

Sysmex Educational Enhancement & Development

Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex

Bulletin d'information SEED-Afrique | No 6

Le rôle du test D-dimères dans le diagnostic clinique.

Introduction à la coagulation

L'objectif de ce bulletin est de fournir au personnel de laboratoire une vue d'ensemble du test D-dimères et de son utilité clinique.

Mots-clés:

D-dimères, produits de dégradation de la fibrine (FDP), thrombose, thromboembolie, VIH, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Que sont les D-dimères?

Lorsque la cascade de coagulation est déclenchée, de la thrombine est générée, aboutissant à la conversion du fibrinogène en monomères de fibrine. Ces monomères de fibrine, composés de ce que l'on appelle un domaine « E » et deux domaines « D », sont stabilisés par le biais du processus de réticulation par le facteur XIII activé, pour former un caillot de fibrine insoluble. Cette réticulation prend la forme d'une liaison covalente qui lie irrévocablement les domaines D de deux molécules de fibrine adjacentes l'une avec l'autre. Chez un individu en bonne santé, le processus de formation de caillot est finement équilibré avec l'initiation simultanée de la décomposition du caillot, la fameuse fibrinolyse, afin de garantir la non-occlusion du lumen du vaisseau sanguin. Le processus de fibrinolyse se fait par l'intermédiaire de l'enzyme de la plasmine, capable de cliver aussi bien la fibrine que le fibrinogène en un mélange hétérogène de ce que l'on appelle les produits de dégradation de la fibrine/fibrinogène (FDP). La liaison covalente formée entre les deux domaines D résiste cependant à la dégradation par la plasmine. Les FDP contenant 2 domaines D de ce type sont appelés D-dimères et sont exclusivement produits à partir de la fibrine réticulée (voir figures 1 et 2).

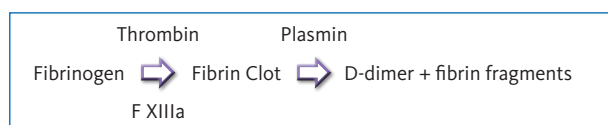


Figure 1 Séquence des réactions aboutissant à la formation des D-dimères

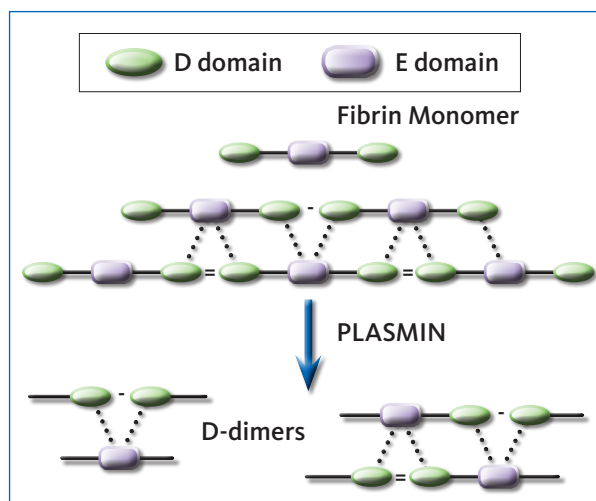


Figure 2 Représentation schématique de la formation des D-dimères

Pourquoi faire un test D-dimères?

a) Pour dépister une thromboembolie sous-jacente

Le D-dimère n'est généré qu'à partir de la fibrine réticulée. Sa présence indique qu'un caillot s'est formé (thrombose) et qu'une fibrinolyse consécutive s'est produite. Des taux élevés de D-dimères apparaissent dans diverses situations dans lesquelles le système de coagulation a été activé. Le test D-dimères sert donc au dépistage des thromboses sous-jacentes et des embolies. L'embolie désigne le processus par lequel un caillot sanguin qui s'est formé localement (thrombus) se détache, est entraîné par la circulation sanguine et finit par se coincer dans un vaisseau plus petit, provoquant ainsi l'obstruction de ce dernier. Ce

thrombus « délocalisé » est désigné par le terme d'embolie. La présentation clinique la plus courante de ce phénomène est l'embolie pulmonaire, dans laquelle un caillot sanguin qui s'est formé au départ dans les veines d'un des membres inférieurs du bassin ou de l'abdomen se retrouve coincé dans les poumons.

b) Pour aider au diagnostic de laboratoire et au suivi de la réponse au traitement d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Le test D-dimères est utilisé pour aider à diagnostiquer une CIVD sous-jacente, un syndrome clinique constitué à la fois d'une thrombose et d'un saignement dû à la libération excessive de thrombine dans la circulation générale. Cela entraîne la multiplication généralisée de formations de micro-caillots microvasculaires, qui, à leur tour, provoquent l'ischémie des tissus, qui finit par endommager les organes. Le corps réagit en activant le système fibrinolytique. De la plasmine est alors générée et décompose la fibrine pour tenter de maintenir la perméabilité vasculaire. Cependant, le fibrinogène est également dégradé dans le processus, ce qui entraîne une hémorragie, elle-même aggravée par la chute simultanée du taux de facteurs de coagulation, qui ont été consommés lors de la formation dérégulée de caillots. Les D-dimères sont également utilisés comme test de suivi afin d'évaluer l'évolution positive ou négative des patients atteints d'une CIVD.

c) Pour évaluer la réponse à la fibrinolyse thérapeutique

Si la thrombose présente une menace mortelle, des médicaments peuvent être utilisés afin d'accélérer le processus fibrinolytique. Le test D-dimères est utilisé pour surveiller l'efficacité de la fibrinolyse thérapeutique chez ce type de patients.

Quelle est la cause d'un taux élevé de D-dimères?

La formation et la décomposition des caillots font partie du processus hémostatique normal, préservant l'intégrité du système vasculaire. Il est donc normal que le taux de D-dimères soit bas. Avec l'âge, les D-dimères ont tendance à augmenter: cela correspond à l'usure naturelle. Une blessure directe au niveau d'un vaisseau sanguin, dans le cas par exemple d'un traumatisme ou d'une incision chirurgicale, entraînera une augmentation du taux de D-dimères. Les D-dimères augmentent également progressivement lors d'une grossesse, du fait des variations de l'équilibre hémostatique qui penche en faveur de la coagulation, en anticipation de la perte de sang liée à l'accouchement. Comme on peut s'y attendre, les taux de D-dimères sont nettement plus élevés pendant l'accouchement, en réponse aux saignements de la paroi utérine après expulsion du placenta. Les D-dimères restent élevés pendant environ une semaine post-partum, puis retrouvent une valeur normale. Les D-dimères augmentent également en réaction à des lésions moins flagrantes, résultant de tout processus inflammatoire qui endommage l'endothélium d'un vaisseau sanguin. Les D-dimères sont donc le résultat final de la réponse physiologique normale du corps pour conserver les vaisseaux sanguins intacts et entretenir la bonne circulation du sang. Comme nous y avons fait précédemment allusion, le test D-dimères sert, traditionnellement, de test de dépistage pour la détection d'une pathologie de la coagulation, qu'elle prenne la forme d'un caillot localisé (par exemple une thrombose veineuse profonde) ou d'un processus systémique, comme par exemple la CIVD, dont les causes peuvent être variées. Le défi consiste à distinguer les patients qui présentent un taux de D-dimères élevé reflétant une réaction considérée comme normale, par exemple suite à une intervention chirurgicale récente, des patients chez qui une thrombose pathologique est apparue à cause d'une

Tableau 1 Causes les plus fréquentes d'un taux élevé de D-dimères

a) Perturbation pathologique de l'équilibre hémostatique	b)) Lésions de l'endothélium	c) Réponse physiologique à un processus naturel
<ul style="list-style-type: none"> ■ Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire ■ Thrombose artérielle telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde ■ Cancer 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Coagulation intravasculaire disséminée ■ Autres états microangiopathiques ■ VIH 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Chirurgie ■ Grossesse et période post-partum ■ Vieillesse ■ Saignements importants

perturbation de l'équilibre hémostatique normal. À cet égard, il est important de toujours interpréter un test D-dimères en conjonction avec l'historique clinique du patient. Les causes d'un taux élevé de D-dimères sont recensées dans le tableau 1.

Les D-dimères et le VIH

Alors que la mise à disposition de soins de santé en Afrique au cours de la dernière décennie s'est largement axée sur la prévention et la gestion du VIH, le lien entre l'infection VIH et la thrombose est restée méconnue dans une large mesure. La disponibilité du traitement antirétroviral a fait passer le VIH du statut de « condamnation à mort » à celui de maladie chronique, avec un allongement spectaculaire de l'espérance de vie des individus, survivant jusqu'à un âge mûr, voire avancé. Le revers de la médaille est qu'ils sont désormais exposés aux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et vivent suffisamment longtemps pour développer des complications à long terme. Avec de nombreux schémas médicamenteux, un effet secondaire non anticipé est l'altération du profil lipidique, qui a entraîné une incidence alarmante de complications vasculaires, telle que crises cardiaques et AVC, chez les porteurs du VIH qui suivent un traitement antirétroviral hautement actif. Une fois commencés, les antirétroviraux doivent être pris à vie. L'Afrique doit donc se préparer une augmentation croissante des besoins en tests de coagulation, à la fois pour le diagnostic et pour la prise en charge, dans le cadre des soins liés au VIH. En outre, la réplication virale est associée à une inflammation, à une activation des cellules endothéliales et à une accentuation de la tendance à la thrombose. Des études montrent que l'augmentation des taux de D-dimères est fortement liée à celle de la mortalité chez les individus infectés par le VIH et que ces taux de D-dimères sont également les indicateurs du syndrome de restauration immunitaire après l'initiation du traitement antirétroviral. Le syndrome de restauration immunitaire est un phénomène que l'on observe chez certains patients atteints du SIDA, juste après avoir démarré la thérapie antirétrovirale. La reconstitution du système immunitaire s'accompagne d'une réponse massive à une infection opportuniste préalablement contractée qui, paradoxalement, aggrave les symptômes de l'infection. Des taux de D-dimères élevés s'étant révélés être de très bons indicateurs pour identifier les patients à haut risque, il y a de fortes chances que le test D-dimères devienne une composante des programmes de traitement du VIH dans un avenir proche. Ainsi identifiés, ces patients pourraient recevoir, si nécessaire, un schéma médicamenteux alternatif et, certainement, bénéficier d'un suivi beaucoup plus rigoureux.

Sur quels types d'échantillons le test D-dimères se base-t-il ?

Les échantillons de sang doivent être collectés dans du citrate de sodium à 0,9 % (bouchon bleu clair) comme pour n'importe quel autre test de coagulation. Les échantillons de sang total doivent être centrifugés et le plasma pauvre en plaquettes éliminé. Le test est réalisé sur le plasma.

Comment les D-dimères sont-ils testés ?

Les tests D-dimères peuvent être divisés en tests manuels semi-quantitatifs et en tests automatisés quantitatifs. Les deux se basent sur le même principe d'analyse. Du polystyrène ou des billes de latex sont revêtues d'un anticorps monoclonal dirigé contre le fragment de D-dimères. La réaction antigène / anticorps est limitée à la fibrine réticulée, ce qui la rend hautement spécifique pour les D-dimères et non pour les autres produits de dégradation de la fibrine. La spécificité est définie comme la proportion des patients non atteints de la maladie obtenant un résultat au test négatif. Un test avec une spécificité élevée aura un nombre minimal de résultats faux positifs, donc une faible probabilité que la maladie (ici, la thromboembolie) soit faussement diagnostiquée.

La zone de réticulation des D-dimères présente ce que l'on appelle une structure « stéréo-symétrique », c'est-à-dire que le site de liaison pour l'anticorps monoclonal apparaît deux fois. Cela signifie qu'une molécule de D-dimère est capable de se lier à deux billes distinctes. Par conséquent, lorsqu'on mélange un plasma contenant des molécules de D-dimères avec ces billes revêtues d'anticorps, les billes s'agrègent. L'ampleur de l'agrégation est proportionnelle à la concentration de D-dimères présents. Le niveau de D-dimères détectés dépend de plusieurs facteurs connexes in vivo, comme la sévérité de l'épisode thrombotique, le taux de formation de fibrine réticulée, et le temps écoulé entre l'événement thrombotique et le prélèvement de l'échantillon sur le patient. Quelle que soit la méthode adoptée, les contrôles positif et négatif doivent être inclus dans chaque lot d'échantillons. Les réactifs et les contrôles sont disponibles chez Sysmex pour ces deux méthodes d'analyse.

a) Test D-dimères manuel

Dans le test manuel, le plasma et le réactif contenant les billes sont mélangés sur une lamelle de verre. Si l'agglutination de billes est observée visuellement, le test est positif. Le niveau à partir duquel le test est positif dans le plasma non dilué est le niveau au dessus duquel les D-dimères sont considérés comme anormalement élevés. La

concentration réelle des D-dimères présents peut être déterminée de façon semi-quantitative en répétant le test sur plusieurs dilutions du plasma du patient. La plus haute dilution qui donne un résultat positif est alors utilisée pour le calcul de la valeur.

b) Test D-dimères automatisé

Les analyses D-dimères sur les analyseurs automatisés sont réalisées selon le principe de détection immunoturbidimétrique (voir fig. 3). Ici, les billes agglutinées bloquent le passage de la lumière. Le degré de transmission de la lumière est inversement proportionnel à la quantité de D-dimères présents, c'est-à-dire qu'une faible transmission de lumière s'assimile à un taux élevé de D-dimères et vice versa. La valeur est convertie en quantité absolue par le biais d'une courbe d'étalonnage. Les analyses D-dimères peuvent être réalisées sur les analyseurs de coagulation Sysmex de série CA-560, CA-1500, CA-7000 et CS.

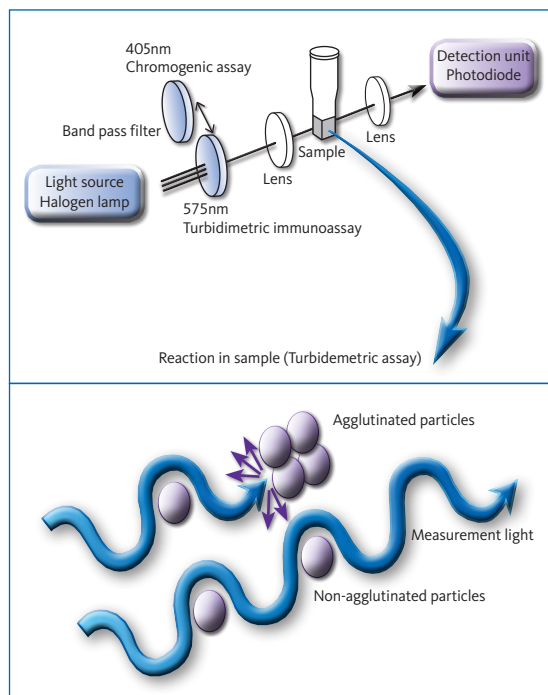


Figure 3 Illustration du principe de détection par immunoturbidimétrie utilisé pour le test D-dimères automatisé sur l'analyseur de coagulation Sysmex CA-560.

Comment les résultats de D-dimères sont-ils exprimés ?

Il est important de savoir que l'unité de mesure des analyses D-dimères quantitatives n'est pas uniforme. En fonction des réactifs utilisés, les résultats peuvent être exprimés en 'unités D-dimères ou en unités équivalent fibrinogène (UEF). Dans les grandes lignes, 1 unité D-dimères est égale à 2 UEF. Cela s'explique par le fait qu'une molécule de D-dimère se compose d'éléments de 2 molécules de fibrinogène. C'est un élément très important à prendre en compte car la valeur limite, cliniquement importante, pour déterminer si le résultat est positif ou négatif sera deux fois plus élevée pour une analyse exprimée en UEF. En outre, il faut noter que la concentration de D-dimères est reportée de manière non homogène, bien qu'ils soient tous égaux métriquement (voir tableau 2). Que les valeurs soient mesurées en unités D-dimères ou en UEF, l'unité utilisée pour reporter le niveau de concentration est la même, à savoir mg/l. Il convient donc de toujours préciser si le résultat obtenu correspond à des mg/l d'UEF ou à des mg/l d'unités D-dimères, malheureusement c'est rarement le cas. Le risque de confusion et d'erreur dans l'interprétation des résultats est élevé. Les valeurs de référence utilisées par un laboratoire doivent être spécifiques pour le test utilisé, c'est-à-dire en UEF ou en unités D-dimères. Elles ne sont pas interchangeables.

Tableau 2 Exemples d'unités utilisées pour reporter les concentrations plasmatiques de D-dimères

Unités D-dimères	Unités Équivalent Fibrinogène
0.25 mg/L	0.5 mg/L
250 µg/L	500 µg/L
250 ng/ml	500 ng/ml

(Les valeurs présentées sont toutes équivalentes et reflètent le niveau limite habituel utilisé pour déterminer si un résultat est positif ou négatif)

Comment les D-dimères sont-ils interprétés ?

Dans le cas d'une exclusion de thromboembolie, il est vivement recommandé de réaliser un test D-dimères conjointement avec une évaluation clinique de probabilité pré-test (PPT). L'évaluation PPT catégorise les patients en différents groupes sur la base de la probabilité qu'ils ont eu une thrombose, en se fondant uniquement sur l'évaluation clinique. Cela augmente grandement la puissance de prédiction du test de dépistage D-dimères. Plus la PPT est élevée, moins un test négatif a de risques d'être faux.

Si les D-dimères sont uniquement utilisés comme test de dépistage, un résultat positif ou négatif suffit. La valeur limite qui le définit doit cependant être établie avec précaution afin de garantir qu'il n'y a pas trop de faux négatifs. Un test négatif exclut un cas de thromboembolie et ces patients sont dispensés de tout autre examen radiologique supplémentaire. Cependant, un patient avec suspicion clinique de thrombose qui obtient un résultat de test positif devra passer des examens d'imagerie médicale (par exemple une échographie Doppler, une tomodensitométrie, etc.) pour une confirmation objective de la présence d'un caillot. En d'autres termes, un résultat positif ne constitue pas à lui seul un diagnostic de thrombose, car il existe d'autres causes à un taux élevé de D-dimères, comme le rappelle le tableau 1.

Un résultat quantitatif est particulièrement important pour le diagnostic d'une CIVD et doit être suivi d'un monitoring pour évaluer la réponse au traitement instauré. De la même façon, un test D-dimères quantitatif est requis pour le suivi des patients subissant une fibrinolyse.

Réactifs disponibles chez Sysmex

a) Test manuel

- B4233-60 Dimertest latex Test Kit – inclut les contrôles positif et négatif

b) Test automatisé

Disponible sur CA-560, CA-1500, CA-7000, CS-2000i et CS-2100i

- OPBP03 Innovance D-Dimer kit (150 tests)– inclut l'étalon
- OPBP07 Innovance D-Dimer kit (300 tests)– inclut l'étalon
- OPDY035 Innovance D-Dimer controls (2 x 5 x 1ml) – contient un contrôle haut et un contrôle bas.

Compilé par

Dr Marion Münster



Sysmex South Africa (Pty) Ltd.

Ferndale Office Park – Block 2, 5 Hunter Avenue, Ferndale, Randburg 2194 · Phone +27 11 329 9480 · Fax +27 11 789 9276 · info@sysmex.co.za · www.sysmex.co.za