



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Performance des D-Dimères en cas d'altération de la fonction rénale, chez les patients admis au SAU pour suspicion d'embolie pulmonaire.

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2019 à 16 heures
Au Pôle Formation

Par Audrey Wagon

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric Wiel

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Raphaël Favory

Monsieur le Professeur Gilles Lemesle

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Alain-Éric Dubart

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

AEG : Altération de l'état général

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CH : Centre Hospitalier

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CKD-Epi : Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : protéine C réactive

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DPO : Délégué à la Protection des données

DS : Déviation Standard

EP : Embolie Pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

IC : Intervalle de Confiance

IDMS : Isotopic Dilution Mass Spectroscopy

IQR : Intervalle Interquartile

INR : International Normalised Ratio

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease Study

MTEV : Maladie Veineuse Thromboembolique

NT-proBNP : N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide

OLD : Oxygénothérapie Longue Durée

PCI : Perte de Connaissance Initiale

PERC : Pulmonary Embolism Rule-out Criteria

ROC : Receiver Operating Characteristic

SAU : Service d'Accueil des Urgences

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

TAD : Pression artérielle diastolique

TAS : Pression artérielle systolique

TVP : Thrombose veineuse profonde

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Table des matières

RESUME	- 1 -
INTRODUCTION	- 3 -
I. Définition et épidémiologie de l'embolie pulmonaire	- 3 -
II. Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire	- 4 -
A. Suspicion clinique d'une EP	- 6 -
B. Evaluation de la probabilité clinique	- 6 -
III. Physiopathologie du D-dimère	- 7 -
A. Mécanisme de formation d'un thrombus dans la MTEV	- 7 -
B. Dosage plasmatique des D-dimères	- 8 -
IV. Problématique dans le cadre de l'insuffisance rénale.....	- 10 -
V. Objectifs de l'étude	- 11 -
MATERIELS ET METHODES	- 12 -
I. Type d'étude	- 12 -
II. Population	- 12 -
A. Critères d'inclusions	- 12 -
B. Critères de non inclusion.....	- 12 -
III. Recueil de données.....	- 12 -
A. Identification de la population cible	- 13 -
B. Variables recueillies	- 13 -

IV. Analyse statistique.....	- 19 -
V. Ethique	- 21 -
RESULTATS	- 22 -
I. Population.....	- 22 -
A. Population générale	- 22 -
B. Population selon le niveau d'altération de la fonction rénale.....	- 25 -
II. Evaluation de la corrélation entre le taux de D-dimères et le niveau d'altération de la fonction rénale	- 28 -
III. Performances diagnostiques du D-dimère pour l'EP en fonction du niveau d'altération de la fonction rénale	- 30 -
DISCUSSION	- 34 -
CONCLUSION.....	- 39 -
Références bibliographiques	- 40 -
ANNEXES	- 43 -
I. Annexe 1 : Score de probabilité.....	- 43 -
A. Score de Wells	- 43 -
B. Score de Genève révisé.....	- 43 -
II. Annexe 2 : Déclaration de conformité au DPO.....	- 44 -

RESUME

Contexte : Le diagnostic de l'embolie pulmonaire repose sur l'association de l'évaluation de la probabilité clinique via des scores et le dosage sanguin des D-dimères. En cas d'insuffisance rénale, le taux des D-dimères est augmenté, indépendamment de la présence d'une embolie pulmonaire. Ainsi le seuil actuel de 500µg/L n'est pas optimisé pour exclure le diagnostic d'EP dans cette population. Les études récentes, réalisées sur un nombre réduit de patients, laissent supposer une corrélation entre le taux de D-dimères et le niveau d'altération de la fonction rénale des patients. L'objectif principal de notre étude était de vérifier l'existence de cette corrélation, sur notre population de patients.

Méthode : Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients ayant eu un angioscanner thoracique en 2017, et ceux bénéficiant d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion entre 2017 et 2018, pour suspicion d'EP, admis au SAU de Béthune, ont été inclus. Les taux de D-dimères et de créatininémie étaient relevés dans les dossiers patients. La population était ensuite stratifiée en 4 sous-groupes en fonction du DFG.

Résultats : Parmi les 460 patients inclus (âge moyen : 68 ± 16 ans) ; la prévalence de l'embolie pulmonaire était de 16,74%. Les patients étaient répartis selon le DFG dans les sous-groupes suivants : DFG ≥ 90 ml/min, DFG compris entre 60 – 89 ml/min, DFG compris entre 30 – 59 ml/min, DFG < 30 ml/min avec 102, 127, 101 et 17 patients respectivement. Les taux de D-dimères étaient significativement plus élevés en cas de diminution du DFG ($p < 0,001$). On retrouvait une corrélation significative entre le taux de D-dimères et le DFG, après ajustement sur les principaux facteurs de confusion connus ($R = -0,1542$, avec $p < 0,0280$).

Avec une VPN de 100%, un seuil de D-dimères à $1150\mu\text{g/L}$ pour un DFG compris entre 30 - 59 ml/min aurait permis d'éviter des examens complémentaires pour 16 patients en toute sécurité.

Conclusion : L'existence de cette corrélation, nous permet d'envisager une adaptation de la valeur seuil des D-dimères en fonction du DFG, pour exclure le diagnostic d'EP, chez les patients insuffisants rénaux au SAU, à risque faible ou intermédiaire, sans nécessité d'autres examens. La validité du seuil se doit d'être tester de façon prospective.

INTRODUCTION

I. Définition et épidémiologie de l'embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire (EP) est définie par l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par un thrombus, qui est le plus souvent de nature fibrino-cruorique.

Dans 70% des cas, celle-ci est secondaire à une thrombose veineuse profonde (TVP) qui correspond à l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux localisé aux membres inférieurs.(1)

L'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde constituent les deux manifestations cliniques d'une même entité, la maladie veineuse thromboembolique (MTEV), d'origine multifactorielle, dont les facteurs prédisposants sont illustrés ci-dessous.(2)

Schéma des principaux facteurs prédisposants de MTEV.

	Persistant	Transitoire
Majeurs (Odds Ratio > 10)		
Chirurgie récente avec anesthésie générale > 30 min (< 3 mois)		+
Traumatisme membre inférieur (< 3 mois)		+
Hospitalisation pour motif médical aigu (< 3 mois)		+
Antécédents personnels de MTEV	+	
Modérés (Odds Ratio 2-9)		
Cancer évolutif en cours de traitement	+	
Contraception orale ou traitement hormonal substitutif		+
Maladie inflammatoire chronique (Intestinale ou articulaire)	+	
Thrombophilie (mutation facteur II et V, déficit en protéine C / S, déficit antithrombine, syndrome antiphospholipide)	+	
Insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, AVC	+	
Faibles (Odds Ratio < 2)		
Varices et insuffisance veineuse chronique	+	
Diabète	+	
Hypertension artérielle	+	
Alitement > 3 jours		+
Voyages prolongés > 6h		+
Grossesse et post-partum		+
Age > 75 ans	+	
Obésité	+	

La sensibilisation du public concernant la MTEV est moindre, alors qu'elle représente la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire, après les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (3,4).

En France, selon la Fédération Française de Cardiologie, on estime l'incidence de l'embolie pulmonaire à 100 000 cas/an, dont 10 000 à 20 000 sont mortels.

Lorsqu'elle est diagnostiquée et traitée de façon adéquate la maladie veineuse thromboembolique est associée à un faible risque de mortalité à court terme. Néanmoins en l'absence de traitement, le taux de récurrence est élevé avec une mortalité à 3 mois pouvant atteindre 30%. (5)

II. Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire

La suspicion d'embolie pulmonaire est un motif fréquent d'admission aux urgences, et reste un défi diagnostique majeur pour un médecin urgentiste.

Les signes cliniques et symptômes sont inconstants et non spécifiques, et n'ont qu'une valeur d'orientation. De plus, les examens paracliniques de routine (électrocardiogramme, gaz du sang, radiographie thoracique) sont également insuffisants pour confirmer ou éliminer une embolie pulmonaire.

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a donc établi des stratégies diagnostiques et thérapeutiques de l'embolie pulmonaire, qui diffèrent en fonction de sa gravité, prenant en compte la tolérance hémodynamique. (2)

Une EP à haut risque, avec une instabilité hémodynamique est définie par la présence d'un arrêt cardio-respiratoire, un choc obstructif, ou une hypotension

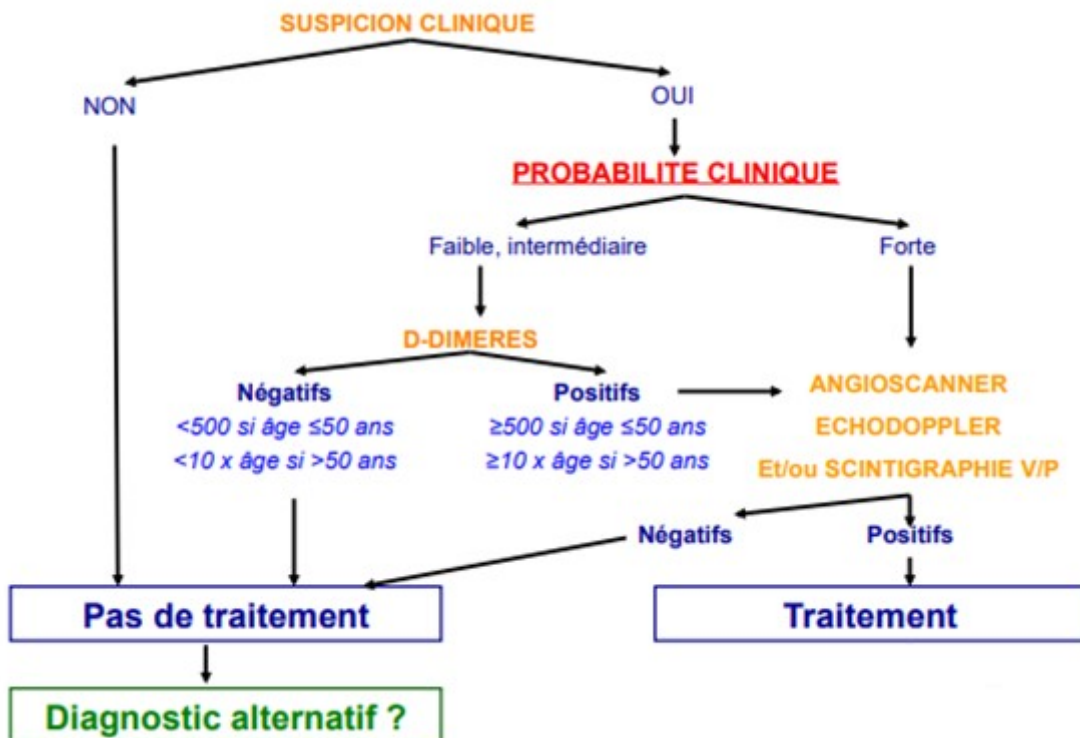
artérielle persistante (TAS < 90 mmHg ou une chute de TAS \geq 40 mmHg pendant une durée de plus de 15 min, non causée par une arythmie, une hypovolémie, ou un sepsis).

Dans cette situation, il existe un risque élevé de mortalité précoce (> 15%). Il est nécessaire de réaliser une échographie cardiaque trans-thoracique au lit du patient afin de rechercher des signes de dysfonction du ventricule droit, en leur présence un angioscanner thoracique peut être réalisé immédiatement afin de confirmer ou non le diagnostic, sinon le traitement devra être débuté en urgence.

Le diagnostic d'une EP non à haut risque, sans instabilité hémodynamique, repose sur l'utilisation séquentielle de tests intégrés dans le cadre d'un algorithme défini ci-dessous.(6)

Schéma de l'algorithme diagnostic

devant une suspicion d'EP sans instabilité hémodynamique.



A. Suspicion clinique d'une EP

Dans la majorité des cas une embolie pulmonaire est suspectée chez tous les patients présentant une dyspnée, une douleur thoracique, une syncope, une hémoptysie. Mais la prise de conscience progressive de l'importance du diagnostic de la MTEV et la disponibilité croissante des tests d'imageries ont incité les praticiens à suspecter une embolie pulmonaire plus souvent qu'autrefois, entraînant une diminution de la proportion d'EP confirmée (5% environ ce jour selon certaines études, contre 50% dans les années 1980).(7)

Pour éviter le recours excessif au test diagnostic, une règle de prédiction clinique (Règle de PERC) a été établie afin d'identifier les patients à risque si faible qu'aucune investigation complémentaire n'est nécessaire.

B. Evaluation de la probabilité clinique

Il s'agit d'une étape essentielle dans l'algorithme diagnostic, car la probabilité d'embolie pulmonaire post-test dépend des caractéristiques du test diagnostic lui-même et de la probabilité clinique pré test.

Deux scores ont été validés afin d'estimer de manière standardisée et reproductible, la probabilité diagnostique d'EP avant tout examen complémentaire.(8,9)

Il s'agit du Score de Wells et du Score de Genève révisé (Annexe 1). Ils sont composés de plusieurs items auxquels sont attribués des points, permettant de stratifier les patients en 3 grades. Une probabilité faible d'EP estimée à 10%, intermédiaire estimée à 30%, ou forte estimée à 65%.

A l'issue de cette évaluation sont associés des examens comme le dosage des D-dimères, l'angioscanner thoracique, l'échographie doppler, ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion.

L'angioscanner thoracique est actuellement le Gold standard pour confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire, toutefois la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion reste une bonne alternative en cas d'allergie aux produits de contraste iodé ou en cas d'insuffisance rénale sévère.

III. Physiopathologie du D-dimère

A. Mécanisme de formation d'un thrombus dans la MTEV

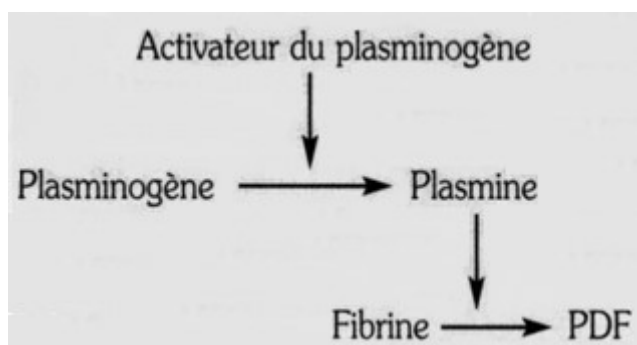
Selon la triade de Virchow, une thrombose peut se former selon trois facteurs favorisants, à savoir la stase sanguine, l'altération de l'endothélium et l'hypercoagulabilité.

Sous l'influence d'un ou plusieurs de ces facteurs, un thrombus se forme initialement via l'agrégation plaquettaire médiée par le fibrinogène. Ce thrombus peu adhérent à l'endothélium va secondairement être consolidé par les réactions de coagulation. La cascade enzymatique de la coagulation aboutit à la formation de thrombine, enzyme qui va transformer le fibrinogène soluble du thrombus en fibrine insoluble.

Pour limiter l'extension du thrombus et restituer la perméabilité du vaisseau, une fibrinolyse physiologique se met en place. Le plasminogène, pro-enzyme circulante inactivée se transforme en plasmine au contact de la fibrine. L'action de la plasmine entraîne la formation de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.

Les D-dimères sont les produits de dégradation spécifique de la fibrine, par le système fibrinolytique activé lors de la formation d'un thrombus.(10)

Schéma de la fibrinolyse physiologique :



B. Dosage plasmatique des D-dimères

La mesure du taux plasmatique des D-dimères a été rendue possible par le développement d'anticorps monoclonaux qui se lient aux fragments de D-dimères.

La technique ELISA est considérée comme la méthode de référence pour le dosage des D-dimères dans le diagnostic de la MTEV, avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 40%.(11,12)

L'intérêt du dosage des D-dimères réside principalement, par sa sensibilité (Se) et sa valeur prédictive négative (VPN) élevée, à l'exclusion du diagnostic de MTEV.

Il est admis que la valeur seuil utilisée de 500µg/L permet d'exclure avec certitude le diagnostic de MTEV chez les patients ayant une probabilité clinique faible ou intermédiaire.(13)

Ainsi, on estime qu'un taux de D-dimères négatif combiné avec une probabilité clinique faible ou intermédiaire permet d'exclure une EP, sans autre test chez 30% des patients suspects.(2)

Cependant, il existe de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques, associées à une augmentation de la formation de la fibrine, à l'origine d'une activation du système de coagulation, se traduisant par une augmentation de la concentration plasmatique en D-dimères, sans MTEV associée. Parmi ces situations figurent les cancers, l'inflammation, les infections, l'âge élevé, la grossesse, expliquant la faible spécificité des D-dimères.

1) Impact de l'âge

Il a été mis en évidence que le taux de D-dimères était significativement plus élevé avec l'âge, réduisant alors l'utilité clinique du test. Le seuil usuel de 500µg/L permettait d'exclure une EP pour seulement 5% des patients de plus de 80 ans.(14)
L'étude ADJUST-PE a permis de valider un nouveau seuil de D-dimères ajusté à l'âge, (âge en année x 10) µg/L au delà de 50 ans, permettant d'augmenter le nombre de patients pour lesquels une EP est exclue, sans autre test, de 6,4 à 30%.(15)

2) Impact de l'altération de la fonction rénale

L'insuffisance rénale est une des situations supplémentaires associées à une diminution significative de la spécificité des D-dimères pour exclure une EP, mais la sensibilité est toujours excellente pour confirmer le diagnostic d'EP.

Ainsi le nombre de patients à tester pour obtenir un résultat négatif permettant d'exclure l'EP passe de 2,2 dans la population générale à 9 en cas d'altération de la fonction rénale, compromettant fortement l'utilité clinique du dosage des D-dimères dans cette catégorie de population.(16)

IV. Problématique dans le cadre de l'insuffisance rénale

La majorité des patients insuffisants rénaux présente un taux de D-dimères plus élevé indépendamment de la présence d'une embolie pulmonaire. Ainsi, le seuil actuel de 500µg/L n'est pas suffisant pour exclure le diagnostic d'EP.

Qu'il s'agisse d'une diminution d'excrétion des D-dimères ou d'une augmentation de la production de fibrine, les mécanismes à l'origine de l'augmentation du taux de D-dimères chez l'insuffisant rénal, ne sont pas encore complètement élucidés.

Il existe cependant un état pro-thrombotique et inflammatoire certain en cas d'altération de la fonction rénale, qui se traduit par une augmentation significative des taux plasmatiques de prothrombine, fibrinogène, facteurs de coagulation VII et VIII, de complexe plasmine-antiplasmine et de D-dimères, ainsi que de protéine C-réactive (CRP) et Interleukine-6 (IL-6).(17,18)

Certaines études laissent supposer qu'en cas d'altération de la fonction rénale, il y aurait une rétention de substances vasotoxiques engendrant un stress oxydatif, lui-même responsable d'une dysfonction endothéliale, qui est physiologiquement anti-thrombotique. (19,20)

Les recommandations actuelles ne donnent aucune indication sur la valeur diagnostique du D-dimère chez cette catégorie de patients.

Il a été constaté sur des études antérieures récentes, avec un nombre limité de patients, que la spécificité du D-dimère pour le diagnostic d'EP était significativement diminuée chez les patients insuffisants rénaux, et que le taux de D-dimères était corrélé au degré d'insuffisance rénale.(16,21,22)

En 2017, dans une lettre à auteur, Carmen A. Pfortmueller et al., proposait une valeur seuil de D-dimères ajustée au DFG avec un risque de probabilité post-test de 1%, à 1306 μ g/L pour un DFG compris entre 30 et 59 ml/min et à 1663 μ g/L pour un DFG inférieur à 30 ml/min.(23)

Cependant à ce jour, aucun seuil certain adapté au DFG n'est proposé, ce qui pourrait éventuellement permettre à l'avenir de réduire le nombre d'examens complémentaires en cas de suspicion d'embolie pulmonaire et donc les coûts et la durée d'hospitalisation. Mais également réduire les effets secondaires liés à l'exposition aux rayonnements et aux produits de contraste.

En effet, on estime que 4% des patients vont développer une néphropathie induite aux produits de contraste à la suite d'un angioscanner thoracique pour suspicion d'EP, responsable d'une augmentation de la mortalité et prédispose à une altération de la fonction rénale à long terme.(24–26)

V. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la corrélation entre le taux de D-dimères et le niveau d'altération de la fonction rénale sur notre population de patients, admis au SAU pour suspicion d'EP.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer les performances diagnostiques des D-dimères pour l'embolie pulmonaire, en fonction du niveau d'altération de la fonction rénale.
- De vérifier la validité des seuils de D-dimères ajustés au DFG proposés par l'étude de Carmen A. Pfortmueller et al.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Notre étude était observationnelle, rétrospective, et monocentrique.

La population était issue du SAU du Centre hospitalier de Béthune.

II. Population

A. Critères d'inclusion

- Tous les patients admis au SAU de Béthune ayant bénéficié d'un angioscanner thoracique, dans le cadre d'une suspicion d'embolie pulmonaire, du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017.
- Tous les patients admis au SAU de Béthune ayant bénéficié d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, dans le cadre d'une suspicion d'embolie pulmonaire, du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2018.

B. Critères de non inclusion

Pour notre étude, aucun critère de non inclusion n'était retenu.

III. Recueil de données

Toutes les données ont été recueillies de manière prospective du 1^{er} janvier 2019 au 1^{er} août 2019. Elles ont été obtenues par la même personne, via une extraction de la base informatique du Centre Hospitalier de Béthune, via le logiciel Crossway®.

Les données étaient ensuite pseudonymisées et traitées à l'aide d'un tableau Excel®, (Microsoft Office Excel 2007).

A. Identification de la population cible

Dans un premier temps, les patients ont été identifiés à l'aide de la base de données du service de Radiologie du CH de Béthune, avec le code CCAM (classification commune des actes médicaux) suivant : ECQH010, correspondant à la réalisation d'un angioscanner thoracique. Parmi cette liste, les patients admis au SAU étaient repérés avec l'UF 1352 et 1351.

Dans un second temps, les patients ont été identifiés à l'aide de la base de données du service de Médecine Nucléaire du CH Béthune, avec le code CCAM (classification commune des actes médicaux) suivant : GFQL006, correspondant à la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion. Parmi cette liste, les patients admis au SAU étaient repérés avec l'UF 1352 et 1351.

Remarque : En cas de passages multiples d'un même patient au SAU, avec une suspicion d'embolie pulmonaire sur la période d'observation, toutes les données ont été prises en compte dans l'analyse statistique.

B. Variables recueillies

Parmi les patients inclus dans l'étude les données suivantes ont été enregistrées :

1) Données anthropométriques

- Age
- Sexe
- Poids

2) Motif initial de consultation au SAU

- Douleur thoracique,
- Dyspnée,
- Hémoptysie,
- Malaise avec perte de connaissance initiale
- Malaise sans perte de connaissance initiale
- Signes de TVP
- Autres (Altération de l'état général, chute inexplicée, toux, œdèmes des membres inférieurs bilatéraux, angoisse, douleur abdominale...)

3) Paramètres vitaux à l'arrivée aux urgences

- Température
- Fréquence cardiaque
- Pression artérielle
- Fréquence respiratoire
- Saturation en oxygène

4) Antécédents médicaux et chirurgicaux

Parmi les antécédents personnels présentés par les patients ont été notifié pour notre étude :

- Antécédents cardio-vasculaires (Insuffisance cardiaque, Cardiomyopathies, Valvulopathies, Dissection aortique, AOMI)
- Arythmie (Fibrillation auriculaire, Flutter)
- Facteurs de risque cardiovasculaire (Diabète, Dyslipidémie, HTA, Tabac, Obésité)
- Insuffisance respiratoire chronique (asthme, BPCO, silicose)
- Cirrhose
- Maladie inflammatoire chronique ou auto-immune
- Insuffisance rénale chronique
- Thrombophilie
- Antécédents de maladie veineuse thromboembolique
- Cancer évolutif
- Immobilisation, fracture ou chirurgie de moins de 4 semaines

D'autre part, il était également renseigné si le patient bénéficiait d'un traitement anticoagulant préventif ou curatif, au moment de son passage au SAU.

Différents types de traitement étaient présents dans notre population, Héparine Non Fractionnée, Previscan, Warfarine, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, et HBPM curatif ou préventif.

5) Probabilité clinique pré-test

Les scores cliniques de Wells et de Genève révisé (annexe 1) ont été calculés à posteriori, avec les éléments du dossier. Si un score figurait dans le dossier informatisé, celui-ci était vérifié.

Les scores permettaient de définir trois risques de probabilité clinique : faible, intermédiaire, ou forte.

6) Paramètres biologiques

a. D-dimère

La valeur du taux de D-dimères, réalisée le jour de l'admission au SAU, était extraite de la base de données du service de Biologie du CH de Béthune, via la plateforme Cyberlab®.

L'analyse était réalisée par le laboratoire d'hémostase du CH de Béthune, à l'aide d'une méthode immunoturbidimétrique, *STA-Liatest®*, *D-DI Plus*, *Stago*, avec un seuil de positivité à 0,5µg/ml, une sensibilité $Se = 97\%$, une spécificité $Sp = 75,5\%$ et une valeur prédictive négative du fabricant VPN = 99,7%.

Par ailleurs, le taux maximal de D-dimères mesuré par notre laboratoire était de 20µg/ml.

b. La créatininémie

La valeur de la créatininémie, réalisée le jour de l'admission au SAU, était extraite de la base de données du service de Biologie du CH de Béthune, via la plateforme Cyberlab®.

L'analyse était réalisée par le laboratoire de biochimie du CH de Béthune, à l'aide d'une méthode enzymatique, Dimension vista®, Siemens, traçable IDMS, avec comme valeurs attendues selon le fabricant :

- Pour le sexe masculin : 6,7 à 11,7 mg/L [59,2 - 104 µmol/L]
- Pour le sexe féminin : 5,1 à 9,5 mg/L [45,1 - 84 µmol/L]

A partir de la valeur de la créatininémie mesurée, une estimation du DFG, débit de filtration glomérulaire a été calculée.

- **Par la formule de Cockcroft et Gault : (en ml/min)**

$$\text{Ccr} = \frac{[(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)}] \times k}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

k = 1,23 chez l'homme
k = 1,04 chez la femme

- **Par la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) simplifiée :**

$$\text{MDRD (DFG estimé en mL/min/1,73 m}^2) = 175 \times [\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L}) \times 0,885]^{-1,154} \times \text{Âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times 1,21 \text{ si afro-américain}$$

- **Par la formule CKD-Epi (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology*) :**

$$\text{CKD-EPI (DFG estimé en mL/min/1,73 m}^2) = 141 \times \min(\text{Créatininémie} \times 0,885/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Créatininémie} \times 0,885/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Âge}}$$

× 1,018 si femme × 1,159 si afro-américain

κ 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes,
 α -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes,
min indique la valeur minimale de Créatininémie x 0,885/ κ ou 1, max indique la valeur minimale de Créatininémie x 0,885/ κ ou 1

c. Biomarqueurs de l'inflammation et de la souffrance myocardique

Quand ils étaient disponibles les paramètres biologiques suivant, CRP, NT-proBNP, Troponine, étaient extraits de la base de données du service de Biologie du CH de Béthune.

7) Angioscanner thoracique

Nous avons consulté les images et les interprétations des angioscanners thoraciques réalisés afin de répertorier :

- La présence ou non d'une embolie pulmonaire
- Son caractère unilatéral ou bilatéral
- Sa localisation proximale ou distale

Les angioscanners étaient réalisés à l'aide d'un scanner multibarrette, *Somatom Definition AS de marque Siemens*, avec un injecteur modèle *CT motion highlight, Ulrich Medical*. Pour l'examen, 60 cc de produit de contraste étaient utilisés à partir d'une solution injectable d'Ioversol (flacon de 200 ml).

8) Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion

Nous avons consulté les images et les interprétations des scintigraphies pulmonaires de ventilation-perfusion afin de répertorier :

- La présence ou non d'une embolie pulmonaire
- Son caractère unilatéral ou bilatéral
- Sa localisation proximale ou distale

Les scintigraphies pulmonaires de ventilation-perfusion étaient réalisées à l'aide d'une des deux gamma-caméras hybrides du service de Médecine Nucléaire du CH de Béthune, soit la Gamma-caméra Siemens, Symbia T6, soit la Gamma-caméra Général Electric Discovery, NM/CT 670.

Les produits utilisés pour la réalisation de l'examen étaient :

- Un générateur de Krypton 81m Curium® pour la ventilation
- Un flacon de Pulmocis® marqué au Technétium 99m pour la perfusion

9) Echographie Doppler des membres inférieurs

En cas d'embolie pulmonaire diagnostiquée par angioscanner thoracique ou scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, ou lors de signes cliniques évocateurs de TVP, nous avons regardé si une TVP était présente lorsqu'une échographie doppler des membres inférieurs était réalisée.

IV. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'équipe de biostatisticiens du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, à l'aide du logiciel SAS (version 9.4).

Les variables descriptives qualitatives sont exprimées par leurs effectifs (n=) et leurs fréquences (%). Les variables descriptives quantitatives sont exprimées sous forme de moyennes et écarts types (DS) ou de médianes et intervalles interquartiles (IQR), selon leurs distributions normales ou non.

Pour l'analyse statistique de corrélation ont été exclus les patients pour lesquels il y avait un manque de données (taux plasmatique de D-dimères) et les patients ayant un score de Genève révisé ou un score de Wells avec une probabilité clinique forte.

La population a été divisée selon la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG) en 4 sous-groupes.

- DFG sévèrement altéré si inférieur à 30 ml/min,
- DFG modérément altéré si compris entre 30 et 59 ml/min,
- DFG légèrement altéré si compris entre 60 et 89 ml/min,
- DFG normal si supérieur ou égal à 90 ml/min.

Des tests de Mann-Whitney U et Kruskal-Wallis ont été utilisés pour les comparaisons de groupes. La corrélation entre le degré d'altération de la fonction rénale et la valeur du D-dimère a été évaluée par un test de corrélation de Spearman.

Les performances du D-dimère pour le diagnostic d'embolie pulmonaire étaient exprimées par la sensibilité (se), la spécificité (sp), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) ainsi que l'aire sous la courbe (AUC).

Pour tous les tests, une valeur p bilatérale inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

V. Ethique

Notre étude ayant une finalité de recherche dans le domaine de la santé, était conduite exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données collectées rétrospectivement et n'impliquait pas la personne humaine au sens juridique.

Ce projet de recherche est donc hors champ de la Loi Jardé (n°2012-300) du 5 mars 2012, modifiée par l'Ordonnance (n°2016-800), en application du 16 novembre 2016.(27) Elle ne nécessitait pas d'avis auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Dans le cadre de la Loi Informatique et Liberté (n°78-17)(28), l'étude a fait l'objet d'une déclaration de conformité au délégué à la protection des données (DPO) de l'université de Lille, mais n'a pas nécessité de déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). (Annexe 2)

RESULTATS

I. Population

A. Population générale

Parmi les patients admis au SAU, pendant la période d'inclusion définie, 409 patients ont bénéficié d'un angioscanner thoracique et 51 patients ont bénéficié d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, dans le cadre d'une suspicion d'embolie pulmonaire. Au total, 460 patients ont été inclus dans notre étude.

Les caractéristiques cliniques de la population sont représentées dans le tableau 1.

L'âge moyen de la population était de 68 ± 16 ans. Les hommes représentaient 49,35% de cette population.

Le motif initial de consultation au SAU était le plus fréquemment représenté par la dyspnée (50,22%) et la douleur thoracique (22,61%).

Dans 17% des cas, une suspicion d'embolie pulmonaire était évoquée par le clinicien devant des symptômes atypiques (AEG, chute inexplicée, signe clinique de décompensation cardiaque, angoisse, douleur abdominale).

Les paramètres vitaux enregistrés à l'admission des patients au SAU, retrouvaient en moyenne une température de $36,8 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$; une fréquence cardiaque de 91 ± 20 battements/min ; une pression artérielle systolique de 135 ± 24 mmHg ; une pression artérielle diastolique de 75 ± 16 mmHg ; une fréquence respiratoire de 21 ± 6 cycles/min et une saturation en oxygène de $94 \pm 5\%$.

Parmi ces patients, 13 avaient une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, correspondant à une suspicion d'EP à haut risque. Contrairement aux nouvelles recommandations de l'ESC 2019, ils ont tous bénéficié d'un angioscanner en 1^{er} intention, sans évaluation échographique au préalable, permettant de confirmer une EP pour seulement l'un d'entre eux.

D'autre part, 28 patients ont été admis au SAU avec une oxygénothérapie, parmi lesquels 8 patients étaient en OLD à domicile.

La majorité des antécédents personnels des patients étaient représentés par les facteurs de risques cardio-vasculaires (54,5%) et les pathologies cardio-vasculaires (34%). Parmi les facteurs prédisposants de MTEV pris en compte pour établir la probabilité clinique pré-test d'EP, les antécédents de MTEV représentaient 13,9%, les néoplasies actives 20,4% et les immobilisations, fractures et chirurgies datant de moins de 4 semaines représentaient 5%.

Dans notre cohorte, 8% des patients étaient atteints d'une insuffisance rénale chronique.

Avant leur admission au SAU, 56 patients bénéficiaient d'un traitement anticoagulant préventif ou curatif, 13 (23,21%) avaient des AVK avec un INR dans la zone cible (compris entre 2 et 3), 12 (21,43%) avaient des AVK avec un INR en dehors de la zone cible (inférieur à 2), 11 (19,64%) étaient sous Apixaban (ELIQUIS[®]), 2 (3,57%) étaient sous Dabigatran (PRADAXA[®]), 6 (10,71%) étaient sous Rivaroxaban (XARELTO[®]), 4 (7,14%) étaient sous HBPM à dose curative et 8 (14,29%) étaient sous HBPM à dose préventive.

Parmi ces patients, au total 5 avaient une embolie pulmonaire confirmée ; deux patients étaient sous HBPM à dose préventive depuis 24h avec des signes de TVP constatés en ville et adressés secondairement aux urgences pour suspicion d'EP ; un patient était sous Dabigatran pour une fibrillation auriculaire et avait interrompu son traitement 8 jours auparavant ; deux patients étaient sous AVK mais avec un INR en dehors de la zone cible (inférieur à 2).

Dans notre cohorte, 30 patients au total avaient un Score de Genève révisé supérieur ou égal à 10, définissant une probabilité clinique forte d'EP, le dosage du taux plasmatique de D-dimères n'était alors pas recommandé.

Seul 4 patients étaient considérés avec une probabilité clinique forte, selon le Score de Wells, hors celui-ci présente un critère subjectif d'interprétation « pas d'hypothèse diagnostique plus satisfaisante » dépendant du clinicien, pouvant entraîner une augmentation du nombre de patients à bas risque. Pour cette raison, nous avons pour la suite de l'analyse préféré tenir compte de la probabilité clinique évaluée selon le Score de Genève révisé.

Une embolie pulmonaire était confirmée dans 77 cas, soit une prévalence pour notre population de 16,74%.

Lorsqu'une EP était confirmée, une recherche de TVP associée était réalisée pour 64 patients (83,11%), et diagnostiquée pour 33 d'entre eux (42,85%).

En absence d'EP confirmée, une recherche de TVP était effectuée pour 16 patients (4,1%), celle-ci était diagnostiquée pour 6 d'entre eux (37,5%).

B. Population selon le niveau d'altération de la fonction rénale

La population était divisée en 4 sous-groupes selon la valeur du DFG estimée par la formule de CKD-Epi, MDRD ou Cockcroft.

Les caractéristiques cliniques de la population répartie en sous-groupe en fonction du DFG calculé par la formule CKD-Epi est représenté dans le tableau 1.

On observe de façon logique que la moyenne d'âge des patients augmente de manière significative ($p < 0,0001$) avec la diminution du débit de filtration glomérulaire.

Les patients ayant une altération de la fonction rénale ont plus fréquemment des facteurs de risque cardiovasculaire et des antécédents cardio-vasculaires ($p < 0,0001$). Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre les sous-groupes pour les facteurs prédisposants à la MTEV, à savoir, les antécédents de MTEV, de néoplasies actives, d'immobilisations, de fractures ou de chirurgies datant de moins de 4 semaines.

Il n'y a pas de différence significative en terme de probabilité clinique d'EP selon le Score de Genève ($p = 0,6318$), ni de nombre de cas d'embolie pulmonaire confirmée ($p = 0,1440$), entre les différents sous-groupes de débit de filtration glomérulaire.

En utilisant la formule du MDRD pour estimer le DFG des patients, on retrouvait une répartition similaire de la population avec 135 patients ayant un DFG ≥ 90 ml/min, 168 patients ayant un DFG compris entre 60 et 89 ml/min, 137 patients ayant un DFG entre 30 et 59 ml/min et 19 patients avec un DFG < 30 ml/min. La comparaison des caractéristiques cliniques était également similaire à celle obtenue avec le DFG calculé selon la formule CKD-Epi.

L'analyse avec le DFG selon la formule de Cockcroft n'a pas été faite en raison d'un manque de données important concernant le poids des patients au moment de leur admission au SAU.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale et des sous-groupes de fonction rénale stratifié selon le DFG estimé par la formule de CKD-Epi.

Données	Population générale (N = 460)	DFG ≥ 90mL/min (N = 135)	DFG 60- 89mL/min (N = 171)	DFG 30- 59mL/min (N = 131)	DFG < 30mL/min (N = 23)	p- valeur
Age (en années) (moy ± écart type)	68,3 ± 16,4	54,3 ± 15,4	70,2 ± 13,4	78,3 ± 11,2	79,1 ± 12,4	<0,0001
Sexe						
Femme, N(%)	233 (50,65)	69 (51,11)	76 (44,44)	70 (53,44)	18 (78,26)	0,1412
Homme, N(%)	227 (49,35)	66 (48,89)	95 (55,56)	61 (46,56)	5 (21,74)	0,1412
Examen						
Angioscanner thoracique, N(%)	409 (88,91)	129 (95,52)	167 (97,66)	108 (82,44)	5 (21,74)	<0,0001
Scintigraphie pulmonaire, N(%)	51 (11,09)	6 (4,48)	4 (2,34)	23 (17,56)	18 (78,26)	<0,0001
Motif de Consultation						
Douleur thoracique, N(%)	104 (22,61)	46 (34,07)	27 (15,79)	28 (21,37)	3 (13,04)	0,0081
Dyspnée, N(%)	231 (50,22)	65 (48,14)	88 (51,46)	67 (51,15)	11 (47,83)	0,6754
Hémoptysie, N(%)	17 (3,70)	6 (4,48)	8 (4,68)	2 (1,53)	1 (4,35)	0,2761
Malaise avec PCI, N(%)	37 (8,04)	8 (5,97)	16 (9,36)	12 (9,16)	1 (4,35)	0,5403
Malaise sans PCI, N(%)	18 (3,91)	1 (0,75)	6 (3,51)	11 (8,40)	0 (0,00)	0,0112
Signe de TVP, N(%)	26 (5,65)	8 (5,97)	13 (7,60)	4 (3,05)	1 (4,35)	0,2994
Autres, N(%)	78 (16,96)	20 (14,93)	30 (17,54)	22 (16,79)	6 (26,09)	0,3960
Antécédents						
Pathologie Cardio- vasculaire, N(%)	156 (33,91)	28 (20,70)	53 (31,00)	63 (48,09)	12 (52,7)	<0,0001
Arythmie, N(%)	51 (11,09)	7 (5,18)	18 (10,53)	23 (17,56)	3 (13,04)	0,0023
FDR Cardio- vasculaire, N(%)	251 (54,57)	47 (34,81)	88 (51,46)	97 (74,05)	19 (82,61)	<0,0001
Insuffisance respiratoire, N(%)	99 (21,52)	28 (20,74)	37 (21,64)	33 (25,19)	1 (4,35)	0,9651
Cirrhose N(%)	16 (3,48)	6 (4,44)	5 (2,92)	3 (2,29)	2 (8,70)	0,7379
Maladie Inflammatoire Chronique, N(%)	21 (4,57)	6 (4,44)	7 (4,09)	6 (4,58)	2 (8,70)	0,4685
Pathologie neurologique, N(%)	74 (16,09)	16 (11,85)	28 (16,37)	26 (19,85)	4 (17,39)	0,0946

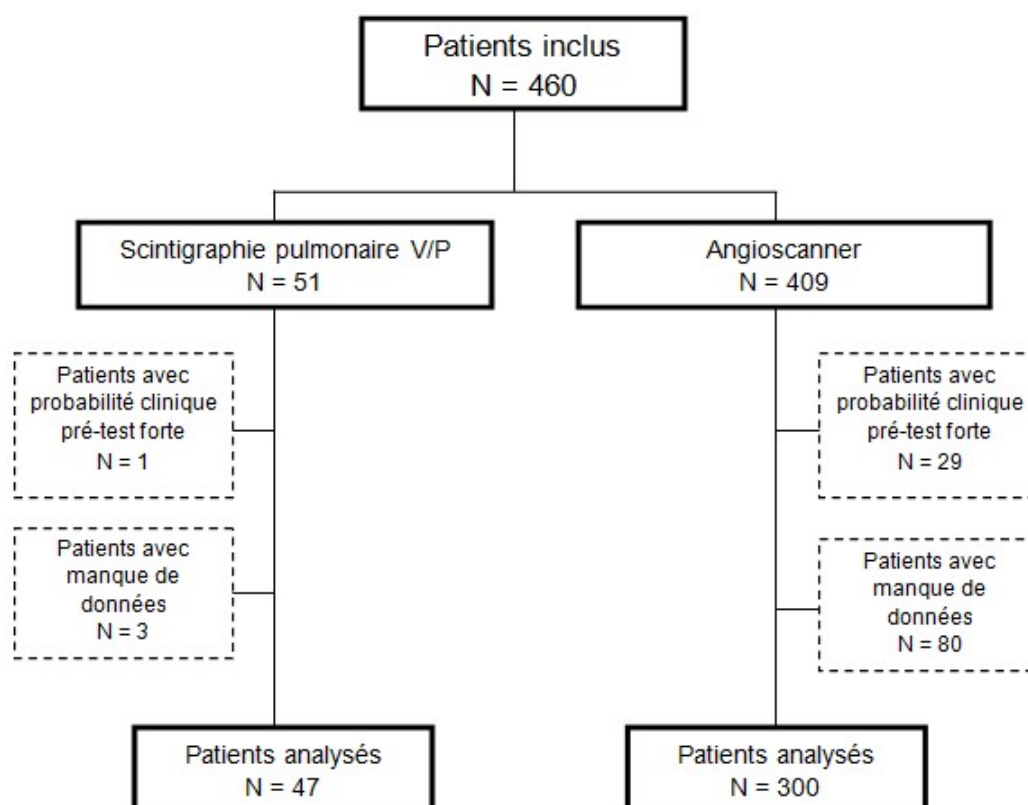
Grossesse en cours, N(%)	2 (0,43)	2 (1,48)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,0676
Thrombophilie, N(%)	8 (1,74)	3 (2,22)	4 (2,34)	0 (0,00)	1 (4,35)	0,3811
MTEV antérieur, N(%)	64 (13,91)	20 (14,81)	27 (15,79)	14 (10,69)	3 (13,04)	0,3398
Néoplasie active, N(%)	94 (20,43)	33 (24,45)	30 (17,54)	26 (19,85)	5 (21,74)	0,4050
Immobilisation, fracture, chirurgie récente, N(%)	23 (5,00)	8 (5,92)	11 (6,43)	4 (3,05)	0 (0,00)	0,2357
Insuffisance Rénale chronique, N(%)	37 (8,04)	0 (0,00)	4 (2,34)	19 (14,50)	14 (60,87)	<0,0001
Traitement anticoagulant, N(%)	56 (12,17)	12 (8,89)	20 (11,70)	22 (16,79)	2 (8,70)	0,1159
Paramètres Biologiques						
CRP, (médiane, IQR)	14,60 (5,2-67,4)	19,90 (7,47-69)	17,40 (4,08-75,8)	11,95 (4,81-38,8)	16,80 (13,5-89,6)	0,1306
NT-proBNP, (médiane, IQR)	1344 (260-5566)	408 (98-1062)	1119 (158-5121)	2950 (803-7411)	8668 (1172-41019)	<0,0001
Troponine, (médiane, IQR)	0,02 (0,02-0,05)	0,02 (0,02-0,02)	0,02 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,10)	0,04 (0,02-0,26)	<0,0001
Probabilité clinique Score de Genève						
Faible, N(%)	111 (24,13)	37 (27,40)	35 (20,47)	32 (24,43)	7 (30,43)	0,6318
Intermédiaire, N(%)	319 (69,35)	89 (65,93)	119 (69,59)	96 (73,28)	15 (65,22)	0,6318
Forte, N(%)	30 (6,52)	9 (6,67)	17 (9,94)	3 (2,29)	1 (4,35)	0,6318
Probabilité clinique Score de Wells						
Faible, N(%)	352 (76,52)	96 (71,12)	126 (73,68)	113 (86,26)	17 (73,91)	0,0096
Intermédiaire, N(%)	104 (22,61)	38 (28,14)	42 (24,56)	18 (13,74)	6 (26,09)	0,0096
Forte, N(%)	4 (0,87)	1 (0,74)	3 (1,75)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,0096
Embolie pulmonaire confirmée, N(%)	77 (16,74)	21 (15,56)	23 (13,45)	27 (20,61)	6 (26,09)	0,1440
Unilatérale, N(%)	34 (44,16)	11 (52,38)	10 (43,48)	10 (37,04)	3 (50,00)	0,4451
Bilatérale, N(%)	43 (55,84)	10 (47,62)	13 (56,52)	17 (62,96)	3 (50,00)	0,4451
Proximale, N(%)	29 (37,66)	8 (38,10)	7 (30,43)	11 (40,74)	3 (50,00)	0,5891
Distale, N(%)	48 (62,34)	13 (61,90)	16 (69,57)	16 (59,26)	3 (50,00)	0,5891

II. Evaluation de la corrélation entre le taux de D-dimères et le niveau d'altération de la fonction rénale

Pour l'analyse de corrélation entre le taux de D-dimères et le niveau d'altération de la fonction rénale, les patients de la cohorte ayant une probabilité clinique pré-test forte ont été exclus, ainsi que les patients ayant un manque de données sur la valeur du taux de D-dimères. La *figure 1* représente la répartition des patients.

Au total, 347 patients ont été analysés.

Figure 1 : Flow Chart



Le tableau 2, donne un aperçu des taux de D-dimères et de la présence d'une embolie pulmonaire en fonction du niveau d'altération de la fonction rénale selon le DFG calculé par la formule de CKD-Epi.

Tableau 2 : Taux de D-dimères et présence d'une embolie confirmée stratifiés selon le DFG calculé par CKD-Epi.

Données	Patients analysés (N = 347)	DFG ≥ 90ml/min (N = 102)	DFG 60-89ml/min (N = 127)	DFG 30-59ml/min (N = 101)	DFG < 30ml/min (N = 17)	p-valeur
D-dimère (µg/ml) (médiane – IQR)	1,75 (1,02 – 3,48)	1,49 (0,87 - 2,74)	1,65 (1,06 - 2,95)	2,10 (1,23 - 3,59)	4,65 (2,20 - 11)	<0,0001
Créatininémie (mg/ml) (médiane – IQR)	10 (7 – 12)	6,5 (6 – 7)	9 (8 – 10)	13 (11 – 14)	23 (19 – 26)	<0,0001
EP confirmée, N(%)	53 (15,27)	12 (11,76)	14 (11,02)	23 (22,77)	4 (23,53)	0,0175
Unilatérale N(%)	23	4 (33,33)	8 (54,14)	8 (34,78)	3 (75)	0,7175
Bilatérale N(%)	30	8 (66,67)	6 (42,86)	15 (65,22)	1 (25)	0,7175
Proximale N(%)	19	5 (41,67)	2 (14,29)	10 (43,48)	2 (50)	0,4197
Distale N(%)	34	7 (58,33)	12 (85,71)	13 (56,52)	2 (50)	0,4197

On constate que le taux de D-dimères augmente de manière significative ($p < 0,0001$) avec la diminution du DFG. Il y avait significativement plus d'embolies pulmonaires confirmées en cas de diminution du DFG ($p = 0,0175$), mais pas de différence sur le type, ni la localisation de l'EP.

Des résultats similaires ont été observés sur l'analyse avec une stratification du DFG selon la formule du MDRD.

Le test de corrélation de Spearman permet de mettre en évidence une corrélation significative entre le taux de D-dimères et le DFG estimé par CKD-Epi ($p < 0,0001$), sans ajustement, avec un coefficient de corrélation $R = - 0,2194$.

Après ajustement, sur l'âge et les facteurs prédisposants de MTEV connu, à savoir, les antécédents de MTEV, de néoplasies actives, d'immobilisations, fractures ou chirurgies de moins de 4 semaines, on retrouve toujours une corrélation significative entre le taux de D-dimères et le DFG estimé par CKD-Epi ($p = 0,0280$), avec un coefficient de corrélation $R = - 0,1542$.

Une même corrélation entre le taux de D-dimères et le DFG estimé par MDRD est mise en évidence, sans ajustement ($p = 0,0003$) avec un coefficient de corrélation $R = - 0,1951$, et avec ajustement ($p = 0,0348$) avec un coefficient de corrélation $R = - 0,1283$.

III. Performances diagnostiques du D-dimère pour l'EP en fonction du niveau d'altération de la fonction rénale

Le taux de D-dimères était significativement plus élevé en cas d'embolie pulmonaire confirmée, indépendamment du sous-groupe de DFG selon le CKD-Epi ($p < 0,0001$), avec un taux de D-dimères médian à 3,64 (IQR, 1,70 – 9,44) dans la population générale avec embolie pulmonaire confirmée.

Le pouvoir prédictif des D-dimères pour exclure une embolie pulmonaire était représenté par une aire sous la courbe, $AUC = 0,7410$ (IC 95%, 0,6715 – 0,8104) pour tous les patients.

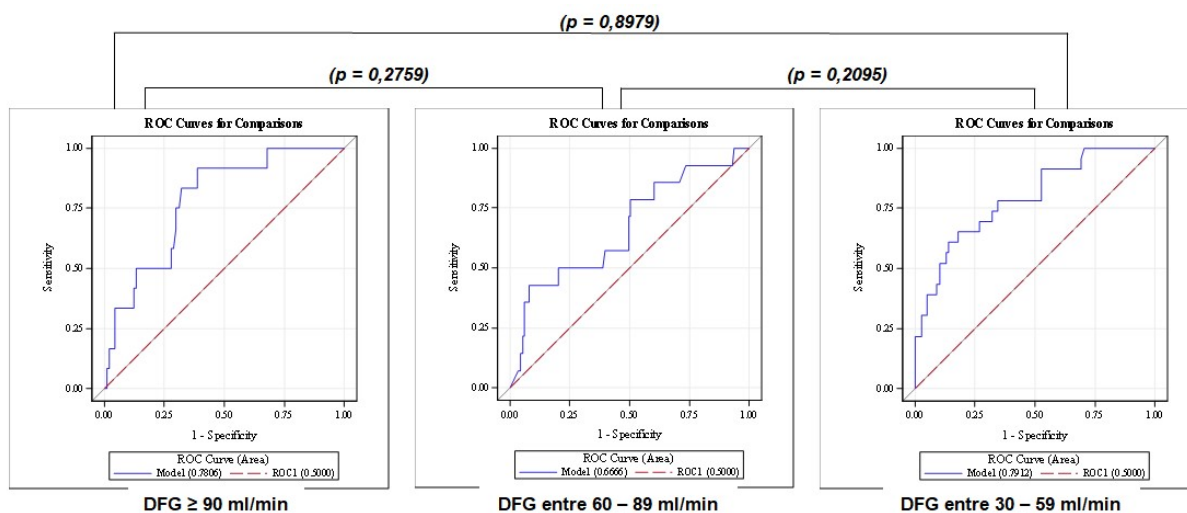
La *figure 2* illustre les différentes courbes ROC en fonction du DFG par CKD-Epi.

L'AUC était de 0,7806 (IC 95%, 0,6565 – 0,9046) pour la population avec un DFG supérieur ou égal à 90 ml/min, de 0,6666 (IC 95%, 0,5093 – 0,8298), pour une population avec un DFG compris entre 60 et 89 ml/min, et de 0,7912 (IC 95%, 0,651 – 0,8974) pour une population avec un DFG compris entre 30 et 59 ml/min.

Les performances diagnostiques du D-dimère n'ont pas pu être évaluées dans notre population pour un DFG inférieur à 30 ml/min, du fait d'un nombre trop faible de patients dans ce sous-groupe.

Par ailleurs, on ne constate pas de différence significative entre les AUC des différents sous groupes.

Figure 2 : Courbes ROC selon catégories de DFG par CKD-Epi.



Nous avons tenté d'estimer des valeurs seuils de D-dimères ajustées au DFG selon le CKD-épi sur notre population.

Une valeur prédictive négative (VPN) de 96%, permettait d'obtenir un seuil ajusté de 1230 μ g/L pour un DFG compris entre 30 et 59 ml/min, avec une sensibilité de 95,6% et une spécificité de 30,8%.

Une valeur prédictive négative (VPN) de 100%, permettait d'obtenir un seuil ajusté de 1150 μ g/L pour un DFG compris entre 30 et 59 ml/min, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 29,5%.

Pour un DFG compris entre 60 et 89 ml/min, le seuil ajusté était trop proche de la valeur seuil actuellement utilisée de 500 μ g/L.

En effet, sur cette population, avec une valeur prédictive négative de 100%, le seuil ajusté était de 540 μ g/L, avec une sensibilité de 100% mais une spécificité de 6,2%.

Enfin, nous voulions évaluer les performances diagnostiques des D-dimères en appliquant les seuils ajustés au DFG proposés par l'étude de Carmen A. Pfortmueller et al, sur notre population.

Pour un seuil ajusté de 1306 μ g/L dans le sous groupe avec un DFG compris entre 30 et 59 ml/min, on retrouvait une sensibilité à 91,6%, une spécificité à 36,3%, avec une valeur prédictive négative de 93,3%.

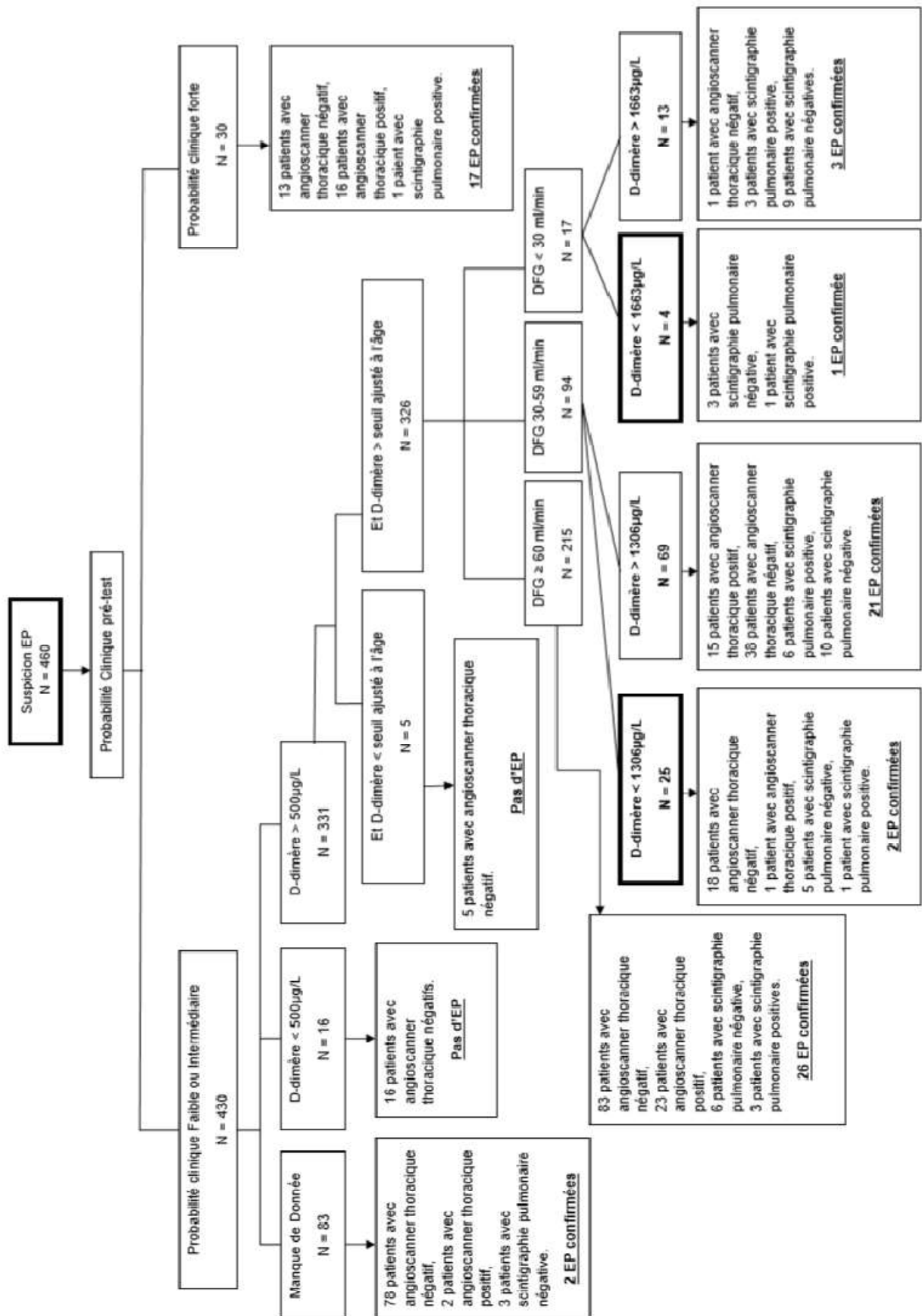
Pour un seuil ajusté de 1663 μ g/L dans le sous groupe avec un DFG inférieur à 30 ml/min, on retrouvait une sensibilité de 80%, une spécificité de 23%, avec une valeur prédictive négative de 75%.

La *figure 3* représente l'algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire, sur notre cohorte, en appliquant les seuils de D-dimère ajustés à l'âge, ainsi les seuils de D-dimères ajustés au DFG proposé par l'étude de Carmen A. Pfortmueller et al.

Sur notre population, l'application de ces seuils ajustés au DFG ne permettait pas d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire en toute quiétude.

Néanmoins, pour la population ayant un DFG compris entre 30 et 59 ml/min, alors que la valeur seuil usuel de D-dimères (500 μ g/L) et la valeur seuil de D-dimères ajustées à l'âge sont considérés comme positif, l'utilisation de notre seuil ajusté au DFG (1150 μ g/L) aurait permis d'éviter à 16 patients (17%) des examens complémentaires pour exclure une EP en toute sécurité.

Figure 3 : Organigramme résumant la stratégie diagnostic de l'embolie pulmonaire sur notre population.



DISCUSSION

Nous avons montré par cette présente étude que le taux de D-dimères est significativement plus élevé en cas d'altération de la fonction rénale, indépendamment de la présence d'une embolie pulmonaire.

De même, qu'il existe bien une corrélation inversée entre le taux de D-dimères et le débit de filtration glomérulaire, qu'il soit estimé par la formule de CKD-Epi ou MDRD.

Ses résultats confirment les données antérieures des quelques études, peu nombreuses, réalisées sur le sujet.(16,21,22)

Dans le passé, il est ressorti que cette augmentation du taux de D-dimères en cas d'insuffisance rénale était responsable d'une diminution des performances du test, en particulier de la spécificité du D-dimère pour exclure une EP.

Ainsi, la proportion de patient susceptible d'avoir un taux de D-dimères inférieur à 500µg/L, en cas de suspicion d'EP, est réduite.

On peut alors légitimement se poser la question de l'utilité clinique du D-dimère en pratique courante dans cette catégorie de population.

Une première hypothèse serait de considérer le dosage des D-dimères comme inutile en cas d'altération du DFG, et de pratiquer systématiquement un angioscanner thoracique ou une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, devant toute suspicion d'EP.

Cependant, certaines études révèlent que 11 à 13% des patients présentant un DFG compris entre 30 et 59 ml/min ont un taux de D-dimères inférieur à 500µg/L, évitant alors la réalisation d'un angioscanner thoracique.

Il a également été démontré par ces mêmes études, que le nombre de personnes à tester pour exclure une embolie pulmonaire est augmenté en cas d'altération de la fonction rénale passant de 2,2 dans la population normale à 9 en cas de DFG modérément altéré.

Toutefois, il n'existe aucun seuil de nombre de personnes à tester au-dessus duquel on peut considérer qu'un test diagnostique serait inutile. D'autre part, la réduction du coût engendré, si on abandonnait le dosage du D-dimère serait probablement négligeable, comme l'a montré l'étude de Righini et al., pour les patients de plus de 80 ans, ayant pour le D-dimère un nombre de personnes à tester égal à 20. (29)

Enfin, l'étude de Robert-Ebadi et al., affirme que l'impact de l'âge sur l'effet du taux de D-dimères est beaucoup plus fort que celui de l'altération de la fonction rénale et suppose qu'un ajustement à l'âge de la valeur seuil des D-dimères serait suffisant pour contrer la diminution de la rentabilité des D-dimères en cas d'insuffisance rénale, en réduisant le nombre de personnes à tester à 4,3.

Depuis leur étude, la valeur seuil des D-dimères ajustée à l'âge a été validée, et fait aujourd'hui partie des nouvelles recommandations ESC 2019. Malheureusement, à ce jour, aucune étude n'a encore été réalisée pour mesurer l'impact de cette nouvelle adaptation de la valeur seuil des D-dimères dans cette catégorie de patient.

De plus, la limitation principale de toutes ces études est qu'elles n'ont pas pris en considération les patients ayant un DFG inférieur à 30 ml/min.

Devant l'incertitude persistante concernant l'utilité réelle du dosage des D-dimères pour exclure l'embolie pulmonaire chez les patients ayant une altération de leur fonction rénale, une seconde hypothèse serait d'envisager un seuil ajusté au DFG.

En 2017, une première estimation de valeur seuil de D-dimères ajusté au DFG est proposée par Carmen A. Pfortmueller et al., sur une cohorte de 10 000 patients.

Le seuil de 1663 μ g/L pour un DFG inférieur à 30 ml/min et de 1306 μ g/L pour un DFG compris entre 30 et 59 ml/min, est retenu pour une probabilité post-test de 1%. Selon leur étude, ces seuils permettraient d'éviter des examens complémentaires pour 42% des patients ayant un taux de D-dimères supérieur à 500 μ g/L associé à un DFG inférieur à 30 ml/min, et de 50% pour ceux ayant un DFG compris entre 30 et 59 ml/min . Malheureusement, sur notre population ces seuils étaient imparfaits, ne permettant pas d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire avec certitude.

D'autre part, les auteurs n'ont pas pris en considération l'impact de la valeur seuil des D-dimères ajustée à l'âge, ce qui a pu éventuellement surestimer le bénéfice évalué de l'ajustement des D-dimères au DFG.

D'autre part, l'évaluation des valeurs seuils de D-dimères ajustées au DFG est fondée dans les études, y compris la nôtre, sur une classification en sous-groupe selon une estimation de la fonction rénale des patients.

Or, nous savons que l'estimation du DFG par des formules mathématiques, à partir de la créatininémie est soumise à des fluctuations et comporte des limites.(30)

Selon la HAS, l'équation de CKD-Epi permettant d'estimer le DFG avec une méthode enzymatique standardisée IDMS pour doser la créatinine plasmatique, constitue le procédé le plus performant pour diagnostiquer une insuffisance rénale chronique.(31)

Toutefois, en situation d'insuffisance rénale aiguë, l'évaluation du DFG à partir de la créatininémie n'est pas recommandée, et devrait idéalement se faire par une clairance de la créatinine sur les urines des 24h.

Ce qui est difficile, si ce n'est impossible, à mettre en pratique aux urgences, qui plus est devant une suspicion d'EP qui nécessite un diagnostic rapide.

Enfin, d'un point de vue physiologique, il est difficile d'imaginer que si l'augmentation de production de fibrine en cas d'altération de la fonction rénale est la cause principale d'augmentation des D-dimères, elle se produise de la même façon chez les individus en cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique.

Notre étude s'inscrit dans la continuité de la réflexion des études récentes sur l'utilité clinique et les performances des D-dimères en cas d'altération de la fonction rénale. Elle prouve l'existence d'une corrélation entre le taux de D-dimères et le niveau d'altération de la fonction rénale, condition indispensable avant d'envisager la recherche de nouveau seuil diagnostique.

Elle comporte cependant des limites, premièrement, malgré une inclusion initiale sur l'année 2017, secondairement élargie sur 2018 pour les scintigraphies pulmonaires de ventilation-perfusion, afin d'augmenter le nombre de patients ayant un DFG inférieur à 30 ml/min, le nombre de patients analysés reste insuffisant.

Deuxièmement, par son caractère rétrospectif, un potentiel biais de classement n'est pas négligeable. L'évaluation de la probabilité pré-test qui est une étape cruciale dans la stratégie diagnostique de l'EP, a été faite à posteriori au moment du recueil de données à partir des informations disponibles dans le dossier patient informatisé. Nous avons constaté lors du recueil que celui-ci n'était que rarement renseigné. Il est donc possible qu'une partie de la population ne soit pas bien stratifiée en termes de probabilité clinique pré-test, par manque d'information dans le dossier. De plus, le

score de Wells est possiblement d'autant plus biaisé, du fait de son critère subjectif, qui est difficile d'interpréter sans avoir examiné le patient.

De la même sorte, la conclusion des comptes rendus de scintigraphies pulmonaires était parfois imprécise, une mauvaise interprétation de notre part dans certains cas n'est pas impossible.

Enfin, il s'agit d'une étude monocentrique, nos résultats sont donc dépendants des caractéristiques de notre population géographique et des techniques utilisées dans notre centre hospitalier.

CONCLUSION

Actuellement en l'absence de recommandation officielle, dans ce cas particulier, il est nécessaire de poursuivre le dosage des D-dimères chez les patients ayant une suspicion d'EP avec une probabilité clinique faible ou intermédiaire, même en cas d'altération de la fonction rénale.

Cependant, l'adaptation de la valeur seuil des D-dimères au DFG semble être prometteuse pour l'avenir et permettrait d'améliorer la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire, qui s'est déjà perfectionnée ces dernières années.

Une étude prospective multicentrique de grande ampleur permettrait de tester et de valider ces valeurs seuils dans cette population particulière, dans le but de réduire l'exposition aux produits de contraste de ces patients fragiles, et dans la conjoncture économique actuelle de réduire potentiellement le coût et la durée d'hospitalisation.

Références bibliographiques

1. Référentiel de Cardiologie (2ème édition), Société Française de Cardiologie.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*.
3. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet*. 12 mai 2012;379(9828):1835-46.
4. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 29 avr 2016;118(9):1340-7.
5. Netgen. D-dimères et suspicion d'embolie pulmonaire : seuil adapté à l'âge. *Revue Médicale Suisse*.
6. Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. *JAMA*. 11 janv 2006;295(2):172-9.
7. Righini M, Robert-Ebadi H, Gal GL. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1251-61.
8. Ceriani E, Combescure C, Gal GL, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 1 mai 2010;8(5):957-70.
9. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Centre for Reviews and Dissemination (UK)*; 2011
10. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost JTH*. juill 2008;6(7):1059-71.
11. Nisio MD, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):296-304.
12. Stein PD. Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 20 avr 2004;140(8):589.
13. Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier A-L, et al. Multidetector-Row Computed Tomography in Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 28 avr 2005;352(17):1760-8.

14. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 1 oct 2000;109(5):357-61.
15. Righini M, Josien van Es M, Paul L. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. - NCBI.
16. Robert-Ebadi H, Bertoletti L, Combescure C, Gal GL, Bounameaux H, Righini M. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* sept 2014;112(09):614-20.
17. Catena C, Zingaro L, Casaccio D, Sechi LA. Abnormalities of coagulation in hypertensive patients with reduced creatinine clearance. *Am J Med.* 1 nov 2000;109(7):556-61.
18. Shlipak Michael G., Fried Linda F., Crump Casey, Bleyer Anthony J., Manolio Teri A., Tracy Russell P., et al. Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Persons With Renal Insufficiency. *Circulation.* 7 janv 2003;107(1):87-92.
19. Wannamethee SG, Shaper AG, Lowe GDO, Lennon L, Rumley A, Whincup PH. Renal function and cardiovascular mortality in elderly men: the role of inflammatory, procoagulant, and endothelial biomarkers. *Eur Heart J.* 1 déc 2006;27(24):2975-81.
20. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Donker AJM, Stehouwer CDA. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 2003;18(5):892-8.
21. Karami-Djurabi R, Klok FA, Kooiman J, Velthuis SI, Nijkeuter M, Huisman MV. D-dimer Testing in Patients with Suspected Pulmonary Embolism and Impaired Renal Function. *Am J Med.* 1 nov 2009;122(11):1050-3.
22. Lindner G, Funk G-C, Pfortmueller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, et al. D-dimer to Rule Out Pulmonary Embolism in Renal Insufficiency. *Am J Med.* 1 avr 2014;127(4):343-7.
23. Pfortmueller CA, Lindner G, Funk G-C, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, et al. Role of D-Dimer testing in venous thromboembolism with concomitant renal insufficiency in critical care. *Intensive Care Med.* 1 mars 2017;43(3):470-1.
24. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):50-4.
25. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med.* 1 févr 1983;74(2):243-8.

26. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J.* 1 août 2012;33(16):2007-15.
27. Code de la santé publique, Livre Ier, Titre II, Recherches impliquant la personne humaine.
28. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
29. Righini M, Nendaz M, Gal GL, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1869-77.
30. CUEN, Néphrologie, 8^e édition, chapitre 13, édition ellipses.
31. HAS, Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatinine dans le diagnostic de la maladie rénale chronique de l'adulte, juillet 2012.

ANNEXES

I. Annexe 1 : Score de probabilité

A. Score de Wells

Critères		Points
1	Suspicion de thrombophlébite	3
2	Pas d'hypothèse diagnostique plus satisfaisante que l'embolie pulmonaire	3
3	Tachycardie > 100/min	1,5
4	Immobilisation ou intervention au cours du dernier mois	1,5
5	Antécédent de thrombophlébite ou d'embolie pulmonaire	1,5
6	Hémoptysie	1
7	Cancer (en cours de traitement ou traité depuis moins de 6 mois)	1
Score	Risque	Probabilité d'embolie pulmonaire
< 2	Faible	3,6 %
2 à 6	Intermédiaire	20,5 %
> 6	Élevé	66,7 %

B. Score de Genève révisé

Critères		Points
<i>Facteurs de risque</i>		
Âge > 65 ans		1
Antécédent de phlébite et/ou embolie pulmonaire		3
Chirurgie ou fracture < 1 mois		2
Néoplasie au cours de l'année écoulée		2
<i>Symptômes</i>		
Douleurs unilatérales d'un mollet		3
Hémoptysie		2
<i>Signes cliniques</i>		
Tachycardie entre 75 et 94/min		3
Tachycardie 95 ≥ /min		5
Douleurs d'un mollet et œdème unilatéral		4
Score	Risque	
0 à 3	Faible	
4 à 10	Intermédiaire	
≥ 10	Élevé	

II. Annexe 2 : Déclaration de conformité au DPO



RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN : 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF : 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Performance des D-dimères en cas d'altération de la fonction rénale chez les patients admis au SAU pour suspicion d'embolie pulmonaire.
Référence Registre DPO : 2019-77
Responsable scientifique/ Chargé de la mise en œuvre : Mme Audrey Wagon/ M.Alain Eric Dubart

Fait à Lille,

Le 17 juillet 2019

Jean-Luc TESSIER

Délégué à la Protection des Données

AUTEUR : Nom : Wagon

Prénom : Audrey

Date de Soutenance : Mercredi 16 Octobre 2019

Titre de la Thèse : Performance des D-Dimères en cas d'altération de la fonction rénale, chez les patients admis au SAU pour suspicion d'embolie pulmonaire.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *Médecine d'urgence*

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : D-dimère, débit de filtration glomérulaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale

Résumé :

Contexte : Le diagnostic de l'embolie pulmonaire repose sur l'association de l'évaluation de la probabilité clinique via des scores et le dosage sanguin des D-dimères. En cas d'insuffisance rénale, le taux des D-dimères est augmenté, indépendamment de la présence d'une embolie pulmonaire. Ainsi le seuil actuel de 500µg/L n'est pas optimisé pour exclure le diagnostic d'EP dans cette population. Les études récentes, réalisées sur un nombre réduit de patients, laissent supposer une corrélation entre le taux de D-dimères et le niveau d'altération de la fonction rénale des patients. L'objectif principal de notre étude était de vérifier l'existence de cette corrélation, sur notre population de patients.

Méthode : Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients ayant eu un angioscanner thoracique en 2017, et ceux bénéficiant d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion entre 2017 et 2018, pour suspicion d'EP, admis au SAU de Béthune, ont été inclus. Les taux de D-dimères et de créatininémie étaient relevés dans les dossiers patients. La population était ensuite stratifiée en 4 sous-groupes en fonction du DFG.

Résultats : Parmi les 460 patients inclus (âge moyen : 68 ± 16 ans) ; la prévalence de l'embolie pulmonaire était de 16,74%. Les patients étaient répartis selon le DFG dans les sous-groupes suivants : DFG ≥ 90 ml/min, DFG compris entre 60 – 89 ml/min, DFG compris entre 30 – 59 ml/min, DFG < 30 ml/min avec 102, 127, 101 et 17 patients respectivement. Les taux de D-dimères étaient significativement plus élevés en cas de diminution du DFG (p < 0,001). On retrouvait une corrélation significative entre le taux de D-dimères et le DFG, après ajustement sur les principaux facteurs de confusion connus (R = -0,1542, avec p < 0,0280). Avec une VPN de 100%, un seuil de D-dimères à 1150µg/L pour un DFG compris entre 30 - 59 ml/min aurait permis d'éviter des examens complémentaires pour 16 patients en toute sécurité.

Conclusion : L'existence de cette corrélation, nous permet d'envisager une adaptation de la valeur seuil des D-dimères en fonction du DFG, pour exclure le diagnostic d'EP, chez les patients insuffisants rénaux au SAU, à risque faible ou intermédiaire, sans nécessité d'autres examens. La validité du seuil se doit d'être testé de façon prospective.

Composition du Jury :

Président : Pr. Éric Wiel

Assesseurs : Pr. Raphaël Favory, Pr. Gilles Lemesle, Dr. Alain-Éric Dubart