

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes extending from the corners and center. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a bold, serif, all-caps font.

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

MTEV : La maladie thromboembolique veineuse.

TP : Taux de prothrombine.

TVP : La thrombose veineuse profonde.

TVS : La thrombose veineuse superficielle.

CIVD : La coagulation intravasculaire disséminé

TCA : Temps de céphaline avec activateur.

EP : L'embolie pulmonaire.

ELISA : Enzyme Linked immunosorbent Assay

ELFA : Enzyme Linked Immunofluorescent Assay

FI : Facteur I (Fibrinogène).

FII : Facteur II (Prothrombine)

FV : Facteur V (Proaccélérine)

FVII : Facteur VII (Proconvertine)

FVIII : Facteur VIII (Facteur antihémophilique A)

FIX : Facteur IX (Facteur antihémophilique B)

FX : Facteur X (Stuart)

FXI : Facteur XI (Rosenthal)

vWF : *facteur de Von Willebrand*

PLQ : Plaquette

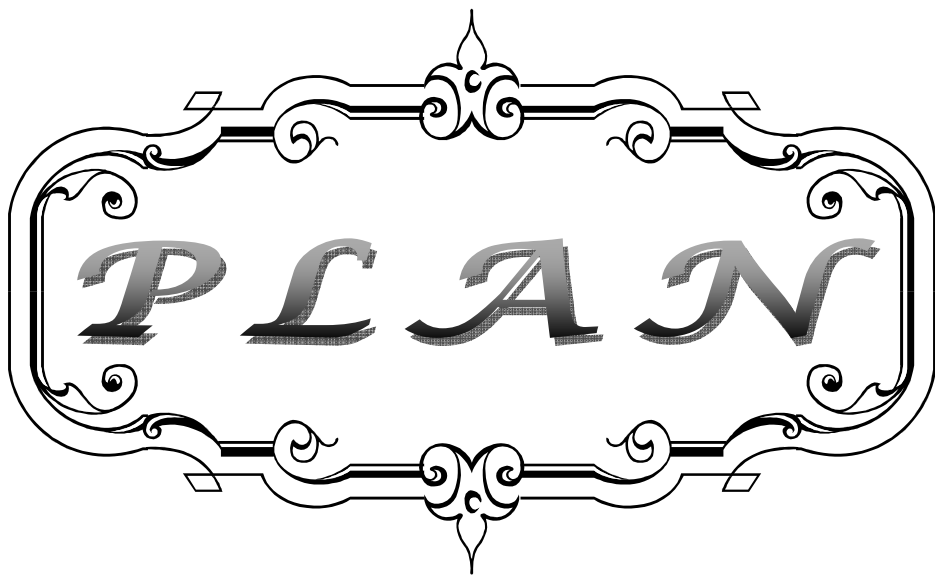
Ddi : D-dimère

PK : Facteur de Fletcher ou Prékallitréine

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaires.

VPN : La valeur prédictive négative

VPP : la valeur prédictive positive



INTRODUCTION	1
RAPPEL	4
I. Physiologie de l'hémostase	5
1. Hémostase primaire	5
2. Coagulation	5
3. Fibrinolyse	8
II. LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE	9
1. Facteurs de risques des thromboses	9
2. Clinique de la maladie thromboembolique veineuse	17
3. Examens complémentaires de la maladie thromboembolique veineuse	28
III. LES D-DIMERES	45
1. Généralité	45
2. Physiologie des D-dimères	45
3. Dosages des D-dimères	48
4. Sensibilité, spécificité, VPN des D-dimères	52
PATIENTS ET METHODES	54
I. Type d'étude	55
II. Population	55
III. Méthodes	55
1. Lieux d'étude	55
2. Méthode de dosage	56
3. Recueil et paramétrage des données	58
4. Stratégie diagnostique	59
RESULTATS	61
I. Répartition des demandes de dosage	62
1- Selon les services demandeurs	62
2- Selon l'âge	62
3- Selon le sexe	63
4- Selon les motifs de dosage des D-dimères	63
5- Selon les méthodes de dosage	64
II. Description des résultats des D-dimères en fonction	65
1. Population	65
1.1. Ambulatoire	65
1.2. Hospitalière	66
2. Technique de dosage du dosage	66
1.1. Selon les deux méthodes	66
1.2. Technique immunoturbidimétrique	67
1.3. Technique semi quantitatif	67
3. Age	67
4. Sexe	68

III. Diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse et résultats des D-dimères	68
1. Selon les deux techniques de dosage.....	68
2. la technique immunoturbidimétrique.....	69
3. La technique semi quantitatif.....	70
4. Les D-dimères et population suspect de MTE.....	72
DISCUSSION	73
I. Paramètres généraux.....	74
1- Nombre des demandes	74
2- Population.....	75
3- le sexe	76
4- L'âge	76
5- Motifs de consultation	76
6- Résultats des D-dimères.....	77
II. Discussion des résultats des D-dimères.....	77
1. Selon le diagnostic de MTE.....	77
2. Selon les performances des D-dimères et population	81
3. Selon les performances des D-dimères et sexe	83
4. Selon l'âge	83
5. Selon les performances des D-dimères et technique de dosage	87
CONCLUSION	95
ANNEXES	98
RESUMES	101
BIBLIOGRAPHIE	105



INTRODUCTION

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Les d-dimère sont des produits de dégradation de la fibrine, une protéine insoluble constituant une grande partie du caillot sanguin. Cette protéine est issue de la scission du fibrinogène. Ces d-dimère sont le témoin d'une fibrinolyse faisant suite à la formation d'une thrombose. Ils doivent être systématiquement recherchés lorsque l'on soupçonne la formation de thrombus. Ce dernier résulte d'un défaut de coagulation dû à divers facteurs : la stase sanguine, une lésion de la paroi vasculaire, une altération de l'hémodynamie ou de la composition du sang(1).

Le dosage des d-dimère constitue une urgence médicale car les complications liées à la présence d'une thrombose sont graves. Il s'effectue au moyen de deux méthodes : le dosage par agglutination aux particules de latex et le dosage par ELISA. Plusieurs études comparatives ont été effectuées afin de définir la méthode adéquate. La rapidité et la sensibilité ont été les critères établis pour choisir un test.

Le dosage des D-dimère, malgré sa sensibilité, manque de spécificité. En effet, les d-dimères n'augmentent pas uniquement en cas de thrombose mais également au cours des états inflammatoires notamment chez les patients hospitalisés et plus particulièrement en réanimation(2).

Dans quel cas alors le dosage des D-dimère peut-il s'avérer nécessaire, quel l'intérêt de se dosage dans la prise en charge diagnostic de la maladie thromboembolique, et ainsi l'impact de certains facteurs sur les performances de ce test? Cette étude nous permettra de répondre à ces questions. Nous allons nous intéresser à la physiopathologie de la thrombose, à son exploration. Nous allons également faire la lumière sur ces paramètres biologiques que sont les D-dimère. Ainsi nous apprendrons leur mécanisme de formation, leur structure et les circonstances au cours desquelles ils augmentent. Il est très important de maîtriser ces différents aspects des D-dimères afin de permettre une meilleure prise en charge des patients susceptibles de développer une thrombose et qui se présentent à une consultation spécialisées ou non. On peut distinguer deux types de patients, ceux qui ont une maladie pouvant se

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

compliquer par la survenue de thrombose et les patients apparemment sains qui présentent une thrombose indépendamment de toute pathologie sous jacente.

L'objectifs de cette thèse est de montrer l'intérêt du dosage des D-dimères dans le prise en charge diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse. Nous étudierons de façon rétrospective 182 demandes de dosage des D-dimères chez des patients admis aux service des urgences pour suspicion de phlébite ou d'embolie pulmonaire, et ainsi que des malades hospitalisés dans différents services à lesquelles un accident thromboembolique a été suspecté, en insistant tout particulièrement sur le dosage des D-Dimères réalisés par la méthode immunoturbidimétrique. Nous tenterons également d'élaborer une stratégie diagnostique chez ce type de patients en définissant la place et les limites du dosage des D-Dimères

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.



I. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase est composée de 3 étapes: l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

1. Hémostase primaire

Lorsque survient une brèche vasculaire, l'hémostase primaire permet l'activation des plaquettes et leur adhésion afin de former le clou plaquettaire [6].

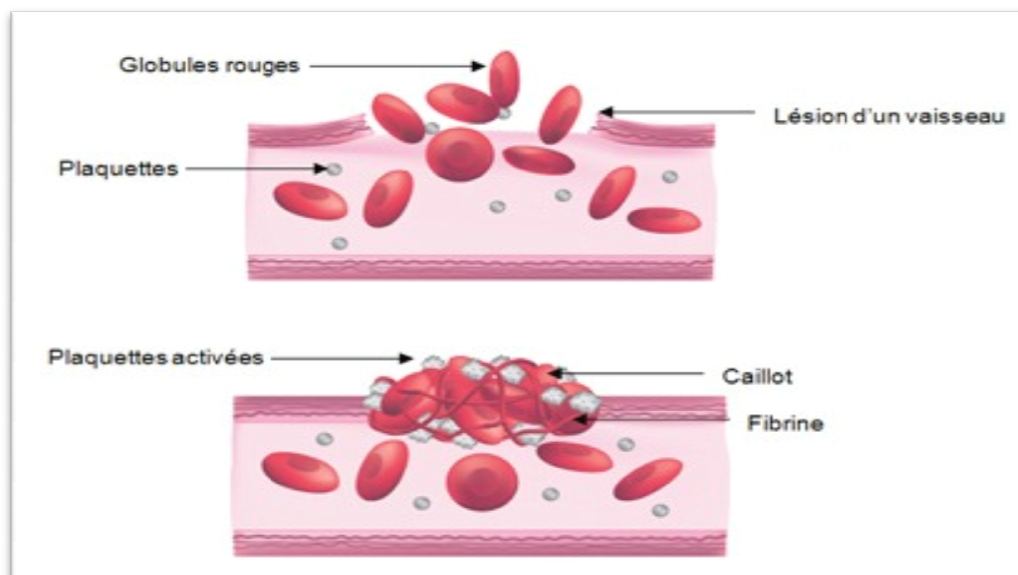


Figure n°1 : schéma de l'hémostase primaire.

2. Coagulation [6]

La coagulation est l'ensemble des réactions enzymatiques aboutissant à la génération de thrombine. La thrombine est l'enzyme qui va permettre la transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble qui enserre les agrégats plaquettaires au site de la brèche.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

2-1 Activation de la coagulation par la voie exogène:

In vivo, l'activation de la coagulation est déclenchée par le facteur tissulaire (FT), présent dans l'adventice de la paroi vasculaire et exposé lors de la brèche vasculaire. Le FT rencontre le facteur VII entraînant son auto activation (FVIIa). Le complexe FT-FVIIa active le facteur IX et le facteur X. Ces facteurs sont ancrés sur les phospholipides exposés à la membrane plaquettaire. Les facteurs V et VIII jouent le rôle de cofacteurs en accélérant la formation de ces complexes activateurs. Ces complexes enzymatiques vont permettre l'activation du facteur II (prothrombine) en thrombine, enzyme clef de la coagulation. La thrombine formée induit un « feed-back » positif en activant les plaquettes, les facteurs V, VIII et XI. Cette voie majeure d'activation de la coagulation est appelée voie exogène (figure 1).

2-2 Activation de la coagulation par la voie endogène:

Le facteur XI est un facteur contact, activé rétroactivement par la thrombine mais aussi par le facteur XII en présence de prékallikréine et de kininogènes de haut poids moléculaire. Cette voie endogène d'activation de la coagulation est mineure car les déficits en facteur XII, prékallikréine ou kininogènes n'entraînent pas de syndrome hémorragique. La thrombine formée va transformer le fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble. Le fibrinogène est un polymère instable. Le facteur XIII, activé par la thrombine, forment des liaisons covalentes entre ces monomères et stabilise le réseau de fibrine (figure 1).

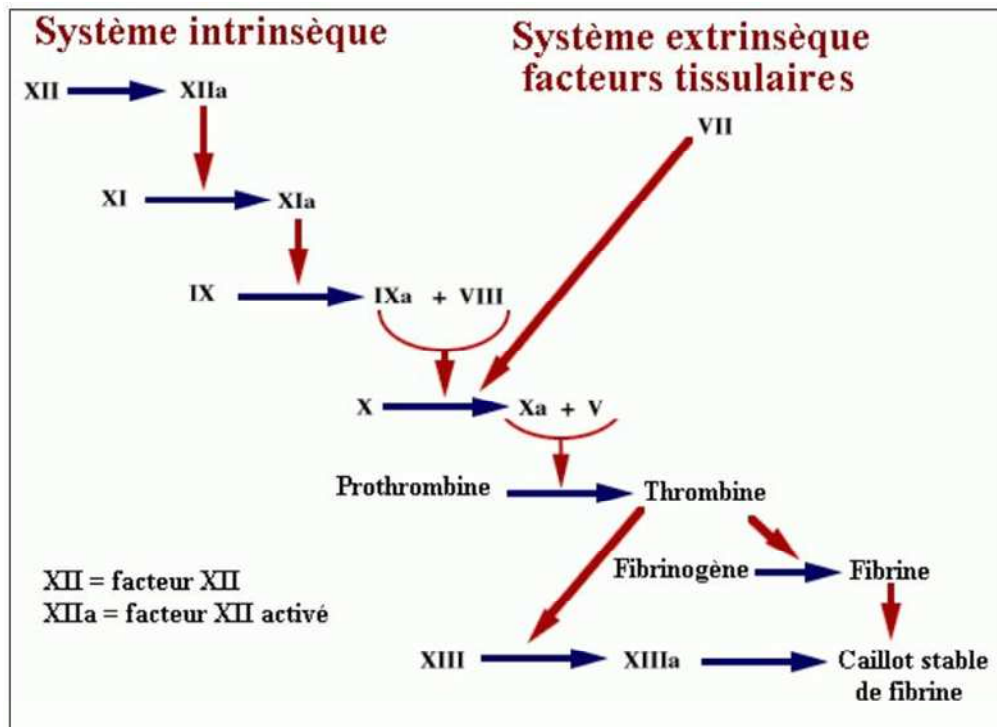


Figure 2 : cascade de la coagulation

2-3 Régulation de la coagulation:

L'extension de ce processus de coagulation à distance de la brèche est limitée par les complexes inhibiteurs et le flux sanguin qui dilue les enzymes de la coagulation.

Trois classes d'inhibiteurs de la coagulation vont limiter cette activation :

- l'antithrombine (AT) va former un complexe inhibiteur en se fixant à la thrombine et aux facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa. La formation de ces complexes inhibiteurs est fortement accélérée (facteur 100) par la présence des héparanes sulfates présents à la surface vasculaire ou par les héparines lors de traitement anticoagulant. L'inhibition est irréversible.
- le système de la protéine C - protéine S. La thrombine en se fixant à la thrombomoduline, un des récepteurs de la thrombine sur les cellules endothéliales, perd ses propriétés procoagulantes et acquiert des propriétés anticoagulantes. La thrombine, ainsi fixée à la thrombomoduline n'active plus les

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas cliniques.**

plaquettes, les facteurs V et VIII et ne peut coaguler le fibrinogène. De plus, elle active la protéine C (PCa). La PCa en présence de protéine S inactive le facteur V et le facteur VIII.

- l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI) forme un complexe avec le facteur Xa. Ce complexe va se fixer sur le complexe FT-FVa pour former un complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIa-FT qui bloque le FT.

3. Fibrinolyse [6]

La fibrinolyse permet la dissolution du caillot. Sous l'action des activateurs (activateur du plasminogène, facteur XIIa, urokinase), le plasminogène, présent entre les mailles du caillot, est transformé en plasmine. Cette plasmine formée va "découper" le caillot de fibrine en fragments en épargnant les liaisons D = D constituées qui seront ensuite éliminées dans la circulation. D'où la dénomination de D-dimères : ce sont des espèces moléculaires de taille très variable mais qui comportent toutes le même motif protéique, un mélange de produits contenant le motif D = D (dimères, trimères, tétramères de la région D = D). Les D-dimères sont donc les produits issus spécifiquement de la dégradation de la fibrine stabilisée. Ils signent une fibrinolyse secondaire à une activation de la coagulation.

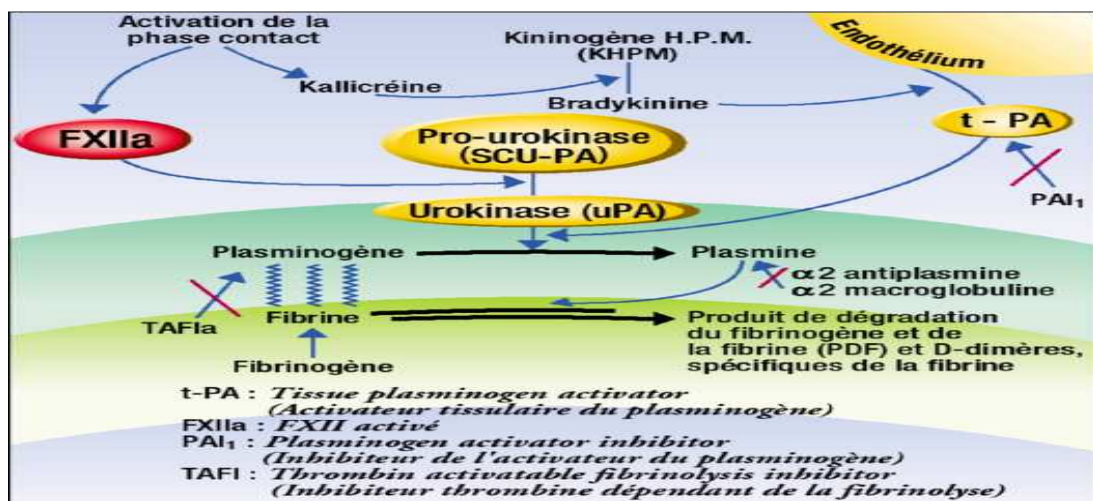


figure n°3 : schéma de la fibrinolyse.

II. LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE :

Le concept de maladie thromboembolique veineuse résulte du lien étroit qui unit l'embolie pulmonaire aux thromboses veineuses profondes (4, 5). Ainsi, 70 à 90 % des embolies pulmonaires proviennent d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (4 -6), tandis que 50 % des thromboses veineuses profondes se compliquent d'une embolie pulmonaire (4, 5, 7, 8).

1. FACTEURS DE RISQUE DES THROMBOSES

En 1856, Virchow a évoqué le rôle d'une altération sanguine dans la survenue des thromboses veineuses (9). Il a également été le premier à poser l'hypothèse selon laquelle l'embolie pulmonaire puisse avoir comme origine une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, ce qui lui valut d'être considéré à tort comme un hérétique par les médecins de cette époque qui pensaient avoir affaire à deux pathologies bien distinctes (6).

L'association entre thrombose et cancer fut suggérée par Trousseau en 1865 (10-11), mais la première anomalie congénitale et familiale prédisposant aux thromboses fut découverte par Egeberg en 1965 : le déficit en anti-thrombine III (9, 11, 12, 13).

Les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire appartiennent à la même entité, la maladie thromboembolique et ont donc naturellement les mêmes facteurs de risque (14,15). Ces facteurs de risque sont extrêmement nombreux et variés. Ils sont directement corrélés à la physiopathologie. Quatre grands groupes de facteurs sont actuellement reconnus : la stase veineuse, les lésions de la paroi veineuse et l'hypercoagulabilité, formant la triade de Virchow (8,16,17,18), et les altérations des mécanismes anti-thrombotiques (16, 19) plus récemment décrits.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

1-1 La stase veineuse

Son rôle est prédominant. Elle est favorisée par l'insuffisance veineuse chronique (8, 10, 17, 19), l'âge avancé (6, 14,17,20) et l'obésité (6,8,22,14,19,21). On la retrouve dans tout acte chirurgical comportant une immobilisation (6, 7,8,22,14,16), plus particulièrement dans la chirurgie viscérale, abdominale ou pelvienne, la chirurgie orthopédique (8,22,16,20), mais aussi dans certaines pathologies médicales s'accompagnant d'un alitement prolongé (8, 22, 12, 14,17,19), dans l'insuffisance cardiaque (7, 22, 16,17,19,21), en cas de paralysie des membres inférieurs (paraplégie, accident vasculaire cérébral avec hémiplegie) (8,17,19,21) et en cas de contention plâtrée d'un membre inférieur (10, 23).

La stase veineuse est également favorisée en présence d'un syndrome compressif : tumeur (6, 7,10,22,13,14), adénopathies, mais aussi compression des veines du mollet par l'arceau du soléaire, sans oublier le syndrome de Cockett dans lequel la veine iliaque primitive gauche est comprimée entre l'artère iliaque primitive droite et le rachis lombaire (8,16,23), ni les compressions extrinsèques (vestimentaires par exemple) (8)

Un facteur de stase plus récemment identifié concerne les voyages prolongés en voiture, en car, en train ou en avion (24,25) : la stase veineuse est liée à la position assise prolongée, à la pression exercée par le siège qui comprime les veines poplitées et fémorales , ainsi qu'à l'inactivité des passagers, tous ces facteurs diminuant le retour veineux (24). Pour décrire les accidents thromboemboliques qui surviennent lors des voyages en avion, on parle du « syndrome de la classe économique » (25) : fauteuils exigus et inconfortables gênant la circulation veineuse, hydratation et déambulation insuffisantes (25). Ce risque thromboembolique augmentant avec la durée du vol (25) est à l'origine de plusieurs publications récentes où certaines mesures prophylactiques sont d'ailleurs proposées. Une étude concernant 61 décès survenus lors de voyages aériens a montré que 11 de ces décès (soit 18 %) étaient dus à une embolie pulmonaire (24).

Le risque thromboembolique est multiplié par cinq lors d'une grossesse, il est également important lors de l'accouchement et du post-partum (10, 22, 14, 26-27).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

1-2 Les lésions de la paroi veineuse

Le dénudement de l'endothélium est responsable d'une agrégation plaquettaire potentiellement thromboemboligène (16). Ce mécanisme peut expliquer la survenue d'une thrombose veineuse au décours d'une plaie, d'un poly-traumatisme (8), de la pose d'un cathéter (28,29) mais également au contact d'une inflammation ou d'un foyer infectieux (8).

L'altération de la paroi endothéliale est aussi favorisée par l'âge (8), les lésions variqueuses, l'insuffisance veineuse superficielle ou profonde, et les séquelles de phlébothromboses (ce qui explique en partie le rôle des antécédents de thrombose veineuse profonde) (7,8,16).

L'envahissement des structures vasculaires par des cellules tumorales peut également être à l'origine d'une thrombose veineuse (8,30).

1-3 L'hypercoagulabilité

On la retrouve lors de l'hyperplaquettose et dans toutes les situations où existe une hyperviscosité sanguine : polyglobulie, hyperleucocytose, syndromes myéloprolifératifs (8, 22, 12, 16,19, 23,31, 32).

Un état pré-thrombotique se retrouve dans beaucoup de cancers (30). Une maladie thromboembolique veineuse est décrite en moyenne chez 15 % des patients cancéreux (13,30).

Le risque de la maladie thromboembolique veineuse dépend en partie du type de néoplasie, et les patients porteurs d'adénocarcinomes muco-sécrétants du tube digestif, de cancers pancréatiques, pulmonaires ou ovariens, de leucémies aiguë promyélocytaire ou de syndromes myéloprolifératifs sont les plus exposés (30).

Certains cancers du poumon, du pancréas ou de la prostate libèrent des enzymes activatrices de la coagulation ainsi que des thromboplastines tissulaires dans la circulation sanguine (13,16).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

L'activation de la coagulation est la conséquence de plusieurs mécanismes :

- les cellules tumorales et les cellules inflammatoires péri-tumorales sécrètent des facteurs pro-coagulants : ceci a été mis en évidence chez 85 % des patients cancéreux (33,13,30),
- des anomalies des protéines de la coagulation sont associées à certaines tumeurs (principalement les tumeurs à composante mucineuse),
- des phénomènes d'activation plaquettaire intra-vasculaires par les cellules tumorales (30), ainsi qu'une augmentation de l'adhésivité ou de l'agrégabilité plaquettaire (33,13) induites par les cellules tumorales et favorisées par les protéines adhésives de la matrice extracellulaire produite par ces mêmes cellules tumorales (33).
- une thrombocytémie (13) s'observe chez 30 à 60 % des patients cancéreux (33), en particulier lors d'atteintes pulmonaires, gastriques, ovariennes ou mammaires évoluées (30). Elle peut être due à une démargination plaquettaire ou à une augmentation de la thrombopoïétine (30).

L'hyperviscosité sanguine peut être due à l'hémoconcentration : une étude a démontré que chez des sujets sains en position assise prolongée, il apparaissait au bout d'une heure une nette diminution du flux sanguin et une augmentation de l'hématocrite et des protéines plasmatiques (24, 25). Tout ceci tend à augmenter le risque thrombogène (24,25).

L'hyperviscosité sanguine peut également être la conséquence d'une déshydratation, en cas, par exemple de fortes chaleurs, d'un apport hydrique insuffisant ou d'un excès de boissons alcoolisées (24, 25). Une étude réalisée chez des passagers d'un vol commercial d'une durée de 20 heures a pu mettre en évidence une très importante diminution du volume urinaire ainsi qu'une augmentation de Posmolarité sanguine, reflétant la déshydratation habituellement observée lors des voyages aériens (24, 25).

1-4 La défaillance des mécanismes anti-thrombotiques

On distingue des anomalies constitutionnelles et des anomalies acquises :

a. Les anomalies constitutionnelles de l'hémostase prédisposant aux thromboses

on les divise en 3 grands groupes (36) :

- la diminution de la fibrinolyse, due à la chute de production des prostacyclines ou au défaut de production ou de libération des activateurs pariétaux du plasminogène (9,14,26,34),
- les dysfibrinogénémies (9,17, 20, 22, 23, 26, 34),
- les déficits en inhibiteurs de la coagulation, d'origine congénitale, ayant pour conséquence des épisodes de thrombophlébites récidivants, de survenue précoce, souvent avant la quarantaine : ce sont les déficits en antithrombine III, en protéine C et en protéine S, tous trois de transmission autosomique dominante (9,11,12,14,16,17, 22, 20-23, 26,31-35). Leur incidence est de 5 à 1 % en cas de maladie thromboembolique avérée, et de moins de 5 % dans la population générale (19).

Il faut ajouter à cela, l'hyperhomocystéinémie (8,11, 12,20,32) et la découverte plus récente, en 1993, de la résistance à la protéine C activée, par mutation de l'arginine en position 506 remplacée par la glutamine au niveau du gène du facteur V de la coagulation (transmission autosomique dominante) (8, 11, 14, 20, 21, 26, 30, 32,34). Cette dernière mutation est l'anomalie constitutionnelle la plus souvent rencontrée actuellement. Elle est mise en évidence chez 15 à 30 % des personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de thrombophlébites (30,34)

b. Les anomalies acquises

- présence d'anticoagulant circulant tels les anti-prothrombinases : certaines d'entre elles sont fréquemment associées au lupus érythémateux disséminé, d'autres sont

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- retrouvées au cours d'affections auto-immunes, de syndromes myéloprolifératifs ou de néoplasmes (9,32),
- présence d'anticorps anti-phospholipides, rencontrés dans le syndrome primaire des anti-phospholipides, ainsi que dans certaines maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladie de Behcet), certaines syndromes néoplasiques, myéloprolifératifs, infectieux, et lors de la prise médicamenteuse de phénothiozine (8, 20, 22,34),
 - une contraception par œstrogènes peut entraîner dans certains cas une résistance acquise à la protéine C activée (32, 36), une baisse de l'antithrombine III (16, 32) et une baisse de la protéine S (tableau N° 1). On admet actuellement que l'usage des oestro-progestatifs s'accompagne d'un risque accru de maladie thromboembolique veineuse sans qu'il soit possible de retrouver une différence significative entre les pilules de deuxième ou de troisième génération, à l'exception des pilules de troisième génération contenant du désogestrel et 20 microgrammès d'éthinylestradiol où ce risque paraît plus important (36),
 - l'étude HERS (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study) a mis en évidence un risque accru d'accident veineux thromboembolique chez des femmes qui suivent un traitement hormono-substitutif journalier per os associant 0,625 milligrammes d'oestrogènes et 2,5 milligrammes de medroxyprogestérone par rapport à celles sous placebo. Cet essai qui comportait 2763 femmes s'est déroulé sur une période de 4,1 ans. Il a mis en évidence une augmentation significative du risque de maladie thromboembolique (odds ratio : 2,89; intervalle de confiance 95 % : 1,5 à 5,8) (37), mais ces résultats ne peuvent être extrapolés au traitement hormonal substitutif par voie percutané.
 - une baisse de l'anti-thrombine III et de la protéine S est possible en cas de syndrome néphrotique (9),

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- une baisse de la protéine C a été observée en cas d'homocystinurie (9) un déficit en protéine S a été mise en évidence dans le diabète (9) et en cas de grossesse (18,20,32),
- une baisse des protéines C et S et de l'anti-thrombine III apparaît dans certains cancers (13, 33), certaines atteintes hépatiques (29) et en cas de coagulation intra-vasculaire disséminée (32).
- une baisse de l'anti-thrombine III a été observée dans certains syndromes myélo-prolifératifs (32).
- enfin, certaines maladies inflammatoires telles la rectocolite ulcéro-hémorragique, la maladie de Crohn et la maladie de Buerger peuvent être à l'origine d'anomalies acquises de l'hémostase (19).

Tableau N° I : mécanismes de certaines anomalies acquises de l'hémostase

	diminution de la protéine C	diminution de la protéine S	diminution de l'antithrombine III	résistance à la protéine C activée
contraception par œstrogènes		X	X	X
syndrome néphrotique		X	X	
Homocystinurie	X			
Diabète		X		
Grossesse		X		
certains cancers	X	X	X	
certaines atteintes hépatiques	X	X	X	
coagulation intra-vasculaire disséminée	X	X	X	
certains syndromes myéloprolifératifs			X	

1-5 Autres facteurs de risque

a. Le vieillissement

L'incidence de la thrombose veineuse profonde est de 0,13 % pour les 65–69 ans, elle est de 0,29 % pour les 85–89 ans. A 80 ans, 10 % de la population a dans ses antécédents une thrombose veineuse profonde, contre 0,5 % à 50 ans (38). L'étude de J.A. Heit montre que durant la période de 1966 à 1990 dans le Minnesota, sur une population homogène et stable de 2218 patients ayant fait un premier épisode de maladie thrombo-embolique , l'incidence annuelle de la maladie est de 1 / 1.000 , mais varie de moins de 1 /10.000 avant 40 ans à environ 1 /100 au delà de 75 ans (39).

Le vieillissement entraîne une augmentation du risque tromboembolique du fait de plusieurs facteurs (38) :

- l'apparition de modifications anatomo-physiologiques. Citons par exemple l'augmentation de la distension veineuse, la diminution de l'efficacité de la pompe veineuse et l'augmentation des maladies dégénératives veineuses,
- des modifications physiologiques de l'hémostase : augmentation du fibrinogène, des peptides d'activation et des D-Dimères, diminution de la fibrinolyse.
- la fréquence accrue des facteurs de comorbidité et des facteurs de risque de thrombose veineuse que sont la réduction de la mobilité, l'obésité, les antécédents veineux, l'insuffisance cardiaque et les néoplasmes.

b. Les facteurs ethniques

Il semble que les populations africaine et asiatique soient moins prédisposées à la maladie thromboembolique que la population occidentale (22). Par ailleurs, la mutation du gène codant pour le facteur V à l'origine de la résistance à la protéine C activée n'a été retrouvée que dans les populations d'origine caucasiennes (11).

2. CLINIQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

2-1 La thrombose veineuse des membres inférieurs

a. La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

Il s'agit d'une affection fréquente : 150.000 cas annuels en France, caractérisée par son grand polymorphisme clinique (8). Le diagnostic clinique de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est très peu sensible et très peu spécifique (27,40, 41). Aucun signe clinique ne permet à lui seul d'affirmer ou d'éliminer ce diagnostic (41). Dans plus de 50 % des cas, la suspicion clinique n'est pas confirmée par des examens complémentaires objectifs. Parallèlement, environ 50 % des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs sont asymptomatiques (35).

On distingue principalement deux tableaux cliniques : la phlébo-thrombose surale ou sous-poplitée et la phlébo-thrombose ilio-fémorale ou sus-poplitée (16). Il est important de les différencier car le risque emboligène est plus élevé lorsque la thrombose se situe au-dessus du genou :

- dans la phlébo-thrombose surale, le mollet est chaud, sa circonférence est augmentée avec défaut de ballottement et douleur du mollet spontanément et à la dorsi-flexion du pied (signe de Homans) (8, 16, 23, 42). On palpe un cordon veineux induré (16, 23), l'œdème est discret, en situation rétro-malléolaire, mais il peut atteindre le mollet (42), avec dilatation des veines superficielles, la fièvre est modérée avec dissociation pouls/température (pouls grim pant de Mahler) (8).
- Dans la phlébo-thrombose ilio fémorale, on note une altération de l'état général avec hyperthermie. L'œdème s'étend à la jambe en cas de thrombose poplitée (42), voire sur tout le membre inférieur en cas de blocage ilio-fémoral (42). Cet œdème est dur, chaud et douloureux, accompagné d'hydarthrose et d'adénopathies inguinales (16).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Très rarement, la thrombose veineuse profonde peut se manifester par une «phlébite bleue » , d'installation progressive ou brutale, avec une ischémie artérielle surajoutée :abolition des pouls distaux, membre inférieur froid et cyanose (16, 43) et parfois un état de choc. Il s'agit d'un blocage aigu du carrefour saphéno-fémoro-iliaque avec un œdème brutal et une mise en tension sous aponévrotique entraînant une compression de la circulation artérielle. Le pronostic est sévère et l'évolution vers la gangrène est fréquente avec un risque embolique élevé.

Il existe un autre tableau clinique : celui de la « Phlegmatia alba dolens ». Il s'agit le plus souvent d'une phlébite fémoro-iliaque qui associe une douleur de l'aîne et de la face antérieure de la cuisse avec impotence fonctionnelle, un œdème de tout le membre, une peau blanche et chaude, avec apparition d'une circulation collatérale à la partie supérieure de la cuisse et de l'abdomen. Il faut rechercher une compression extrinsèque (43).

Le diagnostic clinique de la thrombose veineuse profonde est difficile car les signes cliniques correspondent bien souvent à l'expression des principaux diagnostics différentiels : thrombose veineuse superficielle, lésions musculaires ou tendineuses, kystes (synovial ou poplité), sciatique, érysipèle, lymphangite, cellulite inflammatoire, hématome profond, lymphoedème, insuffisance veineuse superficielle ou profonde, compression extrinsèque, insuffisance cardiaque droite, insuffisance rénale ou hépatique. La présence de signes unilatéraux tels l'œdème, la tension douloureuse du mollet, une douleur suivant un trajet veineux, l'augmentation de la température cutanée, la dilatation des veines superficielles, dans un contexte thrombogène (immobilisation, période post-chirurgicale...) doit toujours faire évoquer le diagnostic (8, 43).

Plusieurs études récentes ont montré l'intérêt diagnostic de scores de probabilités cliniques avant la réalisation des examens complémentaires. Le score décrit et validé par Wells permet de classer la probabilité clinique en « faible », «modérée », ou « forte » en fonction des réponses apportées aux items (tableau N° 2) (41).

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.

**Tableau N° II : détermination de la probabilité clinique
d'une thrombose veineuse profonde (score de Wells)**

cancer évolutif (traitement en cours, ou dans les 6 mois précédents, ou palliatif)	+1
paralysie, parésie, ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	+1
immobilisation récente de plus de 3 jours, ou chirurgie majeure hors des 3 derniers mois	+1
douleur localisée le long d'un (ou plusieurs) axe(s) veineux	+1
gonflement de tout un membre inférieur	+1
gonflement du mollet asymétrique (différence supérieure à 3 cm mesurée 10 cm sous la tubérosité tibiale)	+1.
œdèmes prenant le godet uniquement du côté symptomatique	+1
circulation veineuse superficielle (hors varices)	+1
diagnostic autre que celui de thrombose veineuse profonde aussi (ou plus) vraisemblable	-2
total inférieur ou égal à zéro	probabilité faible
total égal à 1 ou 2	probabilité modérée
total supérieur ou égal à 3	probabilité forte

Il existe cependant quelques limites à l'utilisation de ce score (41):

- ce score a été validé chez des patients sans antécédants de phlébite,
- il n'existe aucune preuve que ce score formel soit supérieur à une simple évaluation empirique où le clinicien classe lui-même la probabilité en « faible », « modérée » ou « forte ».

b. Les thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs

Du point de vue de la terminologie, il est plus exact de parler de thrombose veineuse superficielle que de péri-phlébite ou de para-phlébite qui font croire à tort qu'il s'agit d'une affection purement extra-vasculaire totalement bénigne (44,45). En effet, si elles ne sont pas aussi potentiellement dangereuses que les thromboses veineuses profondes, elles peuvent néanmoins se compliquer d'embolies pulmonaires, être fréquemment associées à une thrombose

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

veineuse profonde (par extension à partir des crosses ou des perforantes), ou révéler une pathologie potentiellement grave. La découverte d'une thrombose veineuse superficielle implique donc la réalisation d'un bilan veineux complet à l'aide de la clinique et de l'écho-doppler, mais aussi dans certains cas la recherche d'une étiologie.

Leur localisation prédomine à la grande veine saphène (57%), la petite veine saphène étant atteinte dans 21 % des cas

Cliniquement elles se manifestent par une tuméfaction douloureuse et inflammatoire avec augmentation de la chaleur locale, sur le trajet d'une veine superficielle. La palpation de cette région exacerbe cette douleur et permet d'apprécier l'étendue de l'atteinte veineuse par la recherche d'un empâtement plus ou moins étendu. A distance de cette phase douloureuse, la palpation mettra en évidence un cordon induré non dépressible correspondant à l'oblitération de la lumière veineuse par le thrombus. La disparition progressive de ce cordon laissera la place à une pigmentation résiduelle brunâtre plus ou moins foncée, témoin du phénomène inflammatoire antérieur. Il est important de remarquer que le niveau réel de la thrombose veineuse est constamment plus proximal que la localisation des signes cliniques (44,45,46).

Il existe deux grandes formes de thromboses veineuses superficielles:

- les thromboses veineuses superficielles sur veines variqueuses, qui représentent 75 % des cas, sont une complication fréquente (10 %) des varices : elles sont le plus souvent localisées au niveau des paquets variqueux et sont à l'origine de douleurs très vives. Une thrombose veineuse profonde est retrouvée dans 9,75 % des cas de thrombose veineuse superficielle sur veine variqueuse.

- Les thromboses veineuses superficielles sur veines saines représentent 25 % des cas : elles sont plus souvent associées à une thrombose veineuse profonde (43 % des cas), se compliquent plus souvent d'embolies pulmonaires et posent l'indication d'une recherche étiologique.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Une étude prospective incluant 100 patients qui présentaient des signes cliniques de thromboses veineuses superficielles confirmées par l'écho-doppler a été pratiquée d'octobre 1997 à mai 1999 dans un cabinet d'angiologie. En voici les principaux résultats (46) :

- prédominance féminine (62 %),
- âge moyen : 61,9 ans,
- le territoire de la grande saphène a été atteint 78 fois, contre 25 fois pour celui de la petite veine saphène, dans 88 % des cas sur veines variqueuses et dans 12 % des cas sur veines non variqueuses,
- une extension à des veines profondes a été mise en évidence dans 17 % des cas, soit par des veines perforantes, soit par une crosse saphénienne, tandis que des thromboses veineuses profondes associées mais anatomiquement distinctes ont été retrouvées 15 fois (15 % des cas), 9 fois du même côté et 6 fois du côté controlatéral, enfin, une embolie pulmonaire a été suspectée chez dix de ces patients : elle fut confirmée chez trois d'entre eux (3 % des cas).

Les thromboses veineuses superficielles sont donc à considérer comme partie intégrante de la maladie thromboembolique du fait de leurs étiologies communes, des risques d'associations à une thrombose veineuse profonde et du risque non nul de complications emboliques (44).

2-2 La thrombose veineuse des membres supérieurs

Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs représentent 2 à 4 % de l'ensemble des thromboses veineuses profondes des membres. Leur faible incidence s'explique par plusieurs facteurs:

- la contrainte hydrostatique est plus faible qu'au niveau des membres inférieurs,
- la proximité du cœur (trajet de retour veineux moins long),
- la petite taille et le faible nombre des valvules veineuses,
- une mobilisation constante,

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- une activité fibrinolytique endothéliale plus importante.

La localisation de ces thromboses est sous-clavière dans 75 % des cas, axillaire dans près de 50 % et humérale dans un quart des cas.

Les étiologies sont sensiblement identiques à celles décrites précédemment, mais certaines sont particulières au membre supérieur:

- les thromboses veineuses sur cathéters veineux centraux sont la première cause de thromboses veineuses profondes du membre supérieur,
- les thromboses veineuses d'effort surviennent le plus souvent chez des hommes âgés de 20 à 40 ans. Elles sont la conséquence d'un blocage circulatoire suite à des microtraumatismes induits par certains mouvements ou par certaines positions particulières entraînant des contraintes mécaniques dans la traversée cervico-thoraco-bracchiale. Elles sont d'ailleurs favorisées par le syndrome de la traversée thoraco-bracchiale (qui devra être recherché par écho-doppler ou par tomodensitométrie tri-dimensionnelle et que l'on retrouve effectivement dans 3,5 à 10 % des cas selon les séries),
- les compressions extrinsèques : goitre endo-thoracique, anévrisme artériel, adénopathie médiastinale ou sous-claviculo-axillaire, cancer du sein ou du poumon,
- l'implantation d'un stimulateur cardiaque,
- Les traumatismes : fracture de la clavicule, de la première côte ou de l'humérus, hématome des parties molles de l'épaule ou du membre supérieur,
- la chirurgie du membre supérieur,
- l'injection de cocaïne ou d'héroïne chez le toxicomane entraîne souvent une phlébite septique. Celle-ci peut se compliquer d'embolie pulmonaire, mais aussi de septicémie ou d'endocardite infectieuse.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Cliniquement, la thrombose veineuse profonde d'un membre supérieur peut être totalement asymptomatique mais elle est le plus souvent bruyante. On décrit une phase de pré-thrombose et une phase de thrombose :

- dans la phase dite de pré-thrombose, on note l'apparition d'un œdème intermittent du membre, surtout au niveau de la face dorsale des mains et des doigts, pouvant être accompagné d'une sensation d'engourdissement et de lourdeur de ce membre (28),
- dans la phase de thrombose constituée, une douleur aiguë du bras ou de l'épaule avec impotence fonctionnelle ou une sensation de lourdeur peuvent être inaugurales, l'œdème intermittent devient permanent, luisant et érythro-cyanotique, prédominant le plus souvent au dos de la main, pouvant quelquefois s'étendre à tout le membre supérieur, jusqu'au sein, effaçant ainsi le creux axillaire. Par la suite, une dilatation du réseau veineux superficiel peut s'observer, ainsi que l'apparition d'une circulation veineuse collatérale au niveau de l'épaule et de la paroi thoracique antérieure (32). Un cordon induré profond correspondant à une veine axillaire thrombosée peut se palper dans un tiers des cas dans le creux axillaire (28, 29, 47).

En cas de thrombose veineuse superficielle sur voie veineuse, la clinique évolue en 6 phases décrites selon les critères de Maddox: après une première phase asymptomatique, apparaît une douleur au point de ponction, puis un érythème et / ou une tuméfaction, la quatrième phase correspond à une douleur accompagnée d'un érythème, d'une tuméfaction et d'une induration, la cinquième correspond à un cordon veineux induré palpable, la dernière retrouve tous ces signes de manière franche et impose l'arrêt de la perfusion (48).

Dans le cas des thromboses veineuses profondes sur cathéter, la clinique est moins riche: quelques veines superficielles sont dilatées, un œdème de la main ou, plus rarement, un comblement du creux sus-claviculaire apparaissent. Elles se compliquent plus fréquemment de la survenue d'une embolie pulmonaire.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Les thromboses veineuses par compression extrinsèque sont souvent asymptomatiques puisque le réseau collatéral a le temps de se développer : ainsi les seuls signes remarquables sont: un réseau collatéral superficiel, accompagnant un œdème chronique pouvant effacer le galbe de l'épaule. Cependant l'extension de cette thrombose à la veine cave supérieure entraîne un syndrome cave supérieur associant notamment un œdème en pèlerine et une turgescence jugulaire (47).

Le diagnostic de thrombose veineuse profonde du membre supérieur est affirmé soit par l'écho-doppler veineux, soit par la phlébographie (29).

Les complications des thromboses veineuses du membre supérieur sont l'extension à la veine cave supérieure ou à la veine jugulaire avec exceptionnellement thrombose cérébrale, un risque d'embolie pulmonaire (de 6,6 à 14 % selon les études) majoré lorsque le côté droit est atteint du fait de la plus grande longueur du tronc brachio-céphalique à gauche (6 cm), alors qu'à droite le trajet de la veine sous-clavière ne mesure que 2,5 cm (47).

2-3 L'embolie pulmonaire

Elle se définit comme étant l'obstruction partielle ou totale du lit artériel pulmonaire par des caillots provenant majoritairement d'une thrombophlébite des membres inférieurs (6, 26, 49), moins souvent d'une veine pelvienne, abdominale ou du membre supérieur, rarement d'une thrombose de l'oreillette ou du ventricule droit (6).

Il s'agit d'une pathologie fréquente, observée chez 0,35 à 2 % des malades hospitalisés et retrouvée dans 7 à 30 % des vérifications nécropsiques (6). Son incidence très sous-estimée (12, 29) est stable à 100.000 cas par an en France où elle entraîne 10.000 décès annuels.

De nombreux signes cliniques peuvent être observés dans l'embolie pulmonaire, certains prédominant de part leur fréquence (tableau N° 3), mais peu de maladies aussi fréquentes que l'embolie pulmonaire sont aussi difficiles à diagnostiquer. Aucun signe clinique ne permet d'affirmer ou de confirmer le diagnostic dans la mesure où ces signes sont peu sensibles et peu spécifiques de cette pathologie (4, 11, 20,23,26,50)

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

C'est finalement l'association de ces signes, le contexte clinique, les antécédents et l'anamnèse qui permettent de porter une suspicion diagnostique tandis que les examens complémentaires apportent la preuve diagnostique ou permettent de poser un des nombreux diagnostics différentiels de cette maladie (21,54).

La sévérité de la symptomatologie est en général proportionnelle à l'obstruction artérielle (35). Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont la polypnée, la dyspnée et la douleur thoracique (7,14,35, 49).

La polypnée est le signe le plus fréquent (49), une dyspnée isolée sans explication évidente est évocatrice (4), la douleur thoracique, présente dans 58 à 88 % selon les études (21, 51), se traduit en général par une douleur pleurale (6) : un point de côté brutal, coupant la respiration (32,47), augmentée par cette dernière, due à des embolies périphériques (4,55) à l'origine d'infarctus pulmonaires (55). Dans plus de 8 % des embolies, cette douleur thoracique se présente sous la forme d'une véritable douleur angineuse constrictive rétro-sternale (21) irradiant vers les épaules et les membres supérieurs : ceci est dû à une insuffisance coronarienne fonctionnelle (49). Une grande anxiété, une tachycardie, ainsi qu'une toux sèche ou productive ramenant parfois quelques crachats mousseux peuvent chacun être observés dans la moitié des cas environ (49, 50).

L'auscultation pulmonaire peut retrouver des râles bronchiques dans 30 à 60 % des cas (17, 21, 50), une diminution du murmure vésiculaire dans 25 % des cas (52), ou un frottement pleural (49). Il existe des formes trompeuses, généralement périphériques, qui se traduisent cliniquement et radiologiquement par un tableau de pneumopathie traînante (4,35).

Les autres signes parfois mis en évidence sont, par ordre de fréquence décroissant (14,17, 23, 35, 49, 50) :

- une température supérieure à 38,5 ° C,
- une phlébite clinique d'un membre,
- une hémoptysie (due à un infarctus pulmonaire),

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- une cyanose,
- une hypotension avec pincement de la différentielle, plus ou moins accompagnée de lipothymie ou de syncope, voire de signes d'insuffisance ventriculaire droite (hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire, turgescence des jugulaires) ou un état de choc (23, 49, 55, 56) dû à de gros emboles centraux (4, 55). C'est dans ces cas d'insuffisance ventriculaire droite que l'auscultation cardiaque peut mettre en évidence un éclat du deuxième bruit pulmonaire en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou un bruit de galop pré-systolique droit accompagné d'un signe de Harzer (14, 49, 50). Un frottement péricardique ainsi qu'un souffle d'insuffisance tricuspидienne fonctionnelle ne sont pas exceptionnels.

L'embolie massive, souvent post-opératoire ou obstétricale, est due à la migration dans l'artère pulmonaire de gros caillots formés en amont dans la circulation de retour veineuse, réduisant la vascularisation pulmonaire de plus de 60% . Les formes foudroyantes sont rapidement mortelles avec arrêt cardio-respiratoire. D'autres formes, moins rapides, se manifestent par une lipothymie ou une syncope initiale avec collapsus, cyanose, état de choc, signes de surcharge ventriculaire droite, hypotension artérielle et élévation de la pression veineuse (57). Les embolies pulmonaires graves ont une mortalité de 20 à 30 %, qui atteint 65 % en cas d'arrêt cardio-respiratoire (57).

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.

Tableau N° III : principaux signes cliniques dans l'embolie pulmonaire (par ordre de fréquence décroissant). Ces chiffres sont variables selon les études (7, 17, 21, 26, 49,50)

Signes cliniques	Fréquence
Polypnée	58 à 92 %
Dyspnée	72 à 84 %
Douleur thoracique	58 à 88 %
râles bronchiques	30 à 60 %
Anxiété	50 à 59 %
Tachycardie	30 à 56 %
Toux	37 à 53 %
Phlébite clinique	15 à 35 %
Température supérieure à 38,5°C	7 à 35 %
Hémoptysie	10 à 30 %
diminution du murmure vésiculaire	25%
Cyanose	10 à 19 %
Hypotension artérielle	15%
Syncope	6 à 13 %
Signes d'insuffisance ventriculaire droite	10%
Etat de choc	8 à 10 %

De nombreuses études consacrées à la suspicion d'embolie pulmonaire aux urgences ont permis d'aboutir à des scores de probabilité clinique (55). La probabilité clinique peut être estimée par le score de Wells (tableau N° 4) qui semble le plus simple à mettre en œuvre malgré son aspect controversé et peu applicable dans certaines situations (broncho-pneumopathie chronique obstructive, réanimation) (55).

Tableau N° IV : score clinique de Wells en cas de suspicion d'embolie pulmonaire

Variable	score (points)
symptômes cliniques de thrombose veineuse	3
Cancer	1
fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute	1.5
immobilisation ou chirurgie dans le mois précédent	1,5
antécédent thromboembolique veineux	1,5
Hémoptysie	1
absence d'alternative diagnostique	3

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Le score de probabilité clinique de Wells est obtenu en additionnant les points obtenus pour chaque item (58). Un score inférieur ou égale 1,5 points correspond à une faible probabilité d'embolie, un score entre 2 et 5,5 points correspond à une probabilité intermédiaire et un score supérieur ou égal à 6 points donne une forte probabilité (58).

Une forte suspicion clinique devra inciter à poursuivre les investigations même si un examen de sensibilité imparfaite est normal (58).

3. Examens complémentaire de la maladie thromboembolique

En pratique, les diagnostics cliniques de thrombose veineuse des membres inférieurs et d'embolie pulmonaire sont difficile à affirmer de manière certaine (64) car les signes cliniques manquent à la fois de sensibilité et de spécificité. Même l'utilisation des scores cliniques est insuffisante. Il est donc nécessaire d'effectuer des investigations quelque soit le degré de suspicion clinique afin d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic. On dispose actuellement d'un certain nombre d'examens complémentaires dont la sensibilité et la spécificité sont variables : ce sont essentiellement des examens d'imagerie et le dosage des D-Dimères.

La radiographie du thorax, l'électrocardiogramme et les gaz du sang pratiqués à titre quasi systématique à l'admission d'un patient suspect d'embolie pulmonaire sont peu sensibles et peu spécifiques (40,59). S'ils n'ont aucune valeur de certitude, ils ont néanmoins une valeur d'orientation en faveur du diagnostic d'embolie pulmonaire (28) ou d'un de ses diagnostics différentiels (14), mais nous ne les détaillerons pas ici. Nous n'aborderons pas non plus les examens qui entrent dans le cadre du diagnostic étiologique de la maladie thromboembolique.

I. POLE VEINEUX

a. L'écho-doppler veineux

L'écho-doppler veineux est devenu l'examen radiologique de première intention en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde. C'est un examen non invasif qui peut être réalisé

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

au lit du patient). Il permet de confirmer le diagnostic soit directement en montrant une image hyper-échogène intraveineuse correspondant à un thrombus, soit indirectement, par l'absence de compressibilité par la sonde de la veine atteinte avec dilatation de cette dernière.

Lorsque l'on utilise le doppler couleur, un remplissage incomplet de la veine est en faveur d'une obstruction partielle, l'absence de remplissage étant en faveur d'une occlusion veineuse. Le doppler couleur permet également de visualiser une éventuelle circulation collatérale, ce qui constitue un signe indirect de thrombose veineuse. L'examen sera douteux en cas d'incompressibilité veineuse limitée à moins d'un centimètre, sans image de thrombus, dans une région habituellement facile à comprimer^{4, 5, 7, 42, 43, 60, 61, 62}.

La spécificité et la sensibilité de cet examen sont très élevées (40, 41, 58, 64) : de l'ordre de 93 à 100 % (66) pour le diagnostic de thrombose veineuse proximale suspoplitée dans certaines conditions (31, 41, 65) : chez des patients symptomatiques non obèses, indemnes d'autres pathologies touchant les membres inférieurs (traumatismes importants, radiations, troubles trophiques). Ces performances baissent dans le territoire sous-poplité (40), notamment lorsqu'il s'agit d'étudier des thromboses distales (65), du fait des nombreux trajets de dérivation (16, 60), ce qui donne au total, tous territoires confondus, une sensibilité variant de 78 à 95 % pour une spécificité de 92 à 100% (66).

Le large accès à l'écho-doppler veineux des membres inférieurs a modifié la vision classique des thromboses veineuses superficielles sur veines variqueuses, et celles-ci doivent être explorées de la même façon et dans les mêmes délais que les suspicions de thromboses veineuses profondes. Dans le cadre des thromboses veineuses superficielles, l'écho-doppler permet (46) :

- de confirmer leur diagnostic,
- de définir leur localisation et leur étendue,
- de rechercher une thrombose veineuse profonde, qu'elle soit anatomiquement distincte du réseau veineux superficiel ou qu'elle soit l'extension de ce dernier,

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- de rechercher une thrombose de veine perforante ou d'une crosse de veine saphène.

Chez un patient cliniquement suspect d'embolie pulmonaire, la découverte d'une thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur permet de retenir le diagnostic d'embolie sans avoir à pratiquer d'autres examens complémentaires (4, 58, 64).

Limites de l'échographie-doppler :

- il est opérateur et matériel-dépendant (31, 42, 43, 60) : sa fiabilité dépendra de l'expérience et de la disponibilité de l'opérateur et du matériel qui doit être performant et actualisé, en particulier pour l'exploration du réseau distal. Le problème de la disponibilité 24 heures sur 24 pourrait être résolu en formant les urgentistes à la méthode simplifiée par étude de la compressibilité veineuse qui semble donner des résultats fiables (67) tout en réduisant le temps de prise en charge aux urgences,
- il ne fournit pas une cartographie veineuse comme c'est le cas avec de la phlébo-graphie (43),
- l'écho-doppler veineux est d'interprétation difficile dans un certain nombre de circonstances particulières : chez les sujets obèses ou en post-opératoire avec des cicatrices, après un traumatisme récent important, des séquelles post-radiques, ou chez des patients ayant des troubles trophiques cutanés (43). Dans ces conditions « non standard », la sensibilité de l'examen baisse du fait de l'apparition de faux négatifs, d'autant plus que le réseau sous-poplité (plus difficile à explorer) est atteint: par exemple, cette sensibilité chute à 60 % en cas de chirurgie orthopédique du membre inférieur (31),
- chez les patients ayant des antécédents de phlébite, la persistance de signes cliniques à distance d'un épisode initial complique le diagnostic puisqu'un écho-doppler veineux reste anormal chez environ 50 % des patients un an après une

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

thrombose veineuse proximale. Dans ces conditions, il faut comparer cette échographie à une précédente et il est nécessaire de mettre en évidence une incompressibilité veineuse dans un territoire antérieurement bien compressible pour affirmer le diagnostic ((41).

Par conséquent, une échographie doppler veineuse normale ne suffit pas toujours à écarter définitivement le diagnostic, mais si elle est positive, elle établit ce diagnostic et permet de débiter un traitement anticoagulant adapté (5,31).

b. La phlébographie

C'est un examen invasif (5, 41) qui permet de visualiser l'ensemble du réseau veineux des membres inférieurs (35, 43, 60). Elle reste la méthode de référence permettant de faire le diagnostic, de préciser le siège, l'extension et éventuellement l'étiologie d'une thrombose veineuse d'un membre inférieur (7,40,43,60,62,64,68).

Sur un patient en décubitus dorsal strict, on injecte progressivement un produit iodé hypo-osmolaire par une veine du dos du pied de manière bilatérale (42, 45). Une compression du réseau superficiel par la mise en place d'un garrot au niveau de la cuisse et de la cheville de chaque côté permet la visualisation du réseau profond. On peut également visualiser les veines iliaques et la veine cave inférieure en injectant un bolus de produit opaque pendant une compression fémorale, avec relâchement secondaire de cette compression (43).

Les quatre principaux signes visibles à la phlébographie sont la lacune, l'arrêt en cupule, l'absence de segment veineux principal et la présence d'une circulation collatérale (42,43). Le principal critère de la thrombose veineuse est la présence d'une lacune endoluminale du produit de contraste (image radio-claire) constante sur plusieurs clichés, de même que l'arrêt en cupule du produit de contraste (40-43,62,64).

L'examen est considéré comme positif lorsque l'absence d'un segment veineux principal, associé à l'existence d'une circulation collatérale, est située entre deux segments principaux parfaitement visualisés (43).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Même si elle reste l'examen de référence pour le diagnostic des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et supérieurs, ses indications sont actuellement rares en pratique courante du fait de la lourdeur des moyens matériels et de personnel à mettre en œuvre (40,41), et de la généralisation de l'écho-doppler (7,14,60, 64).

Ses indications sont actuellement restreintes aux situations suivantes :

- négativité ou résultat douteux à l'écho-doppler veineux (42),
- impossibilité de trancher entre une phlébite ancienne et un épisode récent (41),
- normalité de l'écho-doppler veineux avec forte suspicion clinique (41) et augmentation des D-Dimères (7),
- compressibilité veineuse par la sonde d'échographie techniquement ou anatomiquement impossible (41),
- phlébothrombose sus-poplitée ilio-fémorale,
- décision de pose d'un filtre cave (64),
- recherche d'une compression (exemple du syndrome de Cockett).

Inconvénients et limites :

- son aspect invasif, traumatisant et douloureux, surtout si la thrombose est obstructive et inflammatoire (43),
- les risques de thromboses secondaires ou d'allergies aux produits de contraste (16,43),
- sa négativité ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic de thrombose veineuse profonde car il n'est pas toujours possible de visualiser toutes les veines de la jambe (43). Les thromboses veineuses des veines profondes musculaires (veines soléaires et jumelles) sont longtemps passées inaperçues lorsque seule la phlébographie était utilisée (60,64),
- le diagnostic de thrombose veineuse profonde est incertain en l'absence de l'image directe du thrombus qui est seule spécifique, ce qui sous entend que cet examen soit interprété par des opérateurs expérimentés (43),

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- elle entraîne une irradiation qui est contre-indiquée en cas de grossesse.
- un coût relativement élevé supérieur à celui de l'écho-doppler.

II. POLE THORACIQUE

a. La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion

Réalisée à la gamma-caméra (69) après injection intraveineuse de macro-agrégats d'albumines marquée au technétium 99 m ou à l'iode 131 dans une veine du pli du coude, la scintigraphie de perfusion permet de visualiser des défauts de perfusion dus à l'embolie pulmonaire (4, 7,17,). Les enregistrements sont le plus souvent pratiqués sous six incidences : faces antérieure et postérieure, profils droit et gauche, ainsi que deux obliques postérieurs (4,7,17,23,26,40). Cette scintigraphie de perfusion est complétée par une scintigraphie de ventilation après inhalation de Krypton 81 m, de Xénon 133 ou de micro-agrégats de technétium 99 m (4,7,26,31,69). L'examen doit être pratiqué le plus rapidement possible après le début des symptômes pour que l'étude de ventilation et de perfusion soit efficace (21,31,70).

L'interprétation ne peut se faire qu'en comparaison avec une radiographie pulmonaire datant du même jour. L'embolie pulmonaire est à l'origine de lacunes de perfusion ou d'hypo-perfusion d'allure systématisées, lobaires ou segmentaires, uniques ou multiples (75,76). Elles sont particulièrement évocatrices lorsque la radiographie pulmonaire ou la scintigraphie de ventilation sont normales dans ce territoire. La taille de la lacune est variable et n'est que très rarement corrélée à la sévérité du tableau clinique. Le plus souvent, le déficit de perfusion n'est pas directement dû au thrombus lui-même, mais plutôt au vaso-spasme qui l'accompagne. Comme ce vaso-spasme est bref, un examen pratiqué plus de 24 à 48 heures après le début de l'épisode clinique sera moins performant.

Il s'agit d'un examen ayant une très bonne sensibilité (21,51), mais sa spécificité est très moyenne (60 % environ) car la plupart des lésions pleuro-parenchymateuses peuvent induire des

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

faux positifs (51,69). Cette spécificité est d'autant plus élevée que la ventilation a été bien effectuée (sujet relativement jeune et coopérant) (17,31).

Les critères d'interprétation ont été bien précisés, en particulier dans l'étude PIOPED, publiée en 1990 (51), qui a comparé cet examen à l'angiographie pulmonaire, chez 887 patients. Les résultats de cette étude montrent que la sensibilité est proche de 100% lorsque la scintigraphie de perfusion est normale, ce qui permet d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire. Cependant, lorsqu'il existe des anomalies de perfusion, on les compare à la phase de ventilation selon des critères définis par l'étude PIOPED : les résultats sont alors classés en faible probabilité, probabilité indéterminée et forte probabilité (21,40,55).

- Une scintigraphie de « faible probabilité » correspond à la présence de quelques petits écarts entre une image presque normale à la phase de ventilation comme à la phase de perfusion. On peut également mettre en évidence des anomalies de ventilation et de perfusion aux mêmes endroits sur moins de 50 % d'un seul poumon : si la radiographie est normale, moins de 4 % de ces patients auront une embolie pulmonaire.
- Dans une scintigraphie de « probabilité indéterminée » , soit des anomalies de perfusion se superposent à des anomalies visibles sur une radiographie pulmonaire (on estime alors qu'un tiers de ces patients est atteint d'embolie), soit il existe des anomalies de perfusion modérées ou importantes sans anomalie de ventilation (dans ce cas, 46 % des patients seraient atteints), soit des anomalies de ventilation atteignent plus de 50 % des deux poumons avec présence de sévères anomalies de perfusion (18 % des patients seraient alors atteints). En conclusion, la probabilité moyenne qu'il y ait une embolie pulmonaire est de 18 à 46 % en cas de.
- Une scintigraphie est dite de « forte probabilité » en cas de grande discordance entre les phases de ventilation et de perfusion : on retrouve alors deux ou plusieurs anomalies importantes de perfusion sans atteinte équivalente à la phase de

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

ventilation. Dans ce cas, plus de 90 % des patients sont atteints d'embolie pulmonaire (7,26).

Avantages :

- il s'agit d'un examen rapide (30 minutes), non invasif et peu irradiant (51, 69, 70), utilisable chez la femme enceinte,
- elle permet d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire lorsqu'elle est normale, et permet d'affirmer ce diagnostic lorsqu'elle est classée en forte probabilité (10 à 15% des cas) (59,64,70,71).

Inconvénients :

- elle n'est pas disponible dans tous les hôpitaux et n'est pas accessible 24 heures sur 24 dans la plupart des centres équipés (51,58).
- c'est un examen opérateur dépendant (52).
- en cas de « faible probabilité » ou « de probabilité intermédiaire » (60 à 65 % des cas), la scintigraphie n'est pas spécifique et sera considérée comme « non diagnostique », c'est à dire qu'elle ne peut ni affirmer ni éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire : il faut alors avoir recours à d'autres examens pour établir le diagnostic (5, 7,17,23, 40, 54,55,59,63,69). C'est le cas notamment des patients emphysemateux ou porteurs d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans le cas des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique obstructive, l'association d'une faible probabilité clinique et scintigraphique et d'une échographie veineuse normale permet certainement d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire avec une sécurité suffisante (58).

b. Le scanner thoracique avec injection

L'angioscanner thoracique ou scanner avec acquisition hélicoïdale permet d'affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire en visualisant des images d'oblitération correspondant à des

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

caillots intra-vasculaires (59,63,72) dans les branches lobaires et segmentaires des artères pulmonaires jusque dans les branches artérielles de quatrième ordre (55, 58, 59, 73) après une injection de produit de contraste au pli du coude. Il permet également de visualiser des signes indirects d'embolie pulmonaire : épanchements pleuraux, ou images d'infarctus pulmonaires apparaissant sous la forme d'opacités sous-pleurales grossièrement triangulaires, denses et bien délimitées, à base pleurale (31,54,61).

L'acquisition tomodensitométrique hélicoïdale permet d'obtenir en continu des données de l'ensemble du volume exploré grâce à l'avance permanente de la table d'examen combinée à la rotation continue du tube à rayons X et des détecteurs (54, 59). Elle réduit le temps d'acquisition de chaque coupe, limite les artefacts cinétiques (31, 59) et permet des reconstructions en trois dimensions de l'arbre artériel pulmonaire (54) dans tous les plans de l'espace, notamment dans l'axe de chaque vaisseau (31,59). Le temps d'acquisition en mode hélicoïdal est de 20 à 30 secondes : tout le thorax est donc étudié en une seule apnée, ce qui permet d'obtenir des coupes réellement jointives (54) et d'améliorer ses performances au niveau périphérique (74), mais il est toujours indispensable de tenir compte de la qualité de l'examen avant de le classer en positif ou négatif et en particulier d'exiger que toutes les artères segmentaires soient correctement opacifiées et visualisées. A ces restrictions près, l'angioscanner est de réalisation facile, peu invasif (59) et demeure très souvent le seul examen disponible permettant un diagnostic positif, notamment dans le cadre des hôpitaux périphériques (7,59, 72). Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que dans l'étude PIOPED , seuls 6 % des embolies sont sous-segmentaires (73).

Autres avantages :

- il permet, en effectuant un bilan abdomino-pelvien simultané, de vérifier la perméabilité des axes veineux ilio-caves (ce qui est intéressant avant le passage d'une sonde nécessaire à la réalisation d'une angiographie pulmonaire), ou de visualiser une

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- thrombose dans la veine cave inférieure (dans le cadre du bilan étiologique d'une embolie ou lors du bilan d'extension d'une phlébite pelvienne) (42,59),
- contrairement à la scintigraphie ou à l'angiographie, l'angioscanner permet la recherche de diagnostics différentiels : pathologie parenchymateuse (néoplasme ou emphysème, par exemple) ou pleurale (épanchement liquidien) (4,59, 73),
 - sa récente utilisation aux Etats Unis combinant à la fois des coupes thoraciques et des coupes sur le système veineux infra-diaphragmatique, notamment sur les membres inférieurs, dans le même temps et en utilisant le même bolus de produit de contraste, ont rendu son intérêt plus grand encore puisqu'il permet ainsi en un seul temps de diagnostiquer une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde. Une étude pratiquée sur 71 patients suspects d'embolie pulmonaire, qui bénéficiaient à la fois d'un angioscanner thoracique et des membres inférieurs et d'un écho-doppler veineux bilatéral des membres inférieurs montre que la sensibilité et la spécificité comparées du scanner des membres inférieurs et de l'écho-doppler veineux des membres inférieurs étaient chacune de 100 %. Une étude similaire menée chez 70 autres patients montre que dans 36 % des cas, l'écho-doppler veineux bilatéral des membres inférieurs posait des problèmes car la compression des veines par la sonde était difficile voire impossible chez des sujets obèses ou aux jambes douloureuses, et que le scanner injecté des membres inférieurs n'était pas aussi efficace que l'écho-doppler veineux dans 27 % des cas du fait de la présence d'artefacts (responsables de deux faux positifs) ou d'une opacification moyenne due à un retard à la réalisation des images. Malgré tout, la sensibilité du scanner des membres inférieurs comparé à l'écho-doppler veineux était de 100 %, la spécificité de 97 %, les valeurs prédictives positives et négatives étant respectivement de 71% et de 100 %. Le scanner avec injection peut donc montrer des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et des veines profondes telles que les veines iliaques et la veine cave

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

inférieure (41). Il peut donc constituer dans certains cas une alternative à la phlébographie (41).

Inconvénients :

- sa normalité n'élimine pas le diagnostic d'embolie puisque l'étage sous-segmentaire n'est pas visualisé de manière satisfaisante (17,18, 64, 72). Ceci est la conséquence des paramètres d'acquisition adoptés aux débuts de l'utilisation de cet examen (épaisseur de coupe à 5 millimètres, déplacement du patient à 5 millimètres par seconde). Actuellement, avec une collimation de 25 millimètres et une vitesse de déplacement du patient plus lente à 4 millimètres par seconde, associées à un temps de résolution de 0,75 secondes par coupe, la visualisation des artères sous-segmentaires s'est bien améliorée, d'où une augmentation des valeurs de sensibilité et de spécificité observée lors des études récentes : sensibilité actuelle de 85 à 100 %, spécificité de 92 à 100% (7,70, 73),
- Le risque de faux positifs est essentiellement dû à la présence des ganglions intra-parenchymateux, mais les progrès de la technique et l'expérience actuelle des utilisateurs tend à diminuer ce type d'erreur (4, 54, 59).
- citons enfin les inconvénients liés à l'injection iodée chez les patients allergiques ou en insuffisance rénale,

En conclusion, l'angioscanner thoracique est un examen moins coûteux et moins morbide que l'angiographie pulmonaire (4, 31) qu'il a progressivement remplacé en première intention et il a été récemment validé par différents centres comme une méthode de diagnostic performante malgré sa moindre sensibilité au thrombus isolé sous-segmentaire (60). De plus, les progrès techniques constants et l'expérience grandissante des équipes laissent augurer de meilleures performances dans l'avenir (73).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Le défaut de sensibilité de l'angioscanner pourrait être compensé par son association, en cas de résultat négatif, à une échographie veineuse à la recherche d'une thrombose veineuse profonde . Quatre études récentes rapportées au XVIII ème congrès de la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase à Paris en juillet 2001 montrent des résultats cohérents (75).

c. L'angiographie pulmonaire sélective

Il s'agit classiquement de l'examen de référence dans l'embolie pulmonaire (74). Le protocole classique comprend : un abord veineux par voie brachiale de préférence , fémorale ou jugulaire (40, 55), qui permet le cathétérisme sélectif des artères pulmonaires droite et gauche (40,51), suivi par la réalisation d'incidences de face des champs pulmonaires droit et gauche, d'un profil droit et d'une incidence oblique postérieure gauche (51). Des injections hyper-sélectives lobaires ou plus périphériques peuvent être réalisées. Cette technique agressive peut être remplacée par une injection périphérique mais les images sont de moins bonne qualité et leur numérisation n'élimine pas cet inconvénient.

L'opacification de l' arbre artériel pulmonaire par produit de contraste permet de poser un diagnostic de certitude en précisant la topographie de l' embolie ou d'éliminer ce diagnostic en cas d'examen normal (17, 26). Pour cela elle doit être réalisée précocement, de préférence avant la 48^{ème} heure du début de l'épisode embolique, car au-delà, les caillots se lysent ce qui rend les images moins caractéristiques (31).

Elle peut mettre en évidence soit l'amputation d'une branche artérielle pulmonaire (51) et l'absence de revascularisation du territoire correspondant, soit une image de lacune intra-vasculaire (4, 26 , 40), ou encore un arrêt cupuliforme du produit de contraste dans une artère de plus de 2 millimètres de diamètre (4, 7, 17, 26, 31, 40).

Ces anomalies sont le plus souvent situées dans les lobes inférieurs (31). La présence de plages hypo-vasculaires ou d'un retard localisé du temps parenchymographique ne sont que des signes indirects non spécifiques (26).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Le pourcentage d'obstruction vasculaire est évalué par l'index de Miller (23, 26, 49, 51, 55). On parle d'embolie massive quand cette obstruction vasculaire dépasse 60% (23). Les artères pulmonaires du 6^{ème} ordre sont en général bien visualisées (49), mais au-delà, une obstruction artériolaire pourra ne pas être diagnostiquée.

La sensibilité de cet examen se situe entre 90 et 97 % (7, 31). Sa spécificité est de l'ordre de 95 à 98 % (7), avec de 0,6 à 1,6 % de faux négatifs (58).

Inconvénients :

Cet examen invasif (66) peut être dangereux lors d'une embolie massive ou en cas de cœur pulmonaire aigu (57, 64, 76). Sa mortalité est en moyenne de 0,2 à 0,5 % (67, 78, 79, 82, 83), sa morbidité est évaluée entre 1 et 5 % en moyenne (4, 26, 52).

On distingue une morbidité majeure et une morbidité mineure.

* La morbidité majeure (1 % des cas) peut se manifester par :

- une insuffisance rénale sévère (31, 66).
- une perforation cardiaque (26, 64, 66). L'utilisation actuelle de cathéters de type « queue de cochon » permet d'éviter de blesser le myocarde ou l'endocarde (55).
- des troubles du rythme cardiaque lors du passage dans l'oreillette droite (26, 51), ce qui impose la présence d'un scope et d'un défibrillateur lors de cet examen.
- un arrêt cardiaque lors de l'injection du produit de contraste en cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère (51). L'étude hémodynamique du cœur droit doit toujours précéder une éventuelle angiographie pour mesurer les pressions artérielles pulmonaires (57). Elle recherche une hypertension artérielle pulmonaire (77) (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 20 millimètres de mercure) associée à une normalité de la pression capillaire pulmonaire.
- un hématome volumineux (66).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- une détresse respiratoire (66).

* La morbidité dite mineure (5 % des cas) comprend :

- l'insuffisance rénale sans recours à une dialyse (66),
- l'angor (66)
- l'hypotension artérielle (66),
- l'urticaire.

Loin d'être disponible dans tous les centres, c'est un examen opérateur-dépendant (52) de moins en moins utilisé actuellement du fait de la nécessité d'une lourde infrastructure en terme de matériel et de personnel (40) et des progrès considérables réalisés par le scanner thoracique avec injection qui permet maintenant de mieux visualiser des caillots périphériques (31). De plus, sa reproductibilité inter-observateurs est variable puisqu'il peut exister de 8 à 36% de résultats discordants d'un lecteur à l'autre dans certaines études (58, 66). Son intérêt est cependant toujours justifié lorsque les données cliniques, scintigraphiques ou scannographiques ne permettent pas d'établir un diagnostic de certitude (4, 31).

d. L'imagerie par résonance magnétique (I.R.M)

Méthode d'imagerie encore très peu disponible (18,41) et non invasive (4,41), elle n'est utilisée pour le diagnostic d'embolie pulmonaire que lorsqu'elle est couplée à F angiographie avec produit de contraste para-magnétique par voie intraveineuse (angiographie par résonance magnétique ou A.R.M) (4). L'évaluation de LA.R.M dans le diagnostic d'embolie pulmonaire est encore limitée, mais les premiers résultats font état d'une sensibilité et d'une spécificité comparables à celle du scanner hélicoïdal (4).

La combinaison des deux techniques d'I.R.M que sont l'A.R.M avec injection intra-veineuse et l'étude de la perfusion pulmonaire en I.R.M ultra-rapide de perfusion devrait d'ailleurs prochainement constituer une approche concurrente à l'angioscanner dans le domaine de l'embolie pulmonaire (4). Dans un avenir proche, l'imagerie par résonance magnétique

semble devoir jouer un rôle de premier plan (51, 59) : même si elle ne figure actuellement dans l'arsenal diagnostique de l'embolie pulmonaire qu'à titre expérimental, elle devrait également dans le même temps permettre d'explorer les axes veineux ilio-cave et des membres inférieurs, par phlébo-I.RM (17,41, 51), et permettre l'évaluation du retentissement cardiaque droit et pulmonaire des embolies par vélocimétrie (calcul des débits de chacun des deux poumons et de l'index de résistance pulmonaire) (59).

III. POLE CARDIAQUE

a. L'échographie cardiaque trans-thoracique

L'apport de l'écho-doppler cardiaque trans-thoracique est intéressant dans les formes graves pour, par exemple, rechercher des signes de cœur pulmonaire aigu (dilatation du ventricule droit, hypertension artérielle pulmonaire), mettre en évidence une dilatation du tronc de l'artère pulmonaire (4, 7, 55), un éventuel thrombus dans le tronc de l'artère pulmonaire, dans l'oreillette droite ou le ventricule droit (8,42,55) (ces localisations du thrombus contre-indiquent la pratique d'une angiographie pulmonaire) et éliminer d'autres diagnostics différentiels tels une cardiopathie, une péricardite ou une dissection aortique (17,31, 49, 55).

L'échographie trans-thoracique permet de mettre en évidence des signes directs et indirects d'embolie pulmonaire (58). Les signes directs sont représentés par la visualisation d'un thrombus dans les cavités droites cardiaque, qui sera retrouvé chez 2 à 18 % des patients atteints d'embolie (58). Il est très difficile de visualiser un thrombus dans le tronc de l'artère pulmonaire ou dans l'une de ses branches par échographie transthoracique (58). On distingue deux types de thrombus du cœur droit : le thrombus mobile et le thrombus adhérent (77). Ils siègent plus souvent dans l'oreillette droite (84 %) (58) que dans le ventricule droit et peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire (77):

- le thrombus mobile provient en général d'une thrombose veineuse périphérique, il se présente principalement sous trois aspects différents : allongé en « serpent » , sphérique en « balle » ou polycyclique (77). Il flotte dans les cavités droites, associé à un

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

aspect de cœur pulmonaire aigu : sa migration est imminente et souvent fatale, compliquant en général une embolie pulmonaire déjà pré-existante (77). Sa présence contre-indique une angiographie pulmonaire (77). Il s'agit d'une urgence thérapeutique (77).

- Plus rare, le thrombus adhérent, non ou peu mobile se trouve en général sur la paroi libre de l'oreillette droite ou du septum inter-auriculaire (77). Il est la conséquence d'une stase sanguine due à une cardiopathie ou à l'existence d'un corps étranger intra-cardiaque (sonde de stimulation cardiaque par exemple) (77). Il est moins emboligène (77).

Le principal signe indirect d'embolie pulmonaire est la dilatation du ventricule droit dont le diamètre dépasse alors 25 millimètres par voie para-sternale gauche grand axe avec un rapport des diamètres diastolique du ventricule droit et du ventricule gauche supérieur à 0,5 par voie sternale gauche grand axe et un rapport de la surface ventriculaire droite et ventriculaire gauche en diastole supérieur à 0,6 par voie apicale (58).

Les autres signes indirects sont :

- une diminution de la taille du ventricule gauche à moins de 37 millimètres en coupe para-sternale gauche grand axe (58),
- l'apparition de troubles de la cinétique du septum inter-ventriculaire qui devient plat et s'anime d'un mouvement paradoxal vers le ventricule gauche qui est alors comprimé (4,7,26, 51, 55),
- des troubles du remplissage du ventricule gauche (58),
- une dilatation de la veine cave inférieure et du tronc de l'artère pulmonaire (58),
- une insuffisance tricuspидienne avec hypertension artérielle pulmonaire (58),
- dans certaines embolies pulmonaires massives, on peut observer une réouverture transitoire du foramen ovale dans le sens droite-gauche sous l'effet d'une importante hypertension artérielle pulmonaire. Ceci a pour conséquence d'aggraver l'hypoxémie et d'expliquer la survenue d'embolies paradoxales dans la circulation systémique (57),
- de plus, en cas d'embolie massive aiguë, la paroi libre du ventricule droit devient akinétique ou dyskinétique (57).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Une échographie cardiaque normale n'exclut pas le diagnostic d'embolie pulmonaire (26, 55) : l'absence de signe échographique d'hypertension artérielle pulmonaire et l'absence de thrombus visible n'éliminent pas une petite embolie sans répercussion hémodynamique (78, 94). En absence d'antécédents cardio-pulmonaire, ces critères directs et indirects ont une sensibilité et une spécificité comprises entre 70 et 90 % (63). Chez un patient cliniquement suspect d'embolie pulmonaire, en état de choc et sans antécédents cardio-pulmonaire, la présence d'un cœur pulmonaire aigu à l'échocardiographie permet de retenir le diagnostic (63). En absence d'état de choc et d'antécédent cardio-respiratoire, l'association d'une forte probabilité clinique et d'un cœur pulmonaire aigu à l'échographie permet d'affirmer l'embolie pulmonaire (58).

Rapidement accessible, non invasive et réalisable au lit du malade, l'échocardiographie trans-thoracique constitue pour certains le premier examen à réaliser en urgence en cas de suspicion d'embolie pulmonaire massive (7, 17, 18, 51, 55), mais elle n'occupe pas de place systématique dans la démarche diagnostique en cas d'embolie cliniquement stable (4).

b. L'échographie cardiaque trans-oesophagienne

L'échographie trans-oesophagienne, moins facile à mettre en œuvre (55), est néanmoins réalisable au lit du malade (58). Elle permet de mieux visualiser le tronc de l'artère pulmonaire et les artères pulmonaires dans leurs premiers centimètres : elle pourra donc mettre en évidence d'éventuels thrombus proximaux (17, 55, 57,58), surtout à droite, ceux de l'artère pulmonaire gauche étant moins accessibles du fait de l'interposition de la bronche souche gauche. Elle permet également de mieux détecter un éventuel foramen ovale perméable (57).

L'examen est facile à réaliser si le patient est intubé et ventilé sous sédation (58). Il peut entraîner une détérioration de l'état respiratoire chez le patient non intubé, mais sa tolérance est bonne en général (58). La sensibilité de l'échographie transoesophagienne est d'environ 60% pour des patients cliniquement suspects d'embolie chez qui un cœur pulmonaire aigu était mis en évidence à l'échographie trans-thoracique (58).

III. DIMERES :

1. Introduction : (78)

Les D-dimères sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine. Ils regroupent un ensemble de molécules de taille moléculaire variable mais qui comportent toutes un motif protéique commun : le motif D-D.

Le produit final de l'action protéolytique de la plasmine sur la fibrine, lors de l'étape de fibrinolyse, conduit à des fragments protéiques dimériques : les D-dimères de masse moléculaire de l'ordre de 195 kDa. Il est cependant fréquent de rencontrer dans la circulation un mélange de fragments (dimères, trimères, tétramères) contenant un ou plusieurs motifs

D-dimère en raison de l'action partielle de la plasmine sur le réseau de fibrine (Fig. 1).

2. Physiologie des D-dimères

2-1. Biosynthèse :

La présence de D-dimères témoigne d'une activation concomitante des étapes de coagulation et de fibrinolyse. Le caillot hémostatique, résultat de la coagulation, ne joue qu'un rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire, endommagée lors d'une brèche vasculaire, sont restaurées le caillot est progressivement éliminé sous l'action du système fibrinolytique. Les D-dimères sont ainsi produits par l'action séquentielle de trois enzymes :

- la thrombine, enzyme clé de la coagulation ;
- le facteur XIII activé (F XIII) sous l'action de la thrombine ;
- la plasmine, enzyme de la fibrinolyse.

Durant l'étape de coagulation, la thrombine transforme le fibrinogène circulant en monomère de fibrine, en libérant à partir de la molécule de fibrinogène quatre fragments : deux fibrino-peptides A et deux fibrino-peptides B (Fig. 4).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

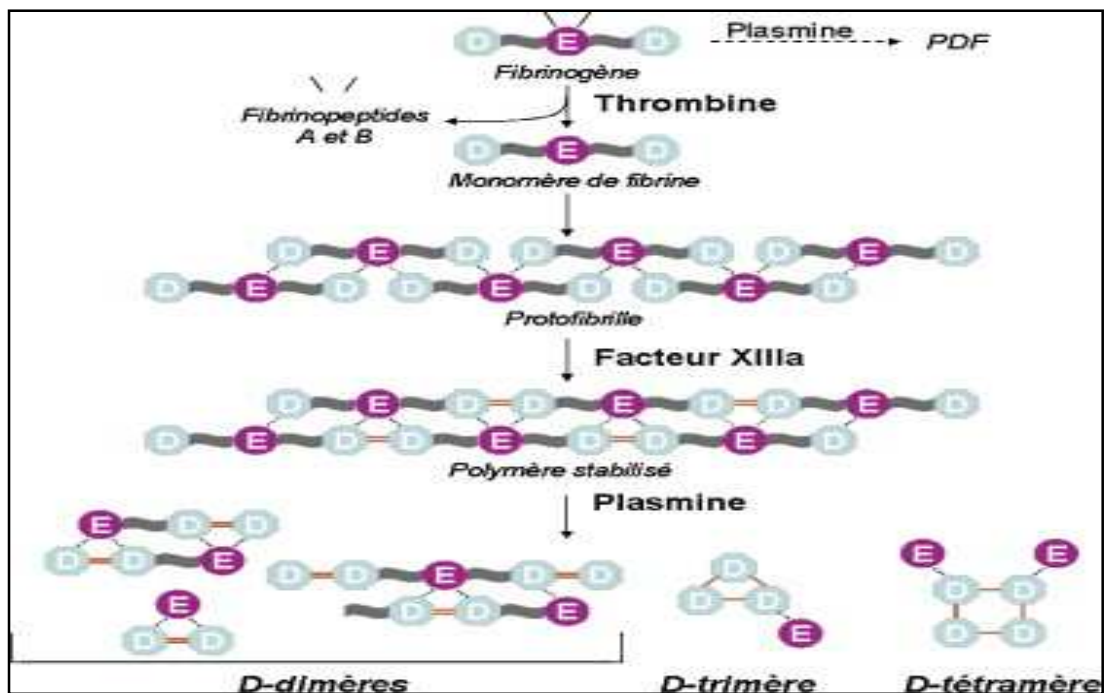


Figure n°4 : biosynthèse des D-dimères.

Les monomères solubles de fibrine forment spontanément un polymère soluble, le protofibrille, en s'associant par liaison hydrogène aux monomères de fibrine voisins via des sites de polymérisation qui ont été démasqués lors de l'action de la thrombine. Le Facteur XIIIa, activé par la thrombine, stabilise les polymères solubles en créant des liaisons covalentes entre les domaines D des monomères de fibrine. Le gel de fibrine est alors stabilisé et devient insoluble.

La présence de fibrine déclenche alors un processus de fibrinolyse réactionnelle conduisant à la génération de plasmine, enzyme protéolytique de la fibrinolyse. La plasmine dégrade la fibrine en des dérivés stabilisés de fibrine parmi lesquels on trouve les D-dimères, spécifiques de l'action de la plasmine sur la fibrine (Fig. 4).

Les D-dimères sont les produits de dégradation hétérogènes de la fibrine mais possédant toujours l'épitope D-D formés par deux monomères de fibrine contigus qui ont été liés de manière covalente par le facteur XIIIa. Ils se distinguent ainsi des produits de dégradation de la

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

fibrine et du fibrinogène (PDF) qui peuvent être des produits de dégradation de la fibrine et donc contenir le motif D-D, mais également des produits issus du fibrinogène sans motif D-D. [78]

2-2. Demi-vie :

La demi-vie est de six à huit heures.

2-3. Élimination :

Ils sont éliminés par le rein et le système réticulo-endothélial

2-4. Variations physiopathologiques : (79)

Les D-dimères sont les produits issus spécifiquement de la dégradation de la fibrine stabilisée. Une valeur élevée des D-dimères témoigne donc de l'activité fibrinolytique et est un marqueur indirect de la formation de thrombus.

Physiologiquement, il existe une conversion spontanée continue à bas bruit du fibrinogène en fibrine, de ce fait la concentration de D-dimères n'est jamais nulle. Les concentrations physiologiques circulantes ne représentent que le 1/20 000e de celui du fibrinogène soit un taux proche de 150 ng mL⁻¹. Cependant dans de nombreuses situations physiologiques, les D-dimères peuvent augmenter notamment au cours de la grossesse et avec l'âge (Tableau 1 et 2). De nombreuses affections peuvent également s'accompagner d'une production accrue de fibrine et d'une augmentation du taux de D-dimères comme une tumeur maligne, une pathologie infectieuse sévère, un traumatisme violent ou une intervention chirurgicale récente.

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.

**Tableau N°V : Principales situations physiopathologiques associées
à une augmentation du taux plasmatique des D-dimères.**

Physiologie	Age >70 grossesse
Pathologie	Maladie thromboembolique (TVP et EP) Thrombose artérielles, athérombose, infarctus de myocarde. Chirurgie et période postopératoire Syndromes inflammatoires Infections virales, bactériennes ou parasitaires Tumeurs solides, hémopathies malignes Syndrome hémorragique Hémolyse CIVD Perfusion IV, cathéters centraux
Thérapeutique	Traitements thrombolytiques Syndrome de lyse tumorale

En cas de manifestations thrombotiques, ce taux est toujours supérieur à 500 ng.mL⁻¹, cette valeur représente ainsi le seuil d'exclusion ou seuil critique au-dessous duquel un patient ayant une thrombose ne peut se trouver.

Dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) les D-dimères augmentent de manière significative, d'environ huit fois [79].

Les D-dimères sont donc un marqueur fiable de la fibrine intra vasculaire et leur dosage est un test essentiel dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV.

3. DOSAGE DES D-DIMERES :

3-1. Moyens de dosage

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 (80). Toutes ces différences ont un impact sur les caractéristiques diagnostiques et les performances des tests (81, 82). En pratique, on peut les regrouper en 6 catégories, ayant chacune des avantages et des inconvénients (81, 83, 84)(tableau 2). Il est donc

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

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.

Tableau N°VI : Rapports de vraisemblance des tests D-dimères (81, 82)

Méthode diagnostique	Evaluation	sensibilité	spécificité	RV négatif
ELISA classique	Quantitative	Elevée	Faible	0.08-0.11
Latex 1 ^{er} génération	Semi-quantitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0.29-0.36
Latex 2 ^{ème} génération	Quantitative	Elevée	Intermédiaire	0.13
ELISA membranaire	Quantitative	Elevée-Intermédiaire	Faible-Intermédiaire	0.18
Hémagglutination	Quantitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0.27
ELFA	Quantitative	Elevée	Faible	0.09

Tableau N°VII – Exemples des différents tests disponibles(81.82)

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

❖ 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 technique est complexe et demande un

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

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).

C'est une méthode utilisant 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, 1re 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, 2de 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 1re 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

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

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 1re 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 (85), 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 (86), 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 (87).

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(7). Actuellement, il s'agit essentiellement des techniques Vidas®, Tinaquant® et SimpliRED®.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Plusieurs études ont comparées ces différents tests [88, 89–91]. Ainsi, les recommandations de la Task Force de 2000 [88] incitent à ne plus utiliser les tests classiques au latex et les tests d'agglutination sur sang total ont raison de leur faible sensibilité (92% et 87% respectivement, tableau 3). La méthode ELISA classique fait référence avec une sensibilité d'environ 98% mais est techniquement longue avec une variabilité entre les kits de 15 à 20%. Les tests de seconde génération, ELISA rapides quantitatifs et latex turbimétriques sont plus performants avec une sensibilité de 100%, réalisables en moins d'une heure en laboratoire. [90]. dans notre travail les deux tests qu'on a utilisé sont le dosage des D-dimères avec les tests latex réalisés au laboratoire des urgences et les tests au latex turbidimétrique dosé au laboratoire d'hématologie au centre hospitaliers d'instruction militaire de Rabat.

4. Sensibilité, spécificité, VPN des D-dimères

4-1. Sensibilité :

La sensibilité d'un examen diagnostique est sa capacité de donner un résultat positif lorsque la maladie est présente. Des valeurs très élevées de sensibilité sont requises pour intégrer le dosage des D-dimères comme test de "screening" dans l'arbre de décision (trop de faux négatifs pourraient en effet avoir des conséquences très graves). Plusieurs études rapportent des valeurs de sensibilité très voisines ou égales à 100 % au seuil de 500 ng/ml pour le diagnostic de TVP ou d'EP qu'elle que soit l'âge [92–94].

4-2. Spécificité :

La spécificité est la capacité d'un examen de donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente. Celle du dosage des D-dimères est mauvaise avec un taux d'environ 50 % [92–94]. Et celle-ci doit être nuancée en fonction de l'âge, d'une éventuelle grossesse. Ce sont des situations physiologiques augmentant le taux de D-dimères sanguin. De plus, d'autres pathologies entraînent une augmentation des D-dimères hormis la MTE. Ces situations ont été exposées précédemment (Physiologie de l'hémostase, chapitre IV). Ainsi, lorsque l'on s'adresse à

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

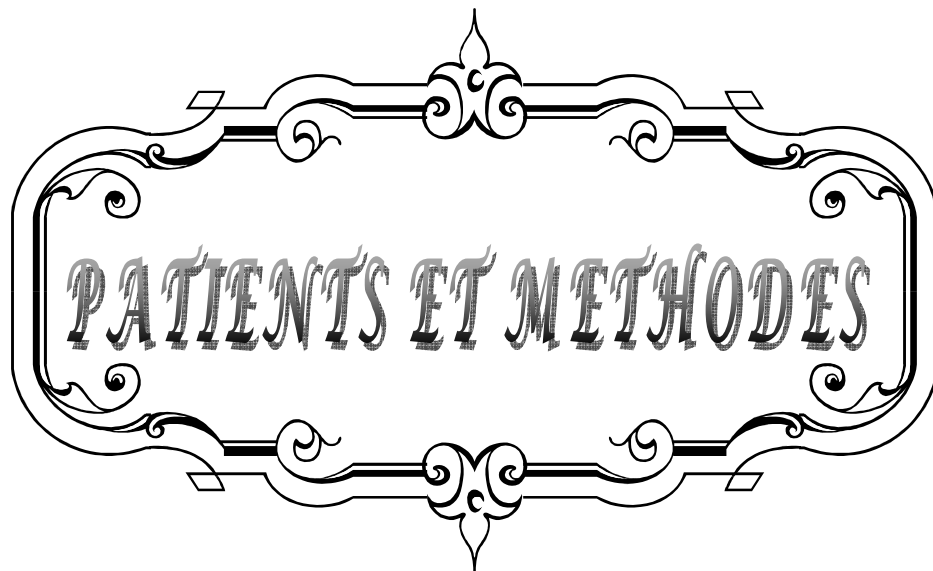
une population gériatrique, l'élévation physiologique des D-dimères avec l'âge ainsi que les conditions comorbides fréquemment rencontrées chez le sujet âgé font que la spécificité est de plus en plus faible au fur et à mesure du vieillissement rendant le test moins intéressant [88-92].

4-3. Valeur prédictive négative :

Qu'elle que soit l'âge, la valeur prédictive négative (VPN) des D-dimères est environ de 100% chez les patients vus aux urgences alors qu'elle avoisine 90% chez les patients hospitalisés [93] .

Cela signifie qu'une valeur inférieure à 500 ng/ml permet d'éliminer dans quasiment 100% des cas un processus thromboembolique.

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.



I. Type d'étude

Cette étude rétrospective s'est intéressée aux demandes de dosage des D-dimères parvenues au service d'hématologie à partir des différents services de l'HMIM V étalée sur une période de 4 ans, entre janvier 2004 et décembre 2007.

II. Population

Les patients inclus dans notre étude étaient des malades hospitalisés dans les services de neurologie, de médecine interne, de chirurgie, de cardiologie, de gynécologie obstétrique, et des malades vus aux urgences

Pour mener cette étude, une fiche d'exploitation (voir annexe I) a été réalisée pour recueillir des informations à partir des registres d'archives du laboratoire d'hématologie de l'HMIM V.

a) Les critères d'inclusion :

Les patients inclus, présentaient des symptômes orientant vers une activation de la coagulation ou des patients à risque thromboembolique, et ayant bénéficié d'un dosage de D-dimères durant la période de l'étude.

b) Les critères d'exclusion :

Etaient exclus les patients ayant un âge inférieur à 18 ans.

III. Méthodes

1. lieux de l'étude

Les laboratoires d'hématologie se situent au sein du bloc des laboratoires.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

- Une salle dans laquelle est installée deux automates de cytohématologie.
- Une salle d'hémostase équipée de deux semi-automates et deux centrifugeuses.

Le personnel se composait d'un professeur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation.

Quant aux techniciens, il existait deux techniciens au niveau de la paillasse d'hémostase, le premier s'occupait des tests de routine TP, TCA, fibrinogène et le deuxième s'occupait des tests spécialisés.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

2. Méthodes de dosage

2-1 La phase pré analytique

Les étapes de la phase pré analytique ont été respectées. Les prélèvements étaient réalisés sur tubes citratés, le garrot modérément serré et maintenu peu de temps. Les tubes étaient remplis en deuxième position après tube sec, avec un rapport anticoagulant/sang de 1 volume pour 9. Les conditions de transport étaient dans les normes avec un délai de réalisation des tests moins de 2 heures.

Prélèvement chez un patient à jeun

- **Le tube** : Citraté.
- **Aiguille** : Diamètre adapté chez l'adulte que chez l'enfant.
- **Le remplissage du tube** : doit respecter la formule 1 volume anticoagulant/ 9 sang.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- **Le garrot** : il doit être maintenu moins d'une minute le moins serré possible et retiré dès que le sang efflue le tube.
- **La position du tube** : 2^e position après tube sec.
- **Site de prélèvement** : Plis du coude.
- **La température ambiante** : entre 18 et 22 °c.
- **Le délai avant exécution des tests** : 1 à 2 heures sans dépasser 4 heures
- **Centrifugation** : 4000 tours / minute pendant 20 minute au moins

2-2 La phase analytique

a. Moyens de dosages des D-dimères:

a-1 dosage semi quantitatif des D –dimère par agglutination de particules de latex :

Tests de type latex : ils sont semi-quantitatifs et permettent de visualiser la présence de produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDF ou D-dimères) par l'agrégation de particules de latex recouvertes d'anticorps anti-D-dimères (3).

a-2 dosages immunoturbidimétrique des d-dimère

Les méthodes "latex quantitatif" utilisent des suspensions de billes de latex (il s'agit en fait aujourd'hui principalement de billes de polystyrène) sur lesquelles sont fixés des AC, avec généralement, une réaction en turbidimétrie.

Le diamètre des billes doit être en accord avec la longueur d'onde de l'automate (de 405 à 800 nm environ). L'autre point important en méthode latex est le seuil de travail (500 ng/mL), qui correspond à des DO très faibles ; de fait, la qualité optique de l'automate que l'on utilise pour la lecture doit être excellente.

Les avantages des méthodes latex sont qu'elles ne nécessitent pas d'automate dédié (mais attention à la dépendance diamètre des billes-longueur d'onde) ; il n'y a pas de consommable sophistiqué ; pas de dilution, ni de réaction multi-étapes(3).

3. Recueil et paramétrage des données

Notre étude s'est basée sur l'analyse des dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés aux différents services de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, ou bien qui ont été adressés à titre externe au laboratoire.

Les paramètres suivants ont été recueillis et analysés :

3-1 Données anamnestiques:

a. Identité

- nom et prénom des malades
- Age
- Sexe

b. Indication de dosage des D-dimères

Suspicion de phlébite :

- Douleur localise d'un membre
- Œdème d'un membre
- Diminution du ballant d'un membre
- Signe de Homans
- Erythème d'un membre
- Crampe d'un mollet

Suspicion d'embolie pulmonaire :

- Douleur thoracique
- Dyspnée
- Tachycardie
- Hémoptysie
- Sensation de malaise
- Etat de choc

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Terrain :

Grossesse ?	Hémorragie ?
Anticoagulants ?	Hématome ?
Etat inflammatoire ?	Contraception orale ?
Cancer / hémopathie ?	Chute ?
Angor instable / infarctus ?	Arythmie complète ?
Pneumopathie ?	Post-opératoire ?

3-2 Examens complémentaires :

- TCA
- TP
- D-dimères
- la réalisation ou non d'examen d'imagerie (écho doppler veineux des MI, angioscanner pulmonaire, scintigraphie pulmonaire ou angiographie).

3-3 Le diagnostic définitif :

Il a été classé en 6 catégories : 1. EP ; 2 TVP ; 3 EP et TVP ; 4. autres maladies.

4. Stratégie diagnostique

Le diagnostic de TVP se faisait selon l'algorithme suivant :

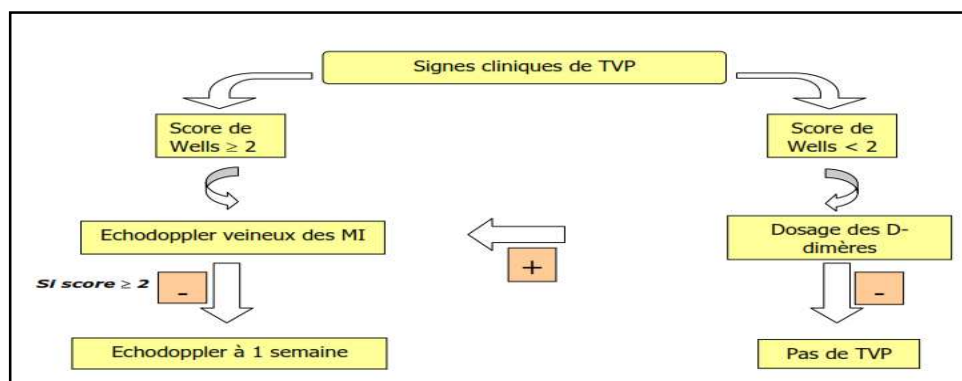


Figure 5: Algorithme diagnostique de TVP

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Le diagnostic d'EP se faisait selon l'algorithme suivant:

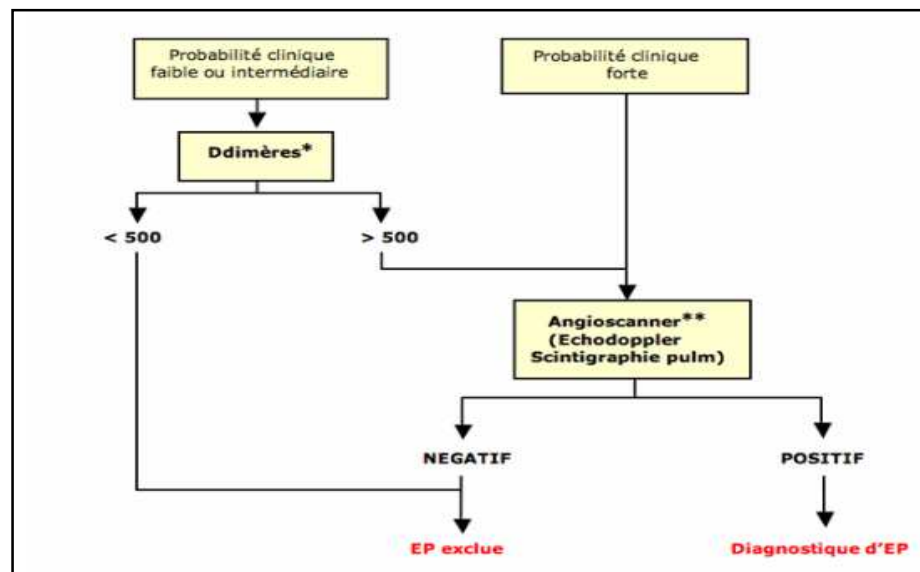


Figure 6 : Algorithme diagnostique d'une EP

* D-dimères : tous les patients ont eu un dosage de D-dimères mais si les patients avaient une forte probabilité clinique, les patients avaient des examens complémentaires quelque soit le taux de D-dimères.

** Le choix de l'examen à visée diagnostique se faisait selon les indications suivantes :

- l'angioscanner thoracique était indiqué en cas de probabilité clinique forte, d'absence de signes de thrombose veineuse des MI, de D-dimères > 500 et en l'absence de contre-indications (allergie à l'iode, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque décompensée, grossesse surtout au 1er trimestre)
- l'échodoppler veineux des MI était indiqué en cas de signes cliniques de TVP, de contre indications à l'angioscanner.

S'il était positif, en présence de signe clinique d'EP, il n'était pas nécessaire de réaliser d'autres examens. S'il était négatif, il était nécessaire de poursuivre la démarche diagnostique (angioTDM ou scintigraphie pulmonaire).

- la scintigraphie de ventilation/perfusion était indiquée en cas de contre-indication à l'angioscanner et absence de signes de thrombose veineuse des MI.



RESULTATS

I. Répartition des demandes des D-dimères

1. Selon les services demandeurs :

Sur 182 demandes la majorité provenaient des services des urgences et de réanimation (respectivement 38.46% et 36.81%). Les autres prélèvements sont parvenus des autres services (service de médecine : 13.73 % ; service de chirurgie : 12.1 %) (Figure N°1).

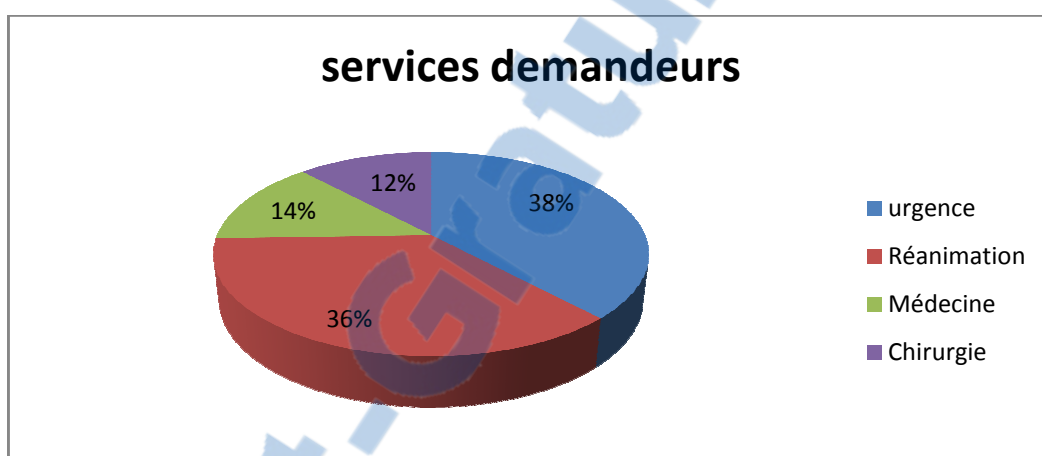


Figure N°7 : répartition des demandes de dosage des D-dimères en fonction des services demandeurs

2. Selon l'âge :

Près de 47.25% des patients (86 patients) ont moins de 60ans, 23.07% (42 patients) ont un âge compris entre 60 et 70, et le reste des patients (29.67%) ont plus de 70 ans (Tableau N°1)

Age moyens de nos malades était à 60.1 ans.

Tableau N°VIII : répartition de la population selon l'âge.

	Age moins de 60 ans	60 <Age<70	Age plus de 70
Nombre de cas	86	42	54
Pourcentage	47.25%	23.07%	29.67%

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

3. Selon le sexe :

On remarque une légère prédominance masculine (53 %) puisque 96 hommes et 85 femmes ont été inclus (Tableau VI). Le sujet le plus jeune est âgé de 25 ans, la plus jeune a 19 ans, le doyen et la doyenne ont respectivement 82 et 75 ans (Tableau N°2).

Tableau N°IX : repartitions des patients selon le sexe

Nombre de patients :	182
Sexe ratio : 1,14	
hommes : n = 97	53%
femmes : n = 85	47 %
Agés extrêmes : homme le plus jeune :	25 ans
femme la plus jeune :	19 ans
doyen :	89 ans
doyenne :	95 ans

4. Selon les motifs de dosage des D-dimères :

La symptomatologie clinique amenant à demander un dosage des D-dimères était dominée par un tableau clinique orientant vers une TVP chez 102 malades (56%) (Douleur localisée d'un membre, œdème d'un membre, diminution du ballant d'un mollet, présence d'un signe de Homans, et crampe d'un mollet.), suivie de manifestation clinique suspectant une embolie pulmonaire chez 80 patients (44%) (Douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie, malaise, et tachycardie, état de choc.), (Tableau N°3).

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.

**Tableau N°X : Pourcentage respectifs des différents signes clinique
ayant motivé la demande du dosage des D-dimères**

	Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Signe clinique de thrombose veineuse profonde N° de cas : 102	Douleur localisée d'un membre	70	68.62%
	Œdème d'un membre	45	44.11%
	Diminution d'un ballant d'un mollet	24	23.52%
	Signe de Homans	15	14.71%
	Erythème d'un membre	9	8.8%
	Crampe d'un mollet	6	5.9%
Signe clinique d'embolie pulmonaire N° de cas : 80	Douleur thoracique	50	62.5%
	Dyspnée	30	37.5%
	Tachycardie	22	27.5%
	Hémoptysie	16	20%
	Sensation de malaise	11	13.75%
	Etat de choc	9	11.25%

5. Selon les méthodes de dosage

5.1. Technique semi quantitatif :

Parmi les 182 demandes de dosage des D-dimères, y a 73 qui ont bénéficié d'un dosage par la technique classique Latex semi quantitatif, dont 35% sont parvenus des urgences, 31% de réanimation, le reste était des demandes des autres services de médecines et de chirurgie avec des pourcentages respectifs, 17% et 15% (Tableau N°4)

Sachant que le dosage par la technique Latex était réalisé au service des urgences.

**Tableau N°XI : Pourcentage respectifs des différents services demandeurs
selon la méthode semi quantitative**

Service	Nombre	Pourcentage
Urgence	27	35 %
Réanimation	23	31 %
Service de médecines	12	17 %
Service de chirurgie	11	15 %

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

5.2. Technique immunoturbidimétrique :

109 demandes de dosage D-dimères étaient par la technique rapide immunoturbidimétrique réalisées au laboratoire d'hématologie, ces demandes sont parvenues essentiellement des urgences dans 39% des cas, et service de réanimation pour 38%. Le reste des demandes ont été reçues des services de médecine et de chirurgie.

Tableau N°XII : Pourcentage respectifs des différents services demandeurs selon la technique immunoturbidimétrique : laboratoire d'hématologie

Service	Nombre	Pourcentage
Urgence	43	39.47%
Réanimation	42	38.53%
Services de médecine	13	12%
Service de chirurgie	11	10%

II. Description des résultats du dosage des D-dimères en fonction :

1. Population :

1.1. Ambulatoires :

80% des patients vus aux urgences ont des D-dimères positifs (56 cas), par ailleurs 20 % ont une valeur inférieure à la valeur seuil (moins de 500 ng/ml).

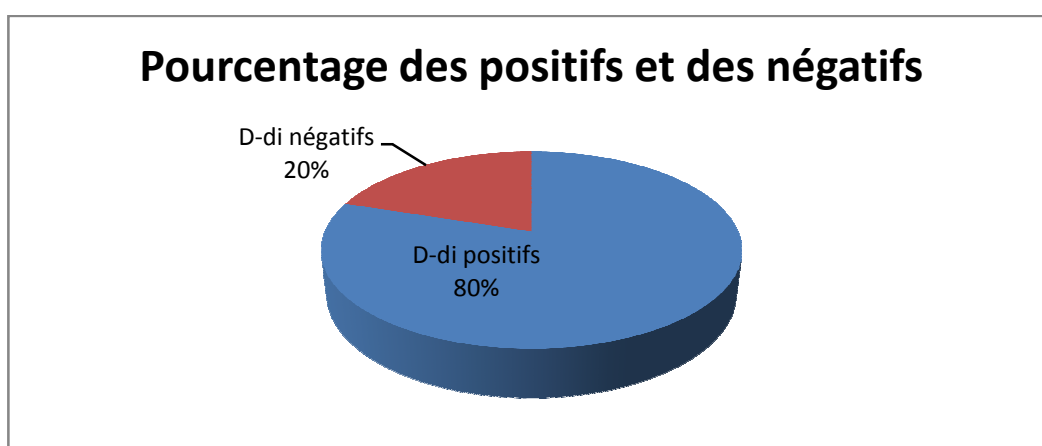


Figure N°8 : résultats des D-dimères chez la population ambulatoire.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

1.2. Population hospitalières :

Le dosage des D-dimères s'est révélé positifs dans 77.67% des cas (87/112), par contre ce dosage était négatif pour 25 cas (Figure N°3).

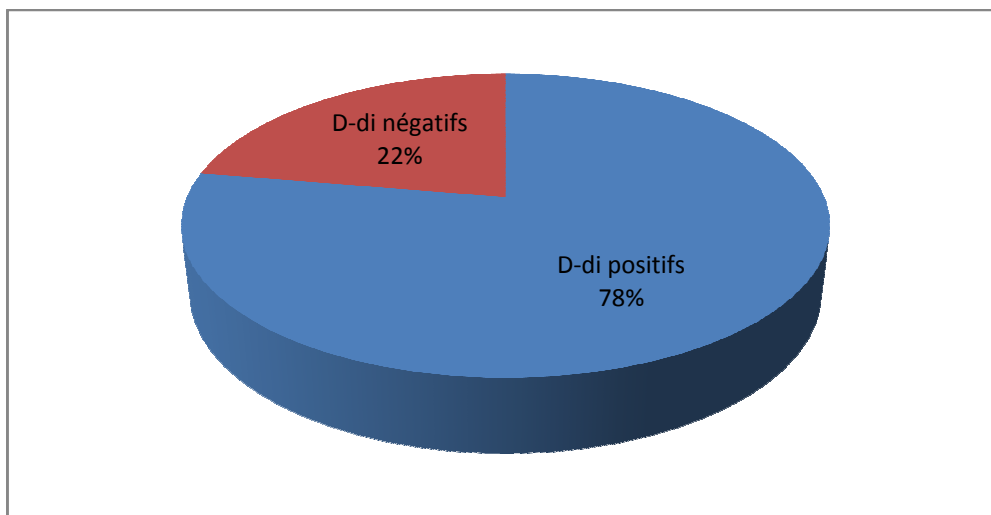


Figure N°9 : résultats des D-dimères chez les sujets hospitalisés

2. Technique de dosage :

2-1 Résultats des deux techniques de dosage

Parmi les 182 demandes reçues, le dosage des D-dimères était positif pour 78.57% des prélèvements reçus. Alors que le pourcentage des négatifs s'était 21.43%.

Tableau N°XIII : résultats des positifs et des négatifs du dosage des D-dimères des 2 techniques.

	% de cas	Valeur des D-dimères en ng /ml
D-d positifs	78.57% (143)	> 500ng/ml
D-d négatifs	21.43% (39)	< 500ng/ml

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

2-2 Technique immunoturbidimétrique :

La technique immunoturbidimétrique s'est révélée positif dans 85 cas (78%), et négatif chez 24 patients (22%).

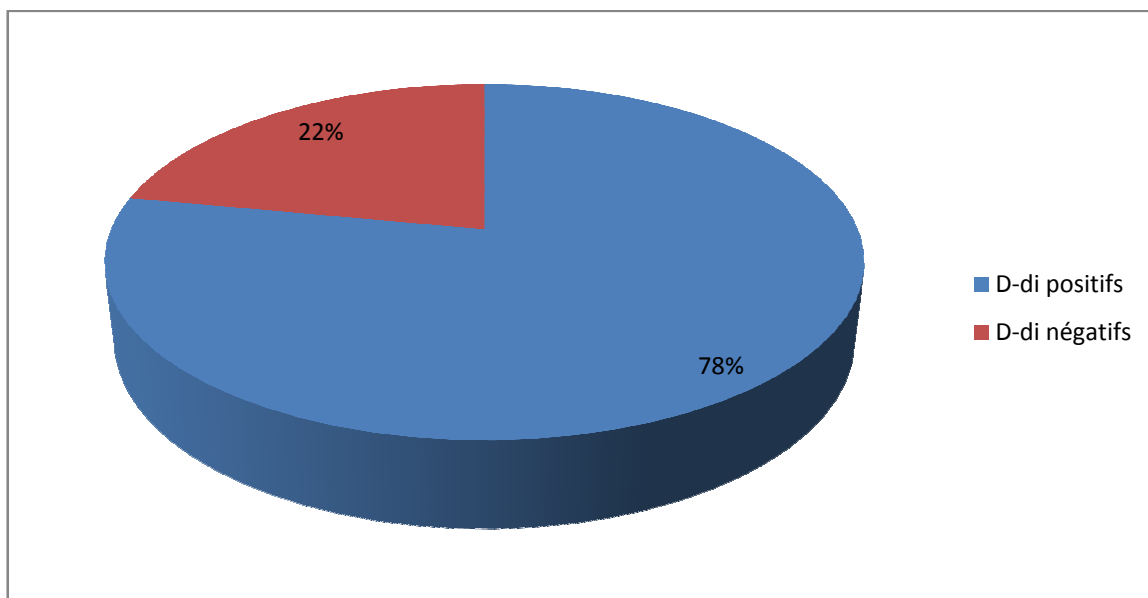


Figure N°10 : résultats des D-dimères en fonction de la technique immunoturbidimétrique

2-3 Technique semi quantitatifs :

Le dosage des D-dimères par méthode latex classique a donné des taux supérieur à 500 ng/ml pour 80% des patients, par ailleurs la même technique s'est révélé négatif chez 20% des cas (Tableau N°:).

Tableau N°XIV : résultats des D-dimères selon la technique semi quantitatif

	Nombre de cas	Pourcentage
D-dimères positifs	56	80%
D-dimères négatifs	15	20%

2-4 Age :

Le taux des D-dimères dans le groupe des patients âgé plus de 70 ans était supérieur à la valeur seuil dans 50 cas (92%), alors qu'il était négatif pour 4 cas (8%). Par contre les malades moins 60 ans, le dosage des D-dimères s'est révélé positifs pour 58 cas (67%), et négatifs pour

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

28 patients (33%), par ailleurs dans le groupe compris entre 60 et 70 ans les patients avec des D-dimères positifs ont été à 35 cas(83%), et négatifs pour 7 cas (17%).

Remarquant que le taux des D-dimères chez les sujets âgés de plus de 70 ans atteint une valeur supérieur à la valeur seuil dans presque tous les cas 50/54.

Tableau N°XV : résultats des D-dimères et âge.

	Age moins de 60 ans	60-70 ans	Age plus de 70 ans
Nombre de cas	86	42	54
D-dimères > 500ng/ml	58 (67%)	35(83%)	50 (92%)
D-dimères < 500ng/ml	28 (33%)	7(17%)	4 (8%)

2-5 Sexe :

Le pourcentage des D-dimères supérieur à la valeur seuil était dans 77% des cas dans le groupe de sexe masculin, alors qu'il était à 80% dans le groupe féminin.

Tableau N°XVI : pourcentage des positifs et des négatifs en fonction du sexe

Sexe	d-dimère positifs	d-dimère négatifs
Masculin	75cas (77%)	22 cas (23%)
Féminin	68 cas (80%)	17cas (20%)

III. Diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse et résultats des D-dimères :

1. Selon les deux techniques de dosage :

Dans le groupe D-dimères négatifs, seuls 30% des patients (n= 12) ont eu des examens d'imagerie vs 62 % dans le groupe D-dimères positifs (n=90). Ils ont permis de mettre en évidence 6 cas de MTE : 1 EP, 2 TVP.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Dans le groupe D-dimères positifs, parmi les patients ayant eu des examens d'imagerie (n= 90), 77 cas de MTE ont été diagnostiqués (Tableau N°). Ce qui fait que juste douze malades qu'ont bénéficiés d'examens inutile.

Le dosage des D-dimères a permis d'exclure le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse dans 27 cas.

Au total, 83 cas de MTE ont été diagnostiqués soit une prévalence de 45.60%.

Tableau N°XVII : les D-dimères et la maladie thromboembolique veineuse

	D-dimères <500ng/ml	D-dimères >500ng/ml
Nombre	39	143
Imagerie faite	12	90
Pas imagerie	28	53
Echodoppler	3	40
Angioscanner	2	25
Echo et angioscanner	1	15
MTE diagnostiqué	6	77

2. la technique immunoturbidimétrique :

Chacun des 109 patients ayant bénéficié d'un dosage des D-Dimères par méthode immunoturbidimétrique. La valeur des D-Dimères était supérieure ou égale à 500 ng / ml dans 85 cas, et inférieure à cette valeur seuil dans 24 cas. En fonction de la valeur des D-Dimères et des résultats des examens complémentaires, on peut classer les malades en :

- ✓ 66 vrais positifs, patients atteints d'une maladie thromboembolique avec un taux de D-Dimères élevé.
- ✓ 19 faux positifs, patients non atteints de maladie thromboembolique avec un taux de D-Dimères élevé.
- ✓ 23 vrais négatifs (absence de maladie thromboembolique et D-Dimères normaux)

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- ✓ un faux négatif qui présentait une thrombose veineuse superficielle malgré une normalité des D-Dimères (tableau N° 16).

**Tableau N°XVIII : résultats des D-dimères
en fonction de la méthode immunoturbidimétrique et MTE**

	MTE confirmée	Absence de MTE
D-Di > 500 ng/ml	vrais positifs : 66	faux positifs : 19
D-Di < 500 ng/ml	faux négatif : 1	vrais négatifs : 23

Pour connaître la valeur statistique des D-Dimères dosés par immunoturbidimétrie dans notre étude, calculons la spécificité, la sensibilité ainsi que les valeurs prédictives positive et négative de ce test biologique :

- ✓ **spécificité des D-Dimères** = vrais négatifs / vrais négatifs + faux positifs = $23 / 23 + 19 = 54,76\%$
- ✓ **sensibilité des D-Dimères** = vrais positifs / vrais positifs + faux négatifs = $66 / 66 + 1 = 98,5\%$
- ✓ **valeur prédictive positive** = vrais positifs / vrais positifs + faux positifs = $66 / 66 + 19 = 77.64\%$
- ✓ **valeur prédictive négative** = vrais négatifs / vrais négatifs + faux négatifs = $23 / 23 + 1 = 95,83\%$

3. La technique semi quantitatif

Les 73 patients restant ont bénéficié d'un dosage des D-Dimères par méthode semi quantitatif. La valeur des D-Dimères était supérieure ou égale à 500 ng / ml dans 58 cas, et inférieure à cette valeur seuil dans 15 cas. En fonction de la valeur des D-Dimères et des résultats des examens complémentaires, on peut classer les malades en :

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- ✓ 17 vrais positifs, patients atteints d'une maladie thromboembolique avec un taux de D-Dimères élevé,
- ✓ 41 faux positifs, patients non atteints de maladie thromboembolique avec un taux de D-Dimères élevé,
- ✓ 10 vrais négatifs (absence de maladie thromboembolique et D-Dimères normaux)
- ✓ 5 faux négatifs qui présentaient une maladie thromboembolique malgré une normalité des D-Dimères (tableau N° 16).

Tableau N° XIX: résultats des D-dimères en fonction de la méthode semi quantitatif et MTE

	MTE confirmée	absence de MTE
D-Di > ou = 500 ng/ml	vrais positifs : 17	faux positifs : 41
D-Di < 500 ng/ml	faux négatif : 5	vrais négatifs : 10

Pour connaître la valeur statistique des D-Dimères dosés par la technique semi quantitatifs dans notre étude, calculons la spécificité, la sensibilité ainsi que les valeurs prédictives positive et négative de ce test biologique :

- ✓ **spécificité des D-Dimères** = vrais négatifs / vrais négatifs + faux positifs = $10 / 10 + 41 = 19,60 \%$
- ✓ **sensibilité des D-Dimères** = vrais positifs / vrais positifs + faux négatifs = $17 / 17 + 5 = 77,27 \%$
- ✓ **valeur prédictive positive** = vrais positifs / vrais positifs + faux positifs = $17 / 17 + 41 = 30.35\%$
- ✓ **valeur prédictive négative** = vrais négatifs / vrais négatifs + faux négatifs = $10 / 10 + 5 = 66.67\%$

4. Les D-dimères et population suspect de MTE :

Remarquant que sur une population ambulatoire consultant pour des symptômes orientant vers une MTE de 70 cas, Le pouvoir d'exclusion grâce au dosage des D-dimères était de 70%, par ailleurs chez les patients hospitalisés qui ont été au nombre de 112 malades était à 27.39%.

Aussi remarquant que juste 14 des patients qui ont consulté aux urgences de notre formation avaient des D-dimères négative, et que 56 ont des D-dimères positive. Par contre, 87% des sujet hospitalisé ont des D-dimères positive, alors que juste 39% qui sont révélés porteur de maladie thromboembolique.

Le nombre de faux positifs rencontré dans la population ambulatoire était à 7, alors que pour les patients hospitalisé était 53cas.

Notre étude nous montre aussi que le nombre de faux négatifs était nul chez les patients admis aux urgences, vs 6 patients hospitalisé ont présenté des D-dimères normaux

Tableau N° XX: Résultats des D-dimères en fonction de la population et la technique utilisée

	Patients Ambulatoires	Patients hospitalisés
Nombre de cas	70	112
Méthode immunoturbidimétrique	43	66
Test latex semi quantitatif	27	36
D-dimères > 500ng/ml	56	87
D-dimères < 500ng/ml	14	25
MTE+	50	39
MTE-	20	73
Pouvoir d'exclusion	45.4%	38.6%



DISCUSSION

I. Paramètres généraux :

1. Le nombre des demandes :

Le dosage des D-dimères est disponible aux Urgences depuis 2002 au laboratoire de Biochimie de l'Hôpital d'instruction militaire. La prescription des D-dimères semble stable d'une année sur l'autre avec une moyenne de 45.5 demandes par an, le nombre des demande est faible vu que notre formation ce n'est pas la seule qui prend en charge ce type de patients. En même temps, cette prescription peut concerner des cas discutables sur le plan de l'indication, soit par rapport aux manifestations cliniques (prescription en dehors d'éléments cliniques en faveur d'une maladie thromboembolique) soit par rapport à l'âge des patients, par contre y a des patients qui doivent bénéficier de ce dosage afin de l'épargner des examens complémentaires inutile.

Tableau N°20 : résultats des différents études selon le nombre de cas et la période.

	Arrivé et Monnier., 2002 (110)	Pierre T. Et Claire L. 2004 (125)	Shöne et coll., 2005(119)	Parent F. étude ESSEP 2005 (126)	Notre étude 2013
Nombre de cas	854	222	538	1041	182
Période	14 mois	3 mois	1999 à 2001	2004 à 2005	2003 à 2007

Plusieurs études ont intéressé à ce sujet, la plupart d'entre eux ont rassemblé un nombre important de demandes, et d'après le tableau le nombre le plus faible avec la période la plus longue c'est celle de notre étude, par ailleurs l'étude ESSEP a collecté 1041 demandes sur une période de un an, suivie de l'étude mené par l'équipe d'Arrive et Monnier avec 854 patients et une période de 14 mois, par la suite l'étude de Shone et Coll collectant 538 demandes de dosage sur une durée de 1 an, enfin l'étude de Pierre T. et Claire L. menant une étude sur 3 mois avec un nombre de demande de 222.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

La plupart des ces études sont menés à des hôpitaux régionales qui reçoivent un nombre important de patients consultant pour des symptômes orientant vers une accident thromboembolique, ainsi l'utilisation de cet marqueur biologique à grande échelle dans ses hôpitaux, ce qui explique le nombre important des demandes.

2. Population :

Le recrutement des patients est majoritairement hospitalier à 61.54 %, avec une prédominance des services de réanimation, de cardiologie, et de chirurgie. Les patients provenant du service des urgences (patients ambulatoires) représentant 38,46 % du total. Ces patients ayant tous des symptômes orientant vers une maladie thromboembolique.

Tableau N°21 : résultats des différentes séries selon la population incluse et le nombre de cas.

	Arrivé et Monnier., 2002 (110)	PierreT. Et Claire L.2004 (125)	Shöne et coll., 2005(119)	Parent F. étude ESSEP 2005 (126)	Harper et coll.2007 (151)	Notre étude 2013
Nombre de cas	854	222	538	1041	1897	182
Population	Hospitalières et ambulatoire	ambulatoire	ambulatoire	ambulatoire	Ambulatoire et hospitalières	Ambulatoire et hospitalières

Nous Remarquons, que les études menés par Pierre et Claire, Shöne et coll, et Parent F ont intéressés les sujets ambulatoires, par contre celles de l'équipe d'Arrivé et Monnier, et de Harper et coll, ont recruté et les patients hospitalières et les ambulatoires.

Le nombre d'études publiées est beaucoup moins fréquent dans ce sens. La plupart des études menées dans une population hospitalière concernent surtout le suivi des patients en postopératoires, particulièrement dans les chirurgies à risque thrombogène élevé malgré les mesures prophylactiques.

3. Le sexe

La répartition entre sexes dans notre travail est un peu près équivalente, puisque on a collecté 96 hommes et 85 femmes. Le sexe ratio était à 1,12.

Le sexe ratio est habituellement proche de 1 dans les séries déjà rapportées.

4. L'âge

On constate dans notre travail, un fort pourcentage de personnes âgées ayant bénéficié d'un dosage de D-dimères (52,74%), avec un âge de 60.1ans.

Tableau N°22 : résultats de différentes séries selon l'âge

	Perrier	Tardy	Notre étude
Nombre de cas	109	96	96
Age	Plus de 80	Plus de 70	Plus de 60

La plupart des études mené dans le cadre d'évaluer l'apport des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique ont intéressé aux sujet d'âge supérieur à 60 ans, parmi eux y a l'étude de Tardy qui a recruté 96 patients âgé plus de 70 ans, en même sens l'équipe de Perrier qui ont collecté 109 demande de dosage chez des sujet âgé de plus de 80 ans. Et cela s'explique par la prévalence élevé des accidents thromboembolique chez les sujets âgés.

Par ailleurs plusieurs travaux comme la notre on tenté d'étudier ce test à une population d'âge différents, citons l'étude de Righini et Bounameaux(146), de Harper et coll. (151), et de Righini et coll. [149.150]. Dans un but d'évaluer l'impact de l'âge sur le dosage des D-dimères.

5. Motifs du dosage :

La symptomatologie amenant à doser les D-dimères dans ce travail était dominée par un tableau clinique suspectant une thrombose veineuse profonde pour 56% des patients, par contre seule 44% sont des signes cliniques orientant vers une embolie pulmonaire.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Le nombre important des patients hospitalisés présentant des facteurs de risque thrombogène (patients opérés, femme enceinte, alitement.....), explique la dominance du tableau clinique suspectant la thrombose veineuse profonde, par contre la plupart des patients suspects d'embolie pulmonaire sont des consultant aux urgences.

Nos résultats rejoignent celle déjà publié concernant la prévalence élevée des thromboses veineuses en milieu hospitaliers (voir chapitre :la maladie thromboembolique) .

6. Résultats des D-dimères

Parmi les 182 demandes de dosage des D-dimères, 143 étaient positifs alors que juste 39 qui ont été négatifs. Le nombre important des D-dimères positifs rencontré au cours de ce travail s'explique d'abord par le nombre augmenté de patient hospitalisé inclus, et ainsi l'utilisation de la technique semi quantitatif observateur dépendante, ce qui augmente le risque des lectures erroné.

Les études menés dans ce sens ont constaté que chez des patients hospitalisé le taux des D-dimères est quasiment supérieur à la valeur seuil (>500ng/ml) (164-165-167)

II. Discussion des résultats des D-dimères selon

1. Le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse :

Le diagnostic clinique des MTEV est particulièrement difficile du fait de la faible sensibilité et spécificité des manifestations cliniques [95]. En ce qui concerne la TVP des membres inférieurs, la méthode de référence est la phlébographie, cet examen est invasif et comporte un risque de morbidité et de mortalité L'écho-doppler veineux a une sensibilité et une spécificité excellente pour le diagnostic des TVP ilio -fémorales, mais sa sensibilité est moins

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

bonne dans les TVP surales. De plus, l'écho-doppler est « manipulateur-dépendant ». Pour le diagnostic d'EP, la méthode de référence est l'angiographie, cet examen invasif présente les mêmes inconvénients que la phlébographie. Les méthodes non invasives sont la scintigraphie pulmonaire et la scanographie hélicoïdale (qui est en cours de validation). Le résultat de la scintigraphie de ventilation/perfusion est dans la majorité des cas (50 à 70 %) de probabilité intermédiaire qui ne permet pas d'exclure une EP [96]. La scanographie hélicoïdale ou spiralee est fiable pour l'EP proximale mais pour les embolies plus périphériques, les valeurs de sensibilité et spécificité sont plus faibles [97]. Ces examens ne sont pas toujours accessibles facilement pour tous les établissements de soins, il nécessite une infrastructure importante en terme de matériel et de personnel. Toutes ses contraintes ont conduit au développement de marqueurs biologiques des accidents thromboemboliques veineux. Parmi les marqueurs candidats, seuls les D-dimères ont été retenus [98]. L'indication du dosage des D-dimères est le diagnostic d'exclusion de la TVP proximale et de l'EP chez des patients sans cause apparente d'élévation non thrombotique du marqueur [99]. Cette indication résulte de la très bonne sensibilité des nouveaux tests unitaires et rapides qui autorisent une VPN élevée qui permet d'exclure avec une grande probabilité la présence d'une MTEV récente (moins d'une semaine) [100, 101, 102, 103]. En revanche, de fréquentes élévations des D-dimères non liées à la présence d'une thrombose (au-dessus d'un seuil généralement fixé à 500 ng/ml « équivalent fibrinogène » ne permettent jamais de poser le diagnostic d'accidents thromboemboliques veineux, la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) étant trop faible [104].

Au cours de notre travail le dosage des D-dimères a permis d'exclure le diagnostic chez 33 malades ayant des résultats de dosage négatifs sans le recourir à des examens complémentaires, par contre les patients qui ont présenté un taux de D-dimères élevé ont bénéficié presque tous d'examens complémentaires appropriés afin d'affirmer le diagnostic de TVP ou EP, ça signifie la faible spécificité et la faible valeur prédictive positive du test et donc

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

un taux élevé de D-dimères ne saurait être interprété comme synonyme de la présence d'une maladie thromboembolique ce qui implique l'intégration de ce test dans un arbre décisionnel.

Donc notre test a permis d'exclure le diagnostic chez plus de 33 malades suspects de TVP ou EP avec une sensibilité qui diffère selon la technique de dosage, par ailleurs ce test ne permet en aucun cas de confirmer le diagnostic ce qui a expliqué le nombre de faux positifs augmenté dans notre série (60 cas), malgré une spécificité qui était proche de 80% par la technique immunoturbidimétrique.

La sensibilité et la VPN retrouvés dans notre étude par la technique immunoturbidimétrique, sont comparables au test de référence ELISA, avec des pourcentages respectifs de 98.5%, et 95.83%. Ce qui rejoint d'autres études qui sont intéressées à la place des D-dimères comme test d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse.

Bounameaux a compilé les résultats des différentes études portant sur le dosage des D-dimères chez des patients suspects de TVP ou d'EP publiés dans la littérature [100,105] a montré, pour la TVP, que le dosage par les techniques Elisa (classique et unitaire en cônes) une sensibilité supérieure à 95 %. La VPN est également supérieure à 95 %. Dans un contexte de suspicion clinique d'EP, des sensibilités et des VPN de plus de 95 % sont également rapportées par l'auteur qui signale néanmoins que sur la base des travaux publiés, la sensibilité des tests est plus élevée en cas de suspicion d'EP qu'en cas de suspicion de TVP. L'explication apportée serait une quantité plus grande de fibrine formée et dégradée. Les effectifs limités des études entraînent des intervalles de confiance assez étendus en terme de sensibilité ce qui impose la prudence. Le test rapide de type Elisa en cône a été soumis à des études cliniques significatives et présente des sensibilités de 96 % pour la TVP et de 100 % pour l'EP ce qui permet d'obtenir un résultat d'une grande fiabilité pour exclure une TVP en toute sécurité [100,101,102,106,107,108] en découle, qu'actuellement, les seuls tests validés en pratique clinique dans l'exclusion de la MTEV sont les techniques Elisa traditionnelles et en canes. Par ailleurs d'autres auteurs ont travaillé sur l'apport des techniques Latex de 2^{ème} génération citons

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

parmi eux, l'étude menée par Shöne et coll était rétrospective, sur une période de 2 ans visant des patients consultants aux urgences pour des signes évocateurs d'embolie pulmonaire, le nombre de patients inclus dans cette étude étaient 538 ayant tous bénéficié d'un dosage de D-dimères par méthode immunoturbidimétrique, la sensibilité était à 100% avec une VPN de 100%, mais le test a eu une faible spécificité de 32%.(109). Et aussi celle l'étude menée par l'équipe de L.Arrivé et L.Monnier-cholley au sein de l'hôpital de Saint-Antoine de Paris, sur une période de 14 mois, pour évaluer l'importance de l'association du dosage des D-dimères et d'une probabilité clinique pour le diagnostic de thrombose veineuse des membres inférieurs. Au cours de cette étude 854 patients qui ont été inclus, et 5 techniques de dosage ont été utilisées : le test latex classique (Accuclot D-dimères) et deux tests immunoturbidimétrique (Sta-Liatest D-dimères, Turbiquant D-dimères) et un test ELISA rapide (Vidas D-dimères). La sensibilité et la VPN les plus élevés étaient celle de la technique immunoturbidimétrique (Sta-Liatest D-dimères) avec des valeurs respectivement de 97.0% et 97.5%. Par contre la spécificité et la VPP étaient médiocres à l'ordre de 36.5% et 32.0%.(110).

Par ailleurs, Bounameaux rapporte [105] également que sur l'ensemble des patients étudiés dans les publications et qui sont suspects cliniquement, seuls 23,6 % B 45,9 % souffrent réellement d'une thrombose veineuse. Le faible pourcentage d'événements renforce encore l'intérêt du dosage des D-dimères car c'est un test non invasif, simple, aujourd'hui rapide et sensible qui pourrait être réalisé en première intention pour réaliser un dépistage des patients ambulatoires suspects. En ce qui concerne les TVP, le test prescrit en première intention permettrait de réduire l'utilisation de l'échographie qui ne serait utilisée que pour les patients ayant un dosage de D-dimères supérieur au seuil [105].

Pour l'EP, Perrier [111] rapporte que pour les 308 patients suspects de son étude, si le test avait été prescrit en première intention, il aurait permis d'exclure la thrombose chez 33 % d'entre eux. L'intégration du dosage des D-dimères, en tant qu'étape de dépistage, dans la stratégie diagnostique de la MTEV a été proposée récemment chez les patients ambulatoires

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

sans cause connue d'élévation des D-dimères par Bounameaux [112] et Perrier [113]. En excluant une proportion substantielle de patients ambulatoires suspects de MTEV, le dosage des D-dimères dont le prix est modeste, réduirait le recours à des explorations inutiles ou coûteuses [114].

2. Performances des D-dimères et population :

Il est maintenant bien établi que ce dosage prend toute sa signification dans la suspicion d'un état pré-thrombotique et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse [158].

Grâce aux techniques unitaires de 2^{ème} génération, les auteurs rapportent des valeurs de sensibilité très voisines ou égales à 100 % [158,159-160] pour le diagnostic de TVP ou d'EP. Le dosage très sensible, mais peu spécifique des D-dimères, peut détecter de petites quantités de fibrine qui se forment dans de très nombreuses situations : lors d'inflammations, d'infections, de vascularites, de traumatismes, d'hémorragies, de suites opératoires, mais aussi lors d'un accident vasculaire aigu, d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable, d'une fibrillation auriculaire, d'une phlébite superficielle, d'une pathologie hépatique ou d'une pneumonie(161). L'utilité des D-dimères dans cette situation est controversée car divers facteurs font augmenter le taux de D-dimères de façon non spécifique. Ce qui fait que la stratégie d'exclusion de la MTEV par le dosage des D-dimères n'est applicable que pour les patients ambulatoires (162). En effet, chez les patients hospitalisés, la présence de pathologies concomitantes peut fréquemment provoquer une augmentation non spécifique du taux de D-dimères.

Dans notre travail le but s'était de confirmer ces données, et ainsi de préciser le type de population chez laquelle le dosage des D-dimères s'avère utile et performant. Après l'analyse des dossiers des patients ayant bénéficié du dosage, on a collecté 182 demandes de dosage, dont 38.46% sont des malades ambulatoire, et le reste sont des malades hospitalisés dans différents services (réanimation, cardiologie, gynéco-obstétrique, service de chirurgie, autre).

On a remarqué que le nombre de faux positifs était augmenté chez la population hospitalière (53 cas), alors qu'il était à 7 cas pour les patients vus aux urgences.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Par ailleurs, le nombre élevé des vrais positifs s'est rencontré chez la population ambulatoire était à 50 cas, vu que ces malades ne présentent pas des facteurs qui peuvent majorer le taux des D-dimères. Nous avons trouvé aussi que les faux négatifs étaient au nombre de 5 cas pour la population hospitalière alors que juste 1 cas chez la population ambulatoire.

D'après ces résultats on conclue que le dosage des D-dimères est plus bénéfique et performant chez la population ambulatoire, par contre les patients hospitalisés présentent plusieurs facteurs qui peuvent le rendre inutile.

Ce qui rejoint d'autre étude déjà publié, une étude a démontré qu'au-delà de 3 jours d'hospitalisation, la spécificité du dosage n'est plus que de 15% (161). La détermination des D-dimères ne présente dès lors que peu d'intérêt comme test d'exclusion de la MTEV en cours d'hospitalisation, la grande majorité des patients ayant des taux de D-dimères > 500 ng/ml. Au contraire, la prescription de D-dimères chez les patients hospitalisés peut avoir l'effet paradoxal d'augmenter le recours à des contrôles inutiles d'imagerie (163). Même constat au cours d'une série récente, seuls 7% des patients ayant présenté une suspicion d'embolie pulmonaire au cours d'un séjour hospitalier motivé par une autre affection avaient un taux de D-dimères négatifs. Le dosage des D-dimères n'est donc que très rarement justifié chez de tels patients(164).

Dans une série de 255 patients hospitalisés dans des services de médecine générale pour des pathologies diverses autres que la MTEV, seuls 22 % des patients avaient un taux de D-dimères inférieur à 500 ng/ml [165]. Néanmoins, l'équipe de Grenoble [166] a montré l'utilité des D-dimères en milieu hospitalier à condition de respecter la règle de prescription suivante : dosage des D-dimères uniquement en l'absence de chirurgie de moins de 30 jours, de cancer évolutif et pour les patients de moins de 80 ans. Dans ces conditions, le pouvoir d'exclusion des D-dimères est similaire à celui de la population ambulatoire [167].

Au terme de ces études l'apport des D-dimères dans le diagnostic de thrombophlébite a été démontré chez des malades en ambulatoire, par contre chez des patients hospitalisés, leur intérêt n'apparaît plus, car leur taux est constamment élevé.(157) Notre étude confirme cette

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

notion en montrant une élévation des D-dimères, même en l'absence d'accident thromboembolique, entraînant une diminution de l'utilité clinique des D-dimères, et le recours à d'autres examens complémentaires lors d'une suspicion de MTE.

3. Performance des D-dimères et sexe :

La répartition entre sexes est à peu près équivalente (sexe masculin 52% contre 48% des femmes).

Parmi les patients de sexe masculine ayant bénéficié d'un dosage de D-dimères, 85% d'entre eux étaient positifs, alors que le dosage chez les patientes s'est révélé positifs dans 89%.

Donc d'après nos résultats quelque soit le sexe, les résultats du dosage des D-dimères était pareils.

Dans la littérature y pas d'études qui ont intéressé à l'impact du sexe sur les résultats des D-dimères

4. D-dimères et âge :

Dans cette étude, en s'adressant à une population ambulatoire et hospitalière de patients non sélectionnés, suspects de MTEV, le pourcentage de D-dimères négatifs s'établit approximativement à 30 %. Le pouvoir d'exclusion des D-dimères retrouvé dans ce travail est superposable à celui de publications dont les effectifs de patients symptomatiques suspects de TVP ou d'EP sont très importants [138, 139,140, 141]. Ainsi, le D-dimère utilisé dans notre centre hospitalier permet dans un cas sur trois environ d'éliminer une MTEV.

Le pourcentage d'exclusion est affecté par la médiocre spécificité du test, les D-dimères augmentant fréquemment en dehors d'une MTEV [142]. Il peut s'agir d'Etats pathologiques (cancers évolutifs, inflammation, coagulation intra-vasculaire disséminée, hématomes, maladies infectieuses sévères, traumatismes violents), thérapeutiques (chirurgies récentes) ou

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

physiologiques (efforts physiques, grossesse, âge). Ceci explique le moindre intérêt du test pour les patients hospitalisé.

Nous retrouvons également la montée progressive du taux de D-dimères avec l'âge. Cette élévation est habituelle au cours de la vie [143, 144] mais elle est amplifiée par les conditions comorbides fréquemment rencontrées chez les sujets âgés [145-146]. Nous avons trouvé 4 D-dimères négatifs sur 54 tests réalisés chez nos patients de plus de 70 ans, soit un taux D'exclusion de 7.4% alors qu'il est de plus de 20 % pour les 128 patients ayant moins de 70 ans.

Notre étude montre par ailleurs que la sensibilité du dosage D-dimères par Liatest D-dimères est d'environ de 100% chez la personne âgée mais que sa spécificité diminue avec l'âge : elle n'atteint plus que 33.3% entre 70 et 79 ans vs 77.6% entre 60 et 69 ans. Seulement 7.6% des personnes de 70 ans et plus ont des D-dimères négatifs. Ce test n'est alors plus performant, donc peu utilisable. Nous confirmons aussi que c'est à partir de cet âge que le taux moyen de D-dimères se positive en l'absence de MTE : à partir de 70 ans en moyenne, les patients n'ayant pas de MTE ont tous de même un taux supérieur à 500ng /ml.

Donc nos résultats rejoint celle déjà publié, par exemple l'étude de Tardy, dans un collectif de 96 patients de plus de 70 ans, admis au service des urgences pour suspicion d'EP n'obtient que 8,3 % de D-dimères inférieurs au seuil. (147)

Une autre étude pratiquée sur 70 habitants d'âges différents et en bonne santé de la région de Nuremberg a permis de comparer leurs taux de D-Dimères dosés par la méthode ELISA (148). Les critères d'inclusions étaient très stricts : absence de maladie chronique, d'infection, de tumeur, de cardiopathie, de diabète, de maladie vasculaire ou d'hypertension, de perte de poids ou de tabagisme, avec un bilan biologique standard normal. Il ont été divisés en quatre groupes de classes d'âges : 15 d'entre eux avaient entre 11 et 30 ans, 19 entre 31 et 50 ans, 19 entre 51 et 70 ans, 17 entre 71 et 90 ans et l'on observe une augmentation des D-Dimères en fonction des groupes d'âge croissant. Notons au passage que seuls 5 des 19 participants entre 51 et 70 ans et 9 des 17 participants entre 71 et 90 ans avaient des D-

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Dimères inférieurs à 500 ng/ml. Aucun ne dépassait 1000 ng/ml. Par conséquent, même si la sensibilité est conservée, la spécificité du dosage des D-Dimères pour la maladie thromboembolique diminue avec l'âge. (148).

Le tableau suivant nous résume quatre études qui s'intéressent à l'impact de l'âge sur la spécificité des D-dimères, comme test d'exclusion dans la maladie thromboembolique.

Tableau N°24 : résultats des différentes séries selon l'âge et valeurs statistiques des D-dimères

	Perrier 139	Righini et Bounameaux(146)			Harper et coll. (151)			Righini et coll. [149.150]			Notre étude		
Nb de patient	9	1029			1897			1029			182		
Age	>80 ans	<40	70- 79	>80	<60	60- 80	>80	<60	60- 80	>80	<60	60- 70	>70
Sensibilité		99.7%			100%			99-100%			95.4%		
Spécificité	9%	60%	17%	5%	>60%	25.3%	4.5%	67%	40%	18%	57.4%	35.6	16.5

La première c'est celle de Perrier, recense 109 patients de plus de 80 ans avec une spécificité des D-dimères qui s'établit seulement à 9 % alors qu'elle s'élève à 72 % pour les 52 patients de moins de 40 ans. Ainsi, dans cette étude, les D-dimères permettent d'exclure une EP chez 2 patients sur 3 âgés de moins de 60 ans. Mais pour les plus de 60 ans, le test exclu une EP chez seulement 1 patient sur 5 [139].

Et au cours d'une étude menée par l'équipe de Righini et Bounameaux en 2000 sur une série de 1029 malades consultants aux urgences pour suspicion d'embolie pulmonaire ils ont constatés que(146) :

- ✓ Premièrement la prévalence de l'embolie pulmonaire augmente avec l'âge, et en ce qui concerne les probabilités cliniques (PC), l'âge n'influence que peu l'attribution par le clinicien aux différentes probabilités cliniques. Par contre, l'âge influence beaucoup la valeur prédictive positive des probabilités cliniques fortes ou faibles.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- ✓ Deuxièmement, cette étude montre que la sensibilité des D-dimères n'est pas influencée par l'âge. Par contre, la spécificité diminue fortement en fonction de ce paramètre. Ceci implique que l'utilité clinique des D-dimères est moindre chez les patients âgés. Ainsi, ils permettent l'exclusion de l'EP chez 60% des patients de moins de 40 ans, mais seulement chez 17% des patients de 70-79 ans et 5% des patients de plus de 80 ans. Les mêmes résultats ont été obtenus par les deux études, celle de Harper et coll. (151) et Righini et coll. (149,150) sur une population d'âge différents, que la sensibilité et quasiment constante à 100% quelque soit l'âge, alors que la spécificité décroît en fonction de la l'âge : chez de plus de 70 ans, la spécificité du dosage des D-dimères passe en dessous du seuil de 50%. Ainsi, elles aussi concluent à l'intérêt limité de l'utilisation des D-dimères chez la personne âgée pour faire le diagnostic d'EP, mais elle ne propose pas d'âge limite à partir duquel il ne faut plus doser les D-dimères.

Cette problématique de l'utilité clinique du dosage des D-dimères chez le patient âgé, a conduit plusieurs auteurs à investiguer des nouveaux seuils de positivité dans cette population. Les premières études ont été décevantes, obtenant une augmentation inacceptable des taux de faux négatifs (152,153). 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: $\text{âge} \times 10$, pouvait augmenter l'utilité clinique du test sans perte en termes 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 exclu sur la base d'un test négatif et une probabilité clinique pré-test non-forte, de 13 à 17%.

Et dans le cadre toujours de l'amélioration de l'utilité clinique du dosage des D-dimères dans la prise en charge diagnostic de la maladie thromboembolique, les études de Tardy et coll. [147], Harper et coll. [151], Bounameaux et coll (146)., et Righini et coll. [150] ont tenté tous de tester des seuils de positivité différents de D-dimères chez les personnes âgées (plus de 600,

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

800, 1000 et/ou 1500 ng/ml). Elles ont toutes constaté que ces nouveaux seuils entraînaient une augmentation négligeable de la spécificité au détriment d'une perte importante de la sensibilité du test. L'augmentation de faux négatifs dans le diagnostic de MTE n'est pas tolérable étant le risque vital d'une MTE et donc ces nouveaux seuils n'ont pas été retenus.

Dans notre étude, nous avons constaté que le nombre de personnes ayant des D-dimères négatifs décroît avec l'âge.

Il paraît donc inutile de doser les D-dimères chez les personnes âgées de plus de 70 ans venant aux urgences pour une suspicion de MTE.

Au terme de ces études, et malgré l'adoption d'une valeur-seuil plus élevée permettant d'améliorer le rendement des D-dimères chez les sujets âgés sans en diminuer la sécurité, soit une amélioration de leur spécificité sans diminution de la sensibilité, l'âge reste un élément indiscutable d'élévation du taux de D-dimères, et au-delà d'une certaine limite (70 ou 80 ans, selon les auteurs), les performances du dosage sont nettement diminuées. Si certains auteurs recommandent d'adapter la valeur seuil à l'âge du patient [154], cette attitude ne fait pas l'objet d'un consensus, et la plupart des travaux suggèrent de ne pas utiliser le dosage des D-dimères chez les sujets âgés de plus de 70 ans [155–156]. Cela diminue d'autant l'intérêt du dosage dans cette tranche âgée de la population, qui présente souvent en plus d'autres facteurs de morbidité susceptibles d'entraîner une élévation des D-dimères.

5. Performances des D-dimères et technique de dosage :

La recherche d'un taux de D-dimères doit permettre au coup par coup et en urgence de détecter, avec une sensibilité proche de 100 % et la meilleure spécificité, un état d'hypercoagulabilité prédictif de thromboses. Les dosages disponibles actuellement sont basés sur deux types de méthodes : l'Elisa et les tests au latex (semi-quantitatifs et quantitatifs), chacune présentant des avantages et des inconvénients. Il est donc primordial de choisir le test le mieux approprié à la pathologie suspectée [115]. Toutes les études ont montré une valeur prédictive

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

négative voisine de 95 % avec la technique Elisa classique. Cette valeur est nettement plus faible pour les tests au latex de 1^{er} génération actuellement disponible sur le marché [116]. En revanche, ces derniers offrent une sensibilité et un délai de réponse convenant parfaitement au diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sans oublier, cependant, la notion d'interférence du facteur rhumatoïde (FR) avec ce type de test. De nouveaux tests rapides, présentant une sensibilité voisine de l'Elisa [117, 118]. Ils permettraient d'associer la sensibilité du dosage à la nécessité de l'urgence du diagnostic dans la pratique quotidienne [119]. La majorité des études cliniques qui ont permis de valider la valeur prédictive négative du dosage des D-dimères ont été réalisées à l'aide de la technique Elisa en microplaques, grâce à son excellente sensibilité. Cette méthode est encore actuellement la méthode de référence mais elle est réservée aux grandes séries et son délai de réponse est trop long. En effet, l'intérêt d'un tel test utilisé en première intention est d'éviter, s'il est négatif des explorations coûteuses, invasives et non dépourvues d'effets secondaires chez des patients symptomatiques en ambulatoire et dans l'urgence.

Il faut donc disposer de techniques aussi sensibles que l'Elisa classique mais permettant de répondre rapidement et au coup par coup. De nouveaux tests ont donc été mis au point qui répondent de mieux en mieux à ces exigences. La première c'est la technique immunoturbidimétrique (LIATEST D-Di) qui permet un dosage quantitatif des D-Dimères. Le LIATEST D-Di est la méthode utilisée à l'hôpital Avicenne d'instruction militaire de Rabat. La valeur normale du taux de D-Dimères selon cette méthode est inférieure à 500 ng/ml. La sensibilité de cette méthode est comparable à celle de la méthode ELISA (120). Une étude de corrélation portant sur 53 plasmas dont le taux de D-Dimères variait de moins de 220 ng/ml à 3090 mg/ml a été réalisée en comparant la méthode ELISA au LIATEST D-Di : les résultats obtenus montrent une très bonne superposition des deux méthodes avec un coefficient de corrélation de 98 %, une pente de 1,08 pour une ordonnée à l'origine de - 0,088 (121). Une autre étude effectuée sur 886 patients suspects de thrombose veineuse profonde ou d'embolie

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

pulmonaire a mis en évidence une sensibilité de 99,7 % et une spécificité de 40 % (122). Cette méthode est moins chère et plus rapide que la méthode ELISA puisqu'elle est réalisable en moins de 10 minutes (123). On peut cependant enregistrer une augmentation du taux de D-Dimères dans les conditions suivantes : en présence de facteur rhumatoïde à une concentration supérieure à 50 UI/ml, ou dans le cas extrêmement rare de la présence d'anticorps anti-albumine bovine ou anti-souris chez certains sujets. La deuxième est une technique ELISA rapide quantitatif et automatisable permet un rendu de résultat en 35 min avec une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100 %. Mais cette technique nécessite un matériel coûteux et sa spécificité n'est que de 38 % [124].

Au cours de notre étude le but s'était d'évaluer les performances statistiques des D-dimères par la technique immunoturbidimétrique, par rapport à la technique latex classique, et ainsi les comparer à d'autres études menés.

Le tableau suivant représente 5 études menant chez des patients consultant pour des symptômes orientant vers une TVP ou EP, ayant bénéficiés d'un dosage des D-dimères par deux technique rapide la première est de type latex de 2^{ém} génération (technique immunoturbidimétrique ou LIATEST d-d), et la deuxième est une technique rapide basé sur par la technique de référence ELISA.

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.

Tableau N°25 : résultats des différentes séries selon la technique de dosage des Dd

	Lorut et Laaban., 1999(123)	Arrivé et Monnier., 2002 (110)	PierreT. Et Claire L.2004 (125)	Shöne et coll., 2005(119)	Parent F. étude ESSEP 2005 (126)	Notre étude 2011
N° de patients	386	854	222	538	1041	182
Période	1999	14 mois	3 mois	1999 à 2001	2004 à 2005	2003 à 2007
Population	Urgence	Hospitalière et urgence	Urgence	Urgence	Urgence	Urgence et hospitalière
Type d'étude	Rétrospective	Prospective	Prospective	Rétrospective	Prospective	Rétrospective
Test D-d	Test au latex turbidimétrique	Latex classique, Liatest D-d, ELISA rapide : (vidas D-d)	Test Liatest DD Test ELISA rapide (Vidas)	Test au latex turbidimétrique	Test au latex turbidimétrique	Test au latex classique et turbidimétrique
Sensibilité	100%	84.8% [^] 97.0% ^{^^} 90.9% ^{^^^}	100% ^{^^} 100% ^{^^^}	100%	96.3	77.27%* 98.5%**
Spécificité	35%	49.5% [^] 36.5% ^{^^} 45.4% ^{^^^}	49.3% ^{^^} 43.9% ^{^^^}	32%	38.9	19.60%* 54.76%**
VPN	100%	89.6% [^] 97.5% ^{^^} 94.2% ^{^^^}	100% ^{^^} 100% ^{^^^}	100%	94.4	66.67%* 95.83%**
VPP	48%	30.1% [^] 32.0% ^{^^} 33.7% ^{^^^}	14.1% ^{^^} 12.9% ^{^^^}		49.8	30.35%* 77.64%**

[^] La valeur selon le latex classique

^{^^} La valeur selon le Liatest Dd

^{^^^} La valeur selon ELISA rapide

*la valeur selon le test latex classique

** la valeur selon le Liatest Dd

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

On remarque que la sensibilité de notre méthode (Liatest) est comparable à celle des autres études, malgré que la sensibilité globale du test D-dimères de notre étude est la plus faible (95.7%) alors que celle des autres études avoisine les 100%. A l'inverse, la spécificité globale de notre étude est la plus élevée. La VPN du dosage des D-dimères de toutes ces études est bonne, avoisinant les 100%.

On remarque aussi que la VPP de notre test (test Liatest) est la plus élevée, puisque elle était à 77.64%, alors que les autres études ont trouvée une VPP moins de 50%.

Par contre les latex semi-quantitatifs utilisés aussi dans le dosage des D-dimères au cours de notre étude, présentent des sensibilités et des VPN plus faibles, et que le nombre de faux négatifs est trop élevé pour un usage diagnostique.

Les résultats de notre étude aussi nous ont montré que le dosage des D-dimères permet de limiter l'utilisation d'une imagerie complémentaire dans un but diagnostique (4.1% d'imagerie dans le groupe D-dimères négatifs vs 40.9% dans le groupe D-dimères positifs). L'étude de Wells et coll. avait aussi observé cette diminution de prescription [127, 128]. L'intérêt se situe à plusieurs niveaux : économique surtout dans la période actuelle de limitation des frais de santé, organisationnel en particulier en médecine de ville où l'obtention d'un rendez-vous d'échographie doppler dans le cadre de l'urgence n'est pas toujours simple surtout le week-end et en particulier aussi dans les services d'urgences où le gain de temps est un élément indispensable dans la fluidité de prise en charge des patients.

Donc les résultats prouvés par notre étude rejoignent ceux de l'équipe de Lorut et Laaban, qui ont démontré sur une population de 386, tous ont bénéficié d'un dosage des D-dimères par méthode immunoturbidimétrique, une sensibilité de 100% et une spécificité de 35% alors que la VPN et VPP sont respectivement 100%, et 48% [123].

Ainsi l'étude prospective multicentrique ESSEP, menée sur une population de 1041 de patients hospitaliers et ambulatoires cliniquement suspect d'embolie pulmonaire visant à évaluer la sensibilité du dosage des DD par les techniques rapides (technique Liatest et Vidas).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Dans l'étude ESSEP, La spécificité du dosage par technique Liatest-Dd était de 38,9 % (IC95 % : 32,4-45,4) avec une valeur prédictive positive de 49,8 % (IC95 % : 43,8-55,8).une sensibilité des DD était de 96,3 % (IC95 % : 93,1-99,5), avec une VPN de 94,4 % (IC95 % : 89,6-99,2).(111)

Par ailleurs l'étude menée par Shöne et coll était rétrospective, sur une période de 2 ans visant des patients consultants aux urgences pour des signes évocateurs d'embolie pulmonaire, le nombre de patients inclus dans cette étude étaient 538 ayant tous bénéficié d'un dosage de D-dimères par méthode immunoturbidimétrique, la sensibilité était à 100% avec une VPN de 100%, mais le test a eu une faible spécificité de 32%.(109)

Ensuite l'étude menée par l'équipe de L.Arrivé et L.Monnier-cholley au sein de l'hôpital de Saint-Antoine de Paris, sur une période de 14 mois, pour évaluer l'importance de l'association du dosage des D-dimères et d'une probabilité clinique pour le diagnostic de thrombose veineuse des membres inférieurs. Au cours de cette étude 854 patients qui ont été inclus, et 5 techniques de dosage ont été utilisées : le test latex classique (Accuclot D-dimères) et deux tests immunoturbidimétrique (Sta-Liatest D-dimères, Turbiquant D-dimères) et un test ELISA rapide (Vidas D-dimères). La sensibilité et la VPN les plus élevées étaient celles de la technique immunoturbidimétrique (Sta-Liatest D-dimères) avec des valeurs respectivement de 97.0% et 97.5%. Par contre la spécificité et la VPP étaient médiocres à l'ordre de 36.5% et 32.0%.(110).

Une dernière étude prospective réalisée par une équipe française, Pierre T. et Claire L. en 2004 sur une période de 3mois incluant 220 patients présentant un tableau clinique suspectant une embolie pulmonaire, les malades ont tous bénéficié d'un dosage de D-dimères par deux techniques une basée sur ELISA rapide (test Vidas D-dimère), et l'autre est basée sur la technique immunoturbidimétrique (Liatest D-dimères test), afin d'évaluer ces deux tests rapides par rapport à l'ELISA classique, la méthode de référence. La sensibilité et la valeur prédictive négative au cours de ce travail étaient identiques pour les deux tests à 100%, le test Liatest a eu une meilleure spécificité et VPP par rapport à le test Vidas(125).

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Aussi Duet et coll(129) ont dosé les DD avec la technique Liatest® chez 85 malades consécutifs suspects d'embolie pulmonaire (ce diagnostic étant finalement porté chez 16 d'entre eux). Ce test avait une sensibilité de 94% et une valeur prédictive négative de 96% : un malade présentant une embolie pulmonaire sur les 16 avait une concentration de DD en dessous du seuil de 500 µg/l(129).

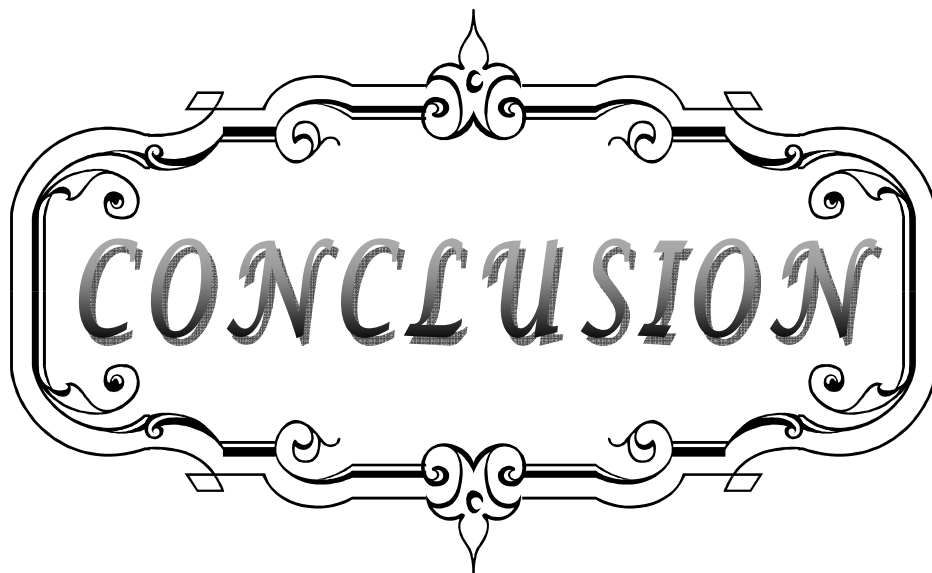
De ces premières données se sont dégagés plusieurs enseignements intéressants. la technique immunoturbidimétrique est d'un intérêt remarquable dans la prise en charge diagnostic de la maladie thromboembolique, est là les mêmes valeurs statistiques que l'ELISA classique et rapide, encore une fois soulignée par le travail de Meyer et coll. qui ont comparé à un test ELISA standard (Asserachrom®), deux tests rapides, le Liatest® et l'Instant IA DD®.(130) Ce travail a porté sur 142 malades présentant une suspicion clinique d'embolie pulmonaire, le diagnostic étant finalement porté chez 60 d'entre eux. La valeur seuil de 500 µg/l était retenue pour les trois tests. Les sensibilités des tests ELISA standard et Liatest® étaient respectivement de 92% et 93% alors que la sensibilité du test Instant IA DD® variait de 83 à 93% selon le technicien.(130)

Au total, dans ces études cliniques, la sensibilité et la valeur prédictive négative du dosage des DD varient selon le test utilisé, mais sont excellentes avec les tests les plus performants (Technique immunoturbidimétrique : Liatest D-d, et technique ELISA rapide : Vidas D-d). Ce qui a donnée une valeur indéniable au dosage des DD dans la prise en charge diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse. La mise en évidence d'une concentration faible de DD (en général moins de 500 µg/l, à moduler en fonction du test utilisé) permet d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse dans la grande majorité des cas. Cependant, une concentration faible de DD ou plutôt un test négatif ne permet pas à lui-seul d'éliminer à coup sûr une embolie pulmonaire, même avec les tests les plus performants, sauf peut-être si la probabilité clinique MTE est faible. La plupart des auteurs préfèrent actuellement confronter les résultats de ce dosage aux données cliniques et aux

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

résultats d'un ou de plusieurs tests non invasifs comme l'échographie veineuse des membres inférieurs ou la scintigraphie pulmonaire avant d'éliminer avec certitude le diagnostic d'embolie pulmonaire. D'où la nécessité d'intégrer le dosage de D-dimères dans une approche diagnostique. Malgré que le dosage des DD comme test diagnostique de l'embolie pulmonaire a une excellente sensibilité, l'ensemble des études cliniques démontre que sa spécificité reste exécrable et ce, quel que soit le test utilisé, aux seuils de positivité du test retenu pour optimiser la sensibilité (en général 500 µg/l). La mise en évidence d'une concentration élevée de DD dans le sang ou le sérum ne peut permettre de poser un diagnostic d'embolie pulmonaire ni même de thrombose veineuse profonde.(131,132,133,134),ce qui s'explique par le fait que les taux de D-dimères augmentent dans de nombreux états physiologiques (grossesse, vieillissement) [135, 136] ou pathologiques (infections, néoplasies, etc.) [137], où le système de coagulation est activé.

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.



**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

La maladie thromboembolique veineuse est une entité qui comprend la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Ces deux pathologies sont fréquentes puisqu'on dénombre 1,8 cas pour 1000 personnes et par an, soit plus de 100 000 cas par an en France. Elles sont étroitement liées, la moitié des thromboses veineuses profondes se compliquant d'une embolie pulmonaire tandis que 70 à 90% de ces dernières proviennent d'une thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. Les signes cliniques sont à la fois peu sensibles et peu spécifiques, ne permettant ni d'affirmer ni d'exclure formellement l'un de ces diagnostics, d'où la nécessité d'avoir recours à des examens complémentaires qui sont pour la plupart des examens d'imagerie.

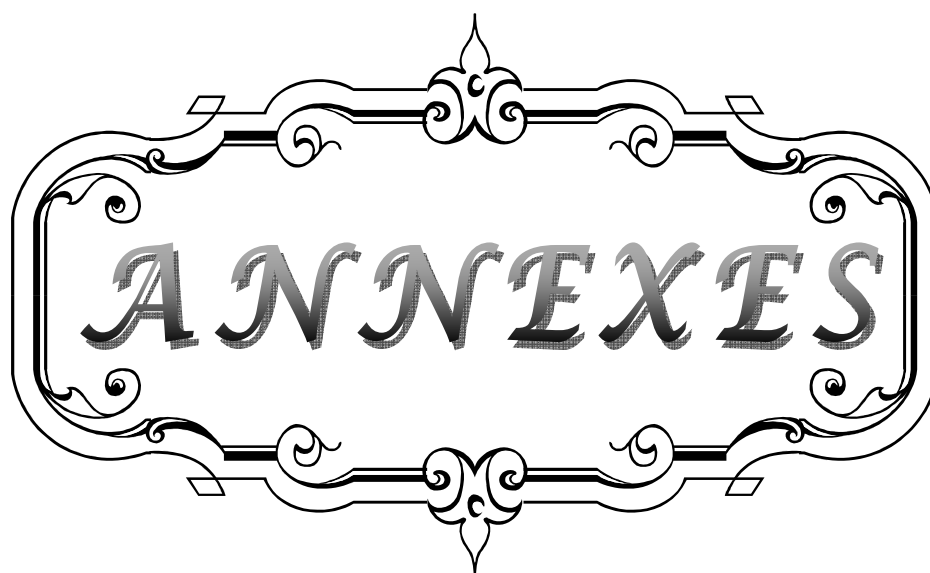
De nombreux organigrammes ont été décrits de manière empirique ces dernières années afin d'établir la conduite à tenir face à une suspicion de phlébite ou d'embolie pulmonaire. L'écho-doppler veineux est actuellement l'examen de première intention en cas de suspicion de thrombose veineuse, la recherche d'une embolie pulmonaire fait appel à la scintigraphie pulmonaire ou à l'angiographie pulmonaire ou à l'angioscanner spiralé, l'angiographie pulmonaire étant réalisée en dernier recours dans moins de 10% des cas. Les algorithmes plus récents incluent le dosage des D-dimères qui sont un produit de dégradation spécifique de la fibrine augmentent en cas de thrombose. Différentes techniques de dosage sont employées mais seule la méthode ELISA qui constitue la méthode de référence est validée et permet d'exclure un diagnostic de phlébite ou d'embolie pulmonaire en cas de normalité. En revanche sa spécificité reste insuffisante pour lui permettre d'affirmer l'un de ces diagnostics en cas d'augmentation. Parmi les méthodes de dosage rapide récemment mises sur le marché, seuls le LIATEST D-DI, qui consiste à doser les D-dimères par méthode immunoturbidimétrie, et la méthode VIDAS D-Dimer ont montré des résultats comparables à ceux de la méthode ELISA.

C'est donc lorsqu'ils sont intégrés dans une démarche diagnostique complète et à un niveau variable en fonction de la probabilité clinique que les D-Dimères ont démontré leur plus grande utilité. Ils ne doivent en aucun cas constituer l'élément central du diagnostic, en

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

particulier dans un service d'urgence où seule une minorité de patients pourra se limiter à leur dosage et à leur normalité pour éliminer le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse. Une façon simple de réduire leur prescription pourrait être : fixer une limite d'âge, absence d'acte opératoire datant moins de 30 jours, ainsi chez les femmes enceinte au delà de 20 semaine d'aménorrhées, sont tous des facteur de majoration de taux D-dimères.

Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.



ANNEXES

Fiche d'exploitation

Identité :

- Nom-Prénom : _____ Age : _____
- Sexe : F M

Indication du dosage des D-dimères :

Suspicion de phlébite :

- Douleur localise d'un membre
- Œdème d'un membre
- Diminution du ballant d'un membre
- Signe de Homans
- Erythème d'un membre
- Crampe d'un mollet

Suspicion d'embolie pulmonaire :

- Douleur thoracique
- Dyspnée
- Tachycardie
- Hémoptysie
- Sensation de malaise
- Etat de choc

Terrain :

	oui	non
Grossesse		
Hémorragie		
Anticoagulants		
Hématome		
Etat inflammatoire		
Contraception orale		
Cancer / hémopathie		
Notion de traumatisme		
Angor instable / infarctus		
Arythmie complète		
Pneumopathie		
Postopératoire		
Antécédent de maladie thromboembolique		
Notion d'alitement		

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

Résultats biologique:

D-Dimères

TP

TCA

Examens complémentaire :

Radiographie du thorax :

Echo-doppler veineux :

Scintigraphie pulmonaire :

Angioscanner thoracique :

Angiographie pulmonaire :

DIAGNOSTIC FINAL :

TVP :

EP :

Autre:



RESUMES

RESUME

Nos présentons le bilan d'une étude rétrospective des demandes de d-dimères à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V sur une période de 4 ans. Les malades retenus présentaient une symptomatologie orientant vers une maladie thromboembolique ou chez des patients à risque (opérés).

Les méthodes utilisées étaient la recherche et le dosage semi quantitatif des d-dimères par agglutination de particules de latex et le dosage immunoturbidimétrique des d-dimère sur les appareils de la ligne STA. 182 tests étaient réalisés, 109 par méthode immunoturbidimétrique et 73 par technique semi quantitative. La recherche était positive dans 79% des cas.

Les services demandeurs étaient principalement les urgences et la réanimation. Les signes d'appel étaient souvent des signes cliniques faisant suspecter une thrombose veineuse profonde (56%des cas). Dans ce travail les auteurs montrent l'intérêt de l'utilisation de ces tests rapides à grande échelle afin d'épargner aux patients le recours à des examens invasifs.

ABSTRACT

We present the assessment of a retrospective study of demandable for D-dimers at Mohammed V Military University Hospital over on for years period. The selected patients present symptoms orientate to activation of coagulation or risky patients (operated).

The used methods were the research and semi-quantitative determination of D-dimers by agglutination of latex particles and immuno-turbidmetric determination of D-dimers using STA apparatus. 182 tests were carried out, 109 with Imuno-turbidmetric method and 73 by semi-quantitative technique. The result was positive in 79% of case.

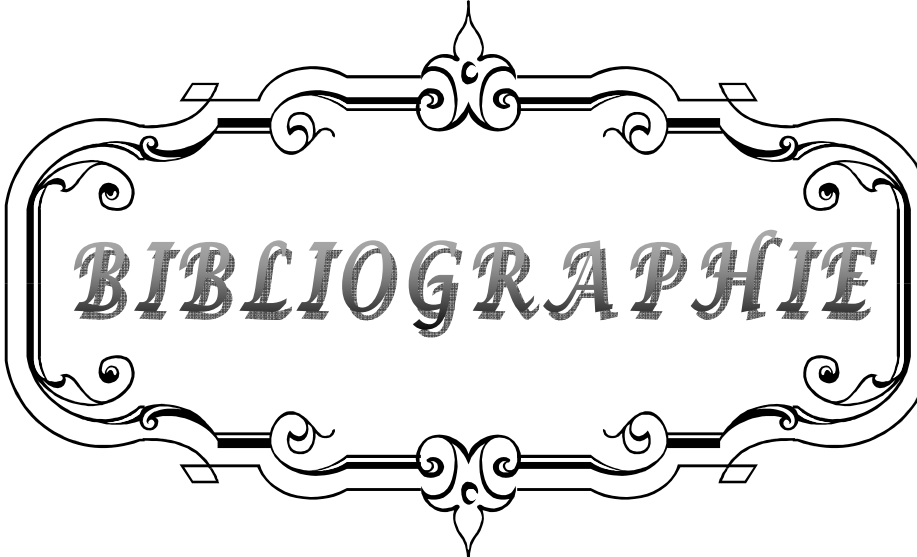
The demands mainly received from emergencies and ICU department. The call signs were often suspected by clinical deep vein thrombosis (in 56% of cases). In this study, the authors demonstrate the importance of the use of these rapid tests on a large scale in order to spare patients the use of invasive examinations.

ملخص

هذا العمل هو دراسة استيعادية لطلبات اختبار دديمر بالمستشفى الجامعي محمد الخامس خلال مدة أربع سنوات. المرضى اللذين تم الإبقاء عليهم كانوا يعانون من إحدى أعراض التخثر الدموي أو مرضى في حالة خطيرة.

تضمنت الوسائل المتبعة البحث وتقدير الجرعات شبه الكمية للاختبار دديمر بواسطة اختبار تراص جسيمات الاتكس(العصارة)، وتقدير جرعات قياسات العكر الملاعي للاختبار دديمر بواسطة أجهزة. تم إنجاز 182 تحليل، 109 منهم بواسطة قياس العكر المناعي و 73 بتقنية شبه الكمية. نتائج البحث كانت إيجابية في 79% من الحالات.

الأقسام التي طلبت هذا الإخبار بشكل خاص هي أقسام المستعجلات و الإنعاش. أغلب الأعراض كانت تدعو للشك بوجود خثار الأوردة العميقة في 56% من الحالات. من خلال هذا العمل يؤكد الباحثون على مدا فائدة استعمال هذه التحاليل السريعة على نطاق واسع من أجل إعفاء المرضى من اللجوء بعمل تحاليل أكثر تعقيد.



BIBLIOGRAPHIE

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

1. **BRUMMEL KE, BUTENAS S, MANN KG.**
An integrated study of fibrinogen during blood coagulation.
J Biol Chem, 1999, **274**, 22862–22870.
2. **REBER G, de MOERLOOSE P.**
D–dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism.
Semin Thromb Hemost, 2000, **26**, 619–624.
3. **SAMPOL J., ARNOUX D., BOUTIERE B.**
Manuel d'hémostase
Paris: Elsevier, 1995.–722 p.– (collection option Bio)
4. **MARCHAND B, CLOUET PL, PICOUD G, BLINEAU G, RODE A, DOUEK P et al.**
L'embolie pulmonaire aigue : stratégie diagnostique.
Feuillet de Radiologie 1999 ; 39 :394–412.
5. **PERRIER A, BOUNAMEAUX H.**
Apport du laboratoire et des explorations veineuses dans le diagnostic.
Archive des maladies du cœur et des Vaisseaux 1995 ; 88 :1699–1707.
6. **TURKSTRA F, BULLER HR,**
La maladie thromboembolique veineuse est–elle une seule et même entité clinique ?
Sang Thrombose Vaisseaux 1998 ; 10 :263–267.
7. **BOUNAMEAUX H, PERRIER A.**
Approche diagnostique de la maladie thromboembolique.
Sang Thrombose Vaisseaux 1999 ; 11 :327–336.
8. **AUDELAN JM.**
Diagnostic clinique et différentiels des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs.
Phlébographie 2000 ; 53 :443–446.
9. **CONARD J, HORELLOU MH, SAMAMA M.**
Anomalies de l'hémostase et facteur de risque de thrombose veineuse. In : Simonneau G, Huet Y. embolie pulmonaire et thrombose veineuse.
Masson, 1990:17–35.
10. **RANGE A, EMMERICH J, OGER E, FIESSINGER JN.**
Maladie thromboembolique veineuse et cancers occulte: quel bilan réaliser ? A propos de 204 patients.
Archive des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1997 ; 90 :209–214

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- 11. QUERE I, EMMERICH J.**
Les nouvelles causes de thrombophilie constitutionnelle.
La Revue de Médecine Interne 1997 ; 18 suppl6 :626-635.
- 12. EMMERICH J.**
Maladie thromboembolique veineuse : traitement et étiologie.
Sang Thrombose Vaisseaux 1999 ; 11 :337-342.
- 13. VERRET C, CHAUFFERT B, LORENZINI JL, LORECERIE B.**
Anomalie de la coagulation au cours des hémopathies malignes et des cancers.
Sang Thrombose Vaisseaux 1994 ; 6 :95-101.
- 14. CHAOUAT A, WEITZENBLUM E.**
Embolie pulmonaire.
La Revue du Praticien 1996 ;46 :2249-2254.
- 15. YANKELEVITZ DF, GAMSU G, SHAN A, RADEMAKER J, SHAHAM D, BUCKSHEE N et al.**
Optimization of combined CT pulmonary angiography with lower extremity CT venography.
American Journal of Roentgenology 2000; 174:67-69.
- 16. HEULIN A.**
Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.
Impact Internat 1994 :15 :85-89.
- 17. LEROYER C.**
Embolie pulmonaire.
La Revue du Praticien 1999 ; 49 :561-567.
- 18. PARENT F.**
Embolie pulmonaire te grossesse.
Revue des Maladies Respiratoire 1999 ; 16 :1032-1043.
- 19. LEVESQUE H.**
Enquête étiologique au décours d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. In : Elias A, Fiessinger JN. Maladie thromboembolique veineuse. Masson 1995 :100-105.
- 20. GAGNADOUX F, LE CALVEZ JF, AZARIAN R, PETTPREZ P**
Embolie pulmonaire : facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.
La Presse Médicale 1998 ; 27 :818-818.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- 21. LEROYER C, MOTTIER D.**
Intérêt et places de la clinique dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire.
Archive des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1995 ; 88 :1693-1698.
- 22. FERRARI E, BAUDOY M, MOURAND P.**
Epidémiologie de l'embolie pulmonaire.
Archive des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1995 ; 88 :1687-1691
- 23. DANTZENBERG B.**
Embolie pulmonaire. In : décision en pneumologie, deuxième édition.
Vigot, 1997 :301-313
- 24. TARDYB, PAGE Y, ZENI F, DECOUSUS H, COMTET C, CUSEY I et al.**
Phlébite du transport : 19 observations.
La Presse Médicale 1993 ; 22 :811-814.
- 25. RIBEBIER G, ZIZKA V, CYSIQUE J, DONATIEN Y, GLAUDON G, RAMIALISON C.**
Accidents thromboembolique veineux après un voyage aérien. Etude prospective de 40 cas recensés à la Martinique.
La Revue de Médecine Interne 1997 ; 18 :601-604
- 26. PARENT F, SIMONNEAU G.**
Embolie pulmonaire. In : Aubier M, Fournier M, Pariente R.
Pneumologie.
Flammarion Médecine Sciences 1996 :578-588.
- 27. BARNES RW, WU KK, HOAK JC.**
Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis.
JAMA 1975;234:605-607.
- 28. HACHULLA E.**
Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs.
Phlébographie 2001 ; 54 :73-78.
- 29. NINET J, DEMOLOMBRE-RAGUE S, BUREAU DU COLOMBIER P, COPPERE B.**
Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs.
Sang thrombose Vaisseaux 1994 ; 6 :103-114.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- 30. SAUVE C, BOFFA MC, MEYER G, FARGE-BANCEL D.**
Maladie thromboembolique veineuse et cancer.
La Revue de Médecine Interne 2000 ; 21 :266-277.
- 31. URBAN T, FEBVRE M, LEBEAU B.**
Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire aigue.
Sang Thrombose Vaisseaux 1996 ; 8 :409-416.
- 32. SAMAMA MM.**
Exploration de l'hémostase au décours d'un accident thromboembolique veineux.
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1995 ; 88 :1793-97.
- 33. MEYER G, FARGE D, SAUVAGET F, MIEHL JL, HERVE R, ROUFFY J et al.**
Maladies thromboembolique et cancer.
La Presse médicale 1994 ; 23 :1767-1771.
- 34. EMILE C, HADJEZ JM, DUCHENNE R, SAMAMA MM.**
Exploration des thromboses veineuses insolites.
Feuillets de Biologie 1998 ; 225 :5-13.
- 35. NEVEU F.**
L'embolie pulmonaire. In : Nadeau P, Gauthier JJ.
Pneumologie clinique.
Les Presses de l'Université de Montréal 1993 :299-315.
- 36. LEVESQUE H, COURTOIS H.**
Estrogénothérapie et maladie thromboembolique veineuse.
La Revue médecine interne 1997 ; 18 suppl 6 :620-625.
- 37. HULLEY S, GRADY D, BUSH T, FURBERG C, HERRINGTON D,
RIGGS B et al.**
Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart
disease in post menopausal women.
JAMA 1998;280/605-613
- 38. PERRET-GUILAUME C.**
Prise en charge de la maladie thromboembolique chez les sujets âgés.
Annales Médicales de Nancy et de lorraine 2000 ;39 :94-97

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- 39. HEIT JA, SILVERSTEIN MD, MOHR DN, PETERSON TM, LOHSE CM, O'FALLON WM et al.**
The epidemiology of venous thrombo-embolism in the community.
Thromb Haemost 2001; 86:452-463
- 40. LAABAN JP, ACHKAR A, HORELLOU MH, CONARD J, BOUARFA N, ARKAM R et al.**
Intérêt du dosage des D-dimères plasmatique dans le diagnostic des accidents thromboemboliques veineux.
Revue des maladies Respiratoires 1997 ; 14 :119-127.
- 41. GIRARD P, BOSSON JL, CHASTRE J, PLADYS P.**
Diagnostic des thromboses veineuses profondes en réanimation.
Réanimation 2001 ; 10 :473-477.
- 42. BONNET JL.**
Gestion du pôle veineux dans l'embolie pulmonaire.
Archives des Maladies du cœur et des vaisseaux 1995 ;88 :1781-1784.
- 43. ELIAS A, BOCCALON H.**
Diagnostic des thromboses veineuses. In: Elias A, Fiessinger JN.
Maladie thromboembolique veineuses.
Masson 1995 :51-68.
- 44. LEFEBVRE D.**
Thromboses veineuses superficielles : diagnostic et traitement. In: Elias A , Fiessinger JN.
Maladie thromboembolique veineuse.
Masson 1995:193-197.
- 45. BECKER F.**
Thrombose veineuse superficielle et thrombose veineuse profonde : maladie distincte ou continuum ?
Sang Thrombose Vaisseaux 1994 ; 6 :403-405.
- 46. GILLET JL, PERRIN M, CAYMAN R.**
Thrombose veineuse superficielles des membres inférieurs : étude prospective portant sur 100 patients.
Journal des Maladies Vasculaire 2001 ; 26 :16-22.

- 47. BOISSIER C, BARRAL X.**
Les thromboses veineuses des membres supérieurs. In: Elias A, Fiessinger JN.
Maladie thromboembolique veineuse.
Masson, 1995:185-192.
- 48. MADDOX RR et al.**
Double-blind study to investigate methods to prevent cephalothin induced phlebitis.
American Journal of hospital Pharm 1977; 34:29-34.
- 49. HELFT G.**
Embolie pulmonaire.
Impact Internat 1994 ; 15 :73-77.
- 50. LORUT C, LAABAN JP.**
La valeur des signes clinique et biologique de l'embolie pulmonaire.
Revue des Maladies respiratoires 1999 ; 16 :885-893
- 51. HENROT P, CANNARD L, BLUM A, ROLAND J.**
Stratégie diagnostic de l'embolie pulmonaire.
La Revue du Praticien 1998 ; 48 :124-128.
- 52. DE MOERLOOSE P, BOEHLEN F, REBER G.**
Les D-dimères : un test biologique extrêmement utile pour exclure une maladie
thromboembolique veineuse.
Spectra Biologie 1997 ; 16 :34-38
- 53. BOSSON JL, BUFFAZ, BRUT A, RIACHI M, WOOFWARD C,
CARPENTIER PH et al.**
Intérêt et limite du couple scintigraphie pulmonaire /écho-doppler veineux dans la gestion
de l'embolie pulmonaire.
La Revue de médecine interne 1997 ; 18 :695-701
- 54. GHOSSAIN M, ACHKAR A, WOLF A, BUY JN, VADROT D,
ROCHEMAURE J et al.**
Embolie pulmonaire : la place de l'angioscanner.
La Presse Médicale 1998 ; 27 :819-827.
- 55. VUILLEMENOT A, MENEVEAU N, BASSAND JP.**
Embolie pulmonaire grave : apports de la clinique et des examens complémentaire.
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux. 1995 ; 88 :1745-54.

- 56. BONEU B, APTEL I, NGUYEN F, CAMBUS JP, THIRION C, AMIRAL J et al.**
Liatest D-DI, a new fast assay to determine D-dimers has performances comparable to classical Elisa for diagnosis of deep vein thrombosis.
Thrombosis haemstasis 1997; suppl 159: résumé PD651.
- 57. CHARBONNIER B.**
Embolie pulmonaire grave.
La Revue du Praticien 2000 ; 50 :40-44.
- 58. MEYER G, CHOPIN C, REMY J, SLAMA M.**
Diagnostic de l'embolie pulmonaire sur poumon pathologique (insuffisance respiratoire chronique obstructive), sous respiration artificielle et chez le patient jugé intransportable.
Réanimation 2001 ; 10 :478-483.
- 59. BLUMA A, MOUSSEUX E, DENEUVILLE M, CHABOT F, BOLLAERT PE, CLAUDON M et al.**
L'imagerie nouvelle dans l'embolie pulmonaire.
Archive des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1995 ; 88 :1735-1743.
- 60. FREYBURGER G, SAILLOUR F, TRILLAUD H, LABROUCHE S, CONSTANS J, LAURENT F et al.**
Les D-dimères dans l'exclusion de thrombose : théorie, réalité quotidienne et perspective d'intégration dans une stratégie globale.
Sang Thrombose vaisseaux 2000 ;12 :547-558.
- 61. GOODMAN LR, LIPCHIK RJ, KUZO RS, LIU Y, Mc AILIFFE TL, O'BRIEN DJ.**
Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram-
prospective comparison with scintigraphy.
Radiology 2000; 215: 535-542.
- 62. KOOPMAN RW, BULLER HR.**
Diagnostic de récurrence de thrombose veineuse profonde.
Sang Thrombose Vaisseaux 1994 ; 6 :359-362.
- 63. PERRIER A.**
Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire et analyse décisionnelle.
Revue des Maladies Respiratoires 1999 ; 16 :927-938.
- 64. EMMERICH J.**
Embolie pulmonaire : la technique, les instructions et l'impact diagnostique des
explorations des membres inférieurs.
Revue des Maladies Respiratoires 1999 ; 16 :919-926.

- 65. PERRIER A, DESMARAIS S, MIRON MJ, DE MOERLOOSE P, LEPAGE R, SLOSMAN D et al.**
Non-invasive diagnosis of venous thrombo-embolism in outpatients.
The Lancet 1999; 353:190-195.
- 66. PERRIER A, BOUNAMEAUX H, MORABIA A, DE MOERLOOSE P, SLOSMAN D, UNGER PF et al.**
Contribution of d-dimer plasma measurement and lower-limb venous ultrasound to the diagnosis of pulmonary embolism: a decision analysis model.
American Heart Journal 1994;127:624-635.
- 67. JOLLY BT, MASSARIN E, PIGMAN C.**
Color Doppler ultrasonography by emergency physicians for the diagnosis of acute deep venous thrombosis.
Acad Emerg Med 1997; 4:129-132.
- 68. BOUNAMEAUX H.**
Place des D-dimères dans la démarche diagnostique de la maladie thromboembolique.
La Revue de Médecine Interne 1997 ; 18 suppl 6 : 606-612.
- 69. BOSSON JL, BUFFAZ PD, CHIRPAZ E, CARPENTIER PH, VUILLEZ JP.**
La scintigraphie pulmonaire dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire.
Archive des Médecines du cœur et des Vaisseaux 1995 ; 88 :1709-14
- 70. COLLIGNON MA.**
Explorations radio-isotopique et maladies thromboembolique pulmonaire.
Revue des Maladies Respiratoires 1999 ; 16 :894-906.
- 71. MIRON MJ, PERRIER A, BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE P, SLOSMAN DO, DIDIER D et al.**
Contribution of non invasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients.
European Respiratory Journal 1999; 13: 1365-1370.
- 72. PAUL JF, FIESSINGER JN, HERNIGOU A, SAPOVAL M, EMMERICH J, GAUX JC.**
Embolie pulmonaire : la scintigraphie pulmonaire est-elle utile en seconde intention?
Journal de Radiology 2000 ; 81 :882-884.
- 73. DIEHL JL, PERDIX L.**
Apport de la tomодensitométrie spiralé pour le diagnostic d'embolie pulmonaire.
Réanimation 2001 ; 10 :71-75.

- 74. REMY-JARDIN M, REMY J, BAGHAIE F, FRIBOURG M, ARTOUD D, DUHAMEL A.**
Clinical value of thin collimation in the diagnosis workup of pulmonary embolism.
American Journal of roentgenology 2000 ; 175:407-411.
- 75. VAN STRIJEN MJL, DE MONYE W, KIEFT GJ, PATTYNAMA PMT, PRINS MH, BLOEM JL et al.**
Accuracy of spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients.
XVIII International congress on thrombosis and haemostasis. Paris 2001. Oct 154.
- 76. RIGHINI M, GOEHRING C, BOUNAMEAUX H, PERRIER A.**
Effect of age on the performance of common diagnosis tests for pulmonary embolism.
The American Journal of Medicine 2000; 109:357-361.
- 77. CHAPOUTOT L, TASSIGNY C, NAZEYROLLAS P, POISMANS C, MAILLIER B, MAES D et al.**
Embolie pulmonaire et thrombus des cavités droites.
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1995 ; 88 :1723-28.
- 78. NOUGIER C, MARIJON A.**
Caractéristiques immuno-analytiques des D-dimères.
Immunol Biol Spec. 2012; 10.1016
- 79. RIGHINI M, et al.**
D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later.
J Thromb Haemost. 2008; 6:1059-71.
- 80. WAKAI A., GLEESON A., WINTER D.**
Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine.
Emerg Med J 2003 Jul; 20(4): 319-25.
- 81. 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.
- 82. 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.

- 83. HEIM S.W., SCHECTMAN J.M., SIADATY M.S., PHILBRICK J.T.**
D-dimer testing for deep venous thrombosis: a Meta analysis.
Clin Chem 2004 July ; 50(7): 1136-47.
- 84. 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.
- 85. 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.
- 86. NIEUWENHUIZEN W.**
A reference material for harmonization 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.
- 87. DEMPFLÉ 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
- 88. TORBICKI A., VAN BEEK E. J. R., CHARBONNIER B et al.**
Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism.
EUR. H. J., 2000, 21, 1301-1336
- 89. FREYBURGER G., TRILLAUD H., LABROUCHE S., et al.**
D-dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared.
Thromb. Haemost. 1997, 79, 32-37
- 90. VAN DER GRAAF F., VAN DER BORNE H., VAN DER KOLK M. et al.**
Comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard.
Thromb. Haemost. 2000, 83, 191-8
- 91. BROWN M.D., LAU J., NELSON R.D. et al.**
Turbimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis.
Clin. Chem., 2003, 49, 1846-53

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- 92. TARDY B., TARDY-PONCET B., VIALON A., et al.**
Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism.
Thromb. Haemost. 1997, 79, 38- 41
- 93. 16. RIGHINI M., GOEHRING C., BOUNAMEAUX H. et al**
Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism.
Am. J. Med., 2000, 109, 5, 357-61.
- 94. HARPER P.L., THEAKSTON E., AHMED J., et al.**
D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay
in the elderly.
Internal medicine journal, 2007, 37, 607-613.
- 95. FIESSINGER JN.**
Thrombose veineuse des membres. In : Samplo J Arnoux D, Boutière B.
Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier 1995 :459-469
- 96. LAABAN JP, ACHKAR A, HORELLOU MH, CANARD J, BOUARFA N, ARKAM R, LORUT C, FRETAULT J, VADROT D, SAMAMA MM, ROCHEMAURE J.**
Intérêt du dosage des D-dimères plasmatiques dans le diagnostic des accidents thromboemboliques veineux.
Revue des Maladies Respiratoires 1997 ; 14 : 119-127
- 97. URBAN T, FEBVRE M, LEBEAU B.**
Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire aigue.
SW1996 ; 8 : 409-416
- 98. BONEU B, BES G, PELZER H, SIE P, BOCCALON H.**
D-dimer, thrombin-antithrombin III complexes and prothrombin fragments 1+2:diagnostic value in clinically suspected deep vein thrombosis.
Thromb Haemost 1991 ; 65 : 28-32
- 99. GRIS JC**
Diagnostic d'exclusion de maladies thromboembolique veineuse profonde : valeur du dosage des dimères de fragment D de la fibrine (D-dimères).
Spectra Biol 1998; 17 : 16-17
- 100. BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE I', PERRIER A, REBER G.**
Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview.
Thromb Haemost 1994 ; 71 : 1-6

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

- 101. DE MOERLOOSE P, DESMARAIS S, BOUNAMEAUX H, REBER G, PERRIER A, DUPUY G, PITTE J.L.**
Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism.
Thromb Haemost 1996; 75: 11-13
- 102. ELIAS A, APTEL I, HUT B, CHALK JJ, NGUYEN F, CAMBUS JP, BOCCALON H, BONEU B.**
D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays.
Thromb Haemost 1996 ; 76 : 518-522
- 103. LORUT C, LAABAN JP, ACHKAR A.**
Intérêt du dosage des D-dimères dans le diagnostic des accidents thromboemboliques veineux.
Sem Hip Paris 1996; 72 : 673-685
- 104. RAIMONDI P, BONGARD O, DE MOERLOOSE P, REBER G, WALDWOGEL F, BOUNAMEAUX H.**
D-dimer plasma concentrations in various clinical conditions: implications for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism.
Thromb Res 1993; 69 : 125-130
- 105. BOUNAMEAUX H.**
Place des D-dimères dans la démarche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse.
Rev Méd Interne 1997 ; 18(suppl. 6) : 606-612
- 106. D'ANGELO A, D'ALESSANDRO G, TOMASSINI L, PITTE J.L, DUPUY G, CRIPPA L.**
Evaluation of a new quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis.
Thromb Haemost 1996; 75: 412-416
- 107. HAGER K, PLATT D.**
Fibrin degradation product concentrations (D-dimers) in the course of ageing.
Gerontology 1995 ; 41 : 159-165

- 108. 30 JANSSEN MCH, HEEBELS AE, DE METZ M, VERBTUGGEN H, WOLLERSHEIM S, JANSSEN S, SCHUURMANS MM, NOVAKOVA IRO.**
Reliability of five rapid D-dimer assays compared to Elisa in the exclusion of deep venous thrombosis.
Thromb Haemost 1997 ; 2 : 262-266
- 109. SOHNE M., KAMPHUISEN P. W., VAN MIERLO P.**
Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients.
Thromb. Haemost 2005; 94: 206-210.
- 110. ARRIVE L, MONNIER-CHOLLEY L, SERRU V, CARRAT F, VASSAL T, DAHAN H, BOURAS T, JOMAAH N, LE HIR P, AZIZI L et al.**
Association en pratique clinique du dosage des D-dimères et d'une probabilité clinique pour le diagnostic de thrombose veineuse des membres inférieurs.
J Radiol 2002; 83:337-340.
- 111. PERRIER A, BOUNAMEAUX H, MORABIA A, DE MOERLOOSE P, SLOSMAN D, DIDIER D, UNGER PF, JUNOD A.**
Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study.
Arch Intern Med 1996; 156:531-536
- 112. BOUNAMEAUX H.**
Place des D-dimères dans la démarche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse.
Rev Méd Interne 1997 ; 18(suppl. 6) : 606-612
- 113. PERRIER A, DESMARAIS S, MIRON MJ, DE MOERLOOSE P , LEPAGE R, SLOSMAN D, DIDIER D, UNGER PF, PATENAUDE JV, BOUNAMEAUX H.**
Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients.
Lancet 1999; 353 : 190-195
- 114. HENROR P, CONARD L, BLUM A, ROLAND J.**
Stratégie diagnostique actuelle de l'embolie pulmonaire.
Revue du Praticien 1998 ; 48 : 124-128
- 115. VERGNES C.**
D-dimères et diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique quels tests choisir ?
SW1997 ; 9,7 : 448-451

- 116. ELMS MJ, BUNDESEN PG, ROWBURY D, GOODALL S, WAKEHAM N, ROWELL JA, HILLYARD CJ, RYLATT DB.**
Automated determination of cross-linked fibrin derivatives in plasma. *Blood Coag Fibrinolysis* 1993; 4 : 159-164
- 117. JOHN MA, ELMS, MJ, O'REILLY EJ, RYLATT DB, BUNDESEN PG, HILLYARD CJ.**
The SimpliRED D-dimer test: a novel assay for the detection of cross-linked fibrin degradation products in whole blood. *Thromb Haemost* 1990; 58: 273-278
- 118. REBER G, VISSAC AM, DE MOERLOOSE P, BOUNAMEAUX H, AMIRAL J.**
A new, semi-quantitative and individual ELISA for rapid measurement of plasma d-dimer in patients suspected of pulmonary embolism. *Blood Coag Fibrinolysis* 1995; 6 : 460-463
- 119. REBER G, BOEHLEN F, DE MOERLOOSE P.**
D-dimères et diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse. *Hématologie* 1996;2:479-84
- 120. BOUNAMEAUX H, PERRIER A.**
Approche diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1999 ; 11 :327-336.
- 121. BONEU B, APTEL I, NGUYEN F, CAMBUS JP, THIRION C, AMIRAL J et al.**
Liatest D-DI, a new fast assay to determine D-dimers has performances comparable to classical ELISA for diagnosis of deep vein thrombosis. *Thrombosis Haemosatsis* 1997; Suppl 159: resume PD 651
- 122. MARCHAND B, CLOUET PL, PICAUD G, BLINEAU G, RODE A, DOUEK P et al.**
L'embolie pulmonaire aigue : stratégie diagnostique. *Feuille de Radiologie* 1999 ; 39 :394-412.
- 123. LORUT C, LAABAN JP.**
La valeur des signes cliniques et biologique de l'embolie pulmonaire. *Revue des Malades Respiratoires* 1999 ; 16 :885-893.
- 124. DE MOERLOOSE I', DESMARAIS S, BOUNAMEAUX H.**
Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer Elisa to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996; 75 : 11-13

125. TOULON P, LECOURVOISIER C.

D-Dimer Testing for Suspected Pulmonary Embolism: Performance of Two Rapid Quantitative Assays.
Science Chemistry 2004 ; 10 :117-120.

126. PARENT F. Pour Le Groupe Essep,

Dosage des D-Dimères en cas de suspicion d'embolie pulmonaire : valeur diagnostique dans une étude multicentrique.
Revue des Maladies Respiratoires janvier 2005 ; Vol 22 :78.

127. WELLS PS, ANDERSON DR, RODGER M et al.

Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED-dimer.
Thromb Haemost, 2000, **83**, 416-420.

128. WELLS P.S., ANDERSON D.R., RODGER M.

Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis
N. Engl. J. Med., 2003, 349, 13, 1227-35

129. DUET M, BENELHADJ S, KEDRA W, et al.

A new quantitative D-dimer assay appropriate in emergency: Reliability of the assay for pulmonary embolism exclusion diagnosis.
Thromb Res 1998; 91: 1-5.

130. MEYER G, FISCHER AM, COLLIGNON MA, et al.

Diagnostic value of 2 rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism: Comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay.
Blood Coagulat Fibrinolysis 1998; 9 : 603-8.

131. WELLS P.S., ANDERSON D.R., RODGER M.

Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis
N. Engl. J. Med., 2003, 349, 13, 1227-35

132. PERRIER A, DESMARAIS S, GOEHRING C et al.

D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients.
Am J Resp Crit Care Med 1997 ; 156 : 492-6.

- 133. OGER E, LEROYER C, BRESSOLLETTE L, et al.**
Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism.
Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 158 : 65-70.
- 134. MEYER G, FISCHER AM, COLLIGNON MA, et al.**
Diagnostic value of 2 rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism : Comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay.
Blood Coagulat Fibrinolysis 1998 ; 9 : 603-8.
- 135. NOLAN TE, SMITH RP, DEVOE LD.**
Maternal D-dimer in normal and complicated pregnancies.
Obstetr Gynecol 1993 ; 81 : 235-8.
- 136. CADROY Y, PIERREJEAN D, FONTAN B, SIE P, BONEU B.**
Influence of aging on the activity of the haemostatic system: prothrombin fragment 1 + 2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years.
Nouv Rev Fr Hematol 1992; 34: 43-6.
- 137. RAIMONDI P, BONGARD O, DE MOERLOOSE P, REBER G, WALDVOGEL F, BOUNAMEAUX H.**
D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism.
Thromb Res 1993; 69: 125-30.
- 138. BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE P, PERRIER A, MIRON MJ.**
D-dimer testing in suspected venous thromboembolism.
Q J Med 1997; 90 : 437-442
- 139. PERRIER A, BOUNAMEAUX H, MORABIA A, DE MOERLOOSE P, SLOSMAN D, DIDIER D, UNGER PF, JUNOD A.**
Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography : a management study.
Arch Inter Med 1996; 156 : 531-536
- 140. PERRIER A, DESMARAIS S, GOEHRING C, DE MOERLOOSE P, MORABIA A, UNGER PF, SLOSMAN D, JUNOD A, BOUNAMEAUX H.**
D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients.
Am J Respir Crit Care Med 1997; 156 : 492-496

- 141. PERRIER A, DESMARAIS S, MIRON MJ, DE MOEDOOSSE, LEPAGE R, SLOSMAN D, DIDIER D, UNGER PF, PATENAUE VJ, BOUNAMEAUX H.**
Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients.
Lancet 1999 ; 353 : 190-195
- 142. SIMEON D, PETITOT L, MARTELET M, MOUALLEM J, BOMBARDE A.**
Apport actuel des D-dimères dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse.
Immuno anal Biol Spec 1999 ; 14 : 321-329
- 143. HAGER K, PLATTI D.**
Fibrin degeneration products concentrations (D-dimers) in the course of ageing.
Geronto 1995; 41 : 159-165
- 144. MACDONALD D, MARNNIEN E, SCHWARTZ K, DIMITROV N.**
The effects of age on plasma D-Dimer levels.
39th annual meeting of American Society of Hematology,
San Diego December 5-9 1997; Abstract n ° 3244
- 145. TARDY B, TARDY-PONCET B, VIALLOA A, LAFOND P, PAGE Y, VERRET C, BERTRAND JC.**
Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism.
Thromb Haemost 1998; 79 : 38- 41
- 146. RIGHINI M, GOEHRING C, BOUNAMEAUX H, PERRIER A.**
Effects of age on the performance of common diagnostic test for pulmonary embolism.
Am J Med 2000; 109:357-61.
- 147. TARDY B., TARDY-PONCET B., VIALLOA A., et al.**
Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism.
Thromb. Haemost., 1997, 79, 38- 41
- 148. HAGER K, PLATT D.**
Fibrin degeneration product concentration (D-dimers) in the course of ageing.
Gerontology1995; 41:159-165.
- 149. RIGHINI M., GOEHRING C., BOUNAMEAUX H. et al**
Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism.
Am. J. Med., 2000, 109, 5, 357-61.

150. RIGHINI M., DE MOERLOOSE P., REBER G., et al.

Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism ?

Thromb Haemost, 2001, 85, p 744

151. HARPER P.L., THEAKSTON E., AHMED J., et al.

D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly.

Internal medicin journal 2007, 37, 607-613.

152. 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.

153. 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.

154. LE BLANCHE AF, SIGURET V, SETTEGRANA C, et al.

Ruling out acute deep vein thrombosis by Elisa plasma D-dimer assay *versus* ultrasound in inpatients more than 70 years old.

Angiology 1999; 50: 73-82.

155. Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, et al.

Evaluation of D-dimer Elisa test in elderly patients with suspected pulmonary embolism.

Thromb Haemost 1998 ; 79 : 38-41.

156. MASOTTI L, CECCARELLI E, CAPPELLI R, FORCONI S.

Plasma D-dimer levels in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2000; 98: 577-9.

157. VAN BEECK EJ et al.

The role of plasma D-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *Br Journal Haemost* 1996; 92: 725-32

- 158. FREYBURGER G, TRILLAUD H, LABROUCHE S, GAUTHIER P, JAVORSCHI S, BERNARD P, GRENIER N.**
D-dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared.
Thromb Haemost 1998; 79: 32-37.
- 159. BOUNAMEAUX H, PERRIER A.**
Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse.
Sang Thrombose Vaisseaux 1999 ; 5, 11 : 327-336.
- 160. PERRIER A., DESMARAIS S., GOEHRING C, DE MOERLOOSE PH., MORABIA A., UNGER P.F., SLOSMAN D., JUNOD A., BOUNAMEAUX H.**
D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients.
Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 156 : 492-496.
- 161. BROTMAN DJ, SEGAL JB, JANI JT et al.**
Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected Venous thromboembolism.
Am J Med, 2003, 114, 276282.
- 162. Perrier A.**
D-dimer for suspected pulmonary embolism: whom should we test?
Chest 2004; 125, 807-809.
- 163. LACHATRE F, GOTHOT A**
Signification clinique du dosage des d-dimères.
Revue Médecine Liège 2007; 62 : 1 : 29-35
- 164. MIRON MJ, PERRIER A, BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE P, SLOSMAN DO, DIDIER D, et al.**
Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients.
Eur Respir J 1999 ; 13 : 1365-70
- 165. RAIMONDI P., BONGARD O., DE MOERLOOSE PH., REBER G., WALDOGEL F., BOUNAMEAUX H.**
D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism.
Thromb Res 1999; 69: 125-130.

**Intérêt des techniques rapides dans le diagnostic de la maladie thromboembolique :
à propos de 182 cas clinique.**

**166. BOSSON J.L., PERNOD G., SATGER B., YVER J., FEUILLADE M.L., HUGON V., BARRO C.,
POLACK B., CARPENTIER P.H.**

Optimisation de l'usage des D-dimères pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire en milieu hospitalier par une démarche qualité multidisciplinaire.

Sang Thrombose Vaisseaux 2000; 9, 12 : 559-563.

167. BARRO C. BOSSON J.L., PERNOD G., CARPENTIER PH., POLACK B.

Plasma D-dimer testing improves the management of thromboembolism disease in hospitalized patients.

Thromb Res 1999; 95: 263-9.



اقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ
وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم : 58

سنة 2013

فائدة التقنيات السريعة في تشخيص الجلطات الدموية
الوريدية : حول 182 حالة سريرية.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ... / ... / 2013
من طرف

السيد محمد بوحمام

المزداد في 1 يونيو 1985 ببولمان

نيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

ختار - دديمر - حمل - نشر التجلط داخل الدم

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

السيد م. شكور

أستاذ مبرز في أمراض الدم

السيد م. بوروس

أستاذة مبرز في طب الأطفال

السيد س. زهير

أستاذ مبرز في علم البكتيريا والفيروسات

السيد ص. شلاق

أستاذ مبرز في الكيمياء الحيوية

السيد م. لمجاطي

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب

الحكام