus de sécurité (1).

Pour le diagnostic biologique de coagulation intravasculaire systémique (CIVD)

D'après les recommandations de la SFAR de 2002(7), le diagnostic de CIVD biologique en réanimation (à l'exclusion des cancers et hémopathies malignes) est retenu si les D-dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur (plaquettes ≤50 G/L ou TP<50%) ou deux critères mineurs de consommation (plaquettes entre 50-100 G/L ou TP≥50% -< 65) ou fibrinogène ≤1 g/L).

Comme marqueur pronostique chez les patients COVID-19 hospitalisés

Les recommandations proposent de réaliser un dosage des D-dimères dans le bilan initial des **patients COVID-19 hospitalisés uniquement** (8,9). En effet, les taux importants de D-dimères reflètent la microthrombose vasculaire dans le contexte de coagulopathie associée à la COVID-19. De nombreuses études ont montré que le taux de D-dimères à l'admission pour COVID-19 était associé à la gravité de la maladie mais aussi prédictif du risque de passage en réanimation et de mortalité (10–12).

4. Y a-t-il une indication à mesurer les D-dimères dans un contexte de vaccination anti-COVID-19

Aucune surveillance biologique particulière ne doit être réalisée avant ou après la vaccination. La vaccination contre la COVID-19 n'est pas associée à un sur-risque de MTEV (13). **Pour rappel, la thrombophilie et l'antécédent de thrombose ne sont pas une contre-indication à la vaccination.**

Il a été décrit de très rares cas de thrombopénie associée à des thromboses (généralement cérébrale ou splanchnique) après la vaccination par AstraZeneca et Johnson & Johnson/Janssen (14–17). Ce syndrome a été nommé VITT pour *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia* (18). **Le diagnostic de VITT est une entité clinico-biologique, évoquée devant une suspicion de thrombose chez un patient dans un délai de 4 à 30 jours après la vaccination anti-COVID-19** associée à **une thrombopénie. La présence d'anticorps anti-PF4** doit être confirmée par un laboratoire d'un centre expert(19). **Il n'y a donc pas d'indication spécifique à doser les D-dimères dans ce contexte.**

A noter que les patients atteints de VITT ne présentaient aucun facteur de risque médical identifiable, et notamment pas de thrombophilie ni d'antécédents de thrombose ou de maladies auto-immunes.

Au total :

- Un résultat négatif de D-dimères est utile pour éliminer une MTEV dans un contexte de probabilité faible ou intermédiaire
- Le dosage des D-dimères après vaccination anti-COVID-19 n'a pas d'indication en pratique clinique courante.

Bibliographie

1. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. Rev Mal Respir 2019; 36: 249–83.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543–603.
3. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST [Internet] Elsevier; 2021 [cited 2021 Nov 23]; 0: . Available from: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)01506-3/abstract
4. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet 2017; 390: 289–97.
5. Kearon C, de Wit K, Parpia S, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. N Engl J Med 2019; 381: 2125–34.
6. Rodger MA, Gal GL, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. BMJ [Internet] British Medical Journal Publishing Group; 2017 [cited 2021 Nov 23]; 356: j1065. Available from: https://www.bmj.com/content/356/bmj.j1065
7. Coagulations Intra-Vasculaires Disséminées (CIVD) en réanimation - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cited 2021 Nov 23]. Available from: https://sfar.org/coagulations-intra-vasculaires-disseminees-civd-en-reanimation/
8. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1023–6.
9. Godon A, Tacquard CA, Mansour A, et al. Prevention of venous thromboembolism and haemostasis monitoring in patients with COVID-19: Updated proposals (April 2021): From the French working group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French study group on thrombosis and haemostasis (GFHT), in collaboration with the French society of anaesthesia and intensive care (SFAR). Anaesth Crit Care Pain Med 2021; 40: 100919.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; .
11. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; .

12. Chocron R, Duceau B, Gendron N, et al. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. Arch Cardiovasc Dis 2021; 114: 381–93.
13. Smadja DM, Yue Q-Y, Chocron R, et al. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. Eur Respir J 2021; 58: 2100956.
14. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 2092–101.
15. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 2124–30.
16. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 2202–11.
17. Vayne C, Rollin J, Gruel Y, et al. PF4 Immunoassays in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med 2021; 385: 376–8.
18. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. J Thromb Haemost 2021; 19: 1585–8.
19. Prise en charge en urgence d'une TVC dans un contexte de vaccination anti-COVID (SFNV SFMV GFHT – Version du 02/04/2021) – Groupe d'etude sur l'hemostase et la thrombose [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: https://site.geht.org/docutheque/prise-en-charge-en-urgence-tvc-contexte-vaccination-anticovid-sfnv-sfmv-gfht-v2-02042021/

Rédigé par Nicolas Gendron et Lina Khider,

Avec la participation de :
Laurent Bertoletti, Elodie Boissier, Alessandra Bura-Rivière, Francis Couturaud, Michel Dadon, Antoine Elias, Paul Frappé, Chloé James, Domique Lasne, Claire le Hello, Philippe Nguyen, Gilles Pernod, Marie-Antoinette Sevestre-Pietri, Virginie Siguret, David Smadja, Christine Vinciguerra, Denis Wahl,