

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Utilité du dosage des D-dimères chez les patients  
insuffisants rénaux admis aux urgences.**

Présentée et soutenue publiquement le 14/09/2023  
à 18 : 00 au pôle recherche

**Par Amaury GAVILLON**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Eric WIEL

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Monsieur le Docteur Alain-Eric DUBART

**Directeur de thèse :**

Madame le Docteur Audrey WAGON

---

# Avertissement

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

# Sigles

<b>AUC</b>	Area Under Curve
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CPP</b>	Comité de Protection des Personnes
<b>CRP</b>	C-Reactive Protein
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>EDVMI</b>	Echographie Doppler des Membres Inférieurs
<b>EP</b>	Embolie Pulmonaire
<b>IL</b>	Inter-Leukine
<b>MTEV</b>	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
<b>NACO</b>	Nouveaux Anticoagulants Oraux
<b>NTP-BNP</b>	N terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide
<b>ROC</b>	Receiver-Operating-Characteristic
<b>TVP</b>	Thrombose Veineuse Profonde
<b>tPA</b>	Tissue-type Plasminogen Activator
<b>SAU</b>	Service d'Accueil des Urgences
<b>Se</b>	Sensibilité
<b>VPN</b>	Valeur Prédictive Négative
<b>VPP</b>	Valeur Prédictive Positive

# Sommaire

## Table des matières

<b><i>Avertissement</i></b> -----	<b>2</b>
<b><i>Sigles</i></b> -----	<b>3</b>
<b><i>Sommaire</i></b> -----	<b>4</b>
<b>1 <i>Introduction</i></b> -----	<b>5</b>
<b>2 <i>Matériel et méthodes</i></b> -----	<b>10</b>
<b>a. <i>Design de l'étude</i></b> -----	<b>10</b>
<b>b. <i>Patients et données</i></b> -----	<b>10</b>
<b>c. <i>Analyse statistique</i></b> -----	<b>12</b>
<b>d. <i>Cadre réglementaire</i></b> -----	<b>13</b>
<b>3 <i>Résultats</i></b> -----	<b>14</b>
<b>a. <i>Caractéristiques de la population</i></b> -----	<b>14</b>
<b>b. <i>Performances diagnostiques des D-dimères pour l'EP</i></b> -----	<b>17</b>
<b>4 <i>Discussion</i></b> -----	<b>19</b>
<b>5 <i>Conclusion</i></b> -----	<b>22</b>
<b><i>Liste des tables</i></b> -----	<b>23</b>
<b><i>Liste des figures</i></b> -----	<b>24</b>
<b><i>Références</i></b> -----	<b>25</b>
<b><i>Annexes</i></b> -----	<b>28</b>

# 1 Introduction

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est caractérisée par deux entités distinctes que sont l'Embolie Pulmonaire (EP) et la Thrombose Veineuse Profonde (TVP). La TVP est provoquée par un excès de coagulation intravasculaire se situant le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Les thrombus peuvent ensuite migrer vers la vascularisation artérielle pulmonaire provoquant une EP.

La suspicion de MTEV est un motif fréquent de consultation aux urgences, avec une incidence de 1,57/1000 habitants/an en France et celle de l'EP symptomatique avec ou sans TVP est estimée respectivement à 0,81/1000 habitants/an et à 0,4/1000 habitants/an [1]. La mortalité liée à l'EP est estimée à plus de 14.000 patients par an soit environ 22,9 décès sur 100.000 patients [2].

Selon les recommandations françaises [3], la stratégie diagnostique en cas de suspicion de MTEV, en l'absence d'instabilité hémodynamique, repose sur un algorithme associant l'évaluation des probabilités cliniques, via un score validé tel que le score révisé de Genève ou le score de Wells [4,5] (Annexes 1 et 2), ainsi que le dosage plasmatique des D-dimères.

Seuls les patients ayant une probabilité faible ou intermédiaire nécessitent d'un dosage de D-dimères (Annexes 1 et 2). Une valeur seuil de 500 µg/L ou un seuil fixé à  $\text{âge} \times 10 \text{ µg/L}$  à partir de 50 ans [6] permettent d'exclure avec certitude le diagnostic de MTEV. A l'inverse, un examen d'imagerie sera nécessaire afin de poser ou non le diagnostic. (Recommandation de grade IIA) [7].

Dans la population générale suspecte de MTEV, il est admis qu'un seuil sous les 500 µg/L ou un seuil adapté à l'âge pour les patients de plus de 50 ans permettent d'écarter avec certitude le diagnostic de MTEV chez 30% des patients avec une probabilité clinique faible ou intermédiaire [8].

L'examen d'imagerie de référence afin de confirmer le diagnostic d'EP est l'angioscanner thoracique, mais la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion est une alternative validée en cas d'insuffisance rénale ou d'allergie aux produits de contraste iodés.

Par ailleurs, la réalisation de ces examens est coûteuse et expose le patient à plusieurs risques. Le premier d'entre eux est le sur ou le sous-diagnostic lié à la sensibilité et à la spécificité imparfaites de ces examens entraînant un traitement anticoagulant inutile ou au contraire un manque de traitement. Le second risque correspond aux risques inhérents à ces examens, c'est-à-dire à l'exposition aux rayons X ainsi qu'à des produits de contraste pouvant provoquer des réactions d'anaphylaxie ou aggraver une insuffisance rénale sous-jacente [9,10].

L'activation de la coagulation et la génération de fibrine conduisent à l'activation de la fibrinolyse dont les D-dimères sont le produit final [11]. Leur dosage a une sensibilité élevée et a par conséquent une VPN élevée permettant d'exclure le diagnostic de MTEV avec un intervalle de confiance satisfaisant [8,12].

Mais, ce dosage étant également peu spécifique [8,12], celui-ci peut être augmenté dans un certain nombre de situations physiologiques ou pathologiques telles que la grossesse, les cancers, l'inflammation chronique, les infections et l'insuffisance rénale.

Cette augmentation est liée à une dégradation accrue de la fibrine en lien avec la triade de Virchow (lésion endothéliale, anomalie du flux sanguin ainsi qu'un état d'hypercoagulabilité) [13–15].

Un seuil ajusté à l'âge (âge en années x 10) µg/L, a donc été mis en place devant la perte de VPP chez les patients âgés dans l'étude ADJUST-PE. Celle-ci passant de 52% pour les patients de 40 ans ou moins à 5% chez les patients de plus de 80 ans [16].

Ce nouveau seuil permet d'augmenter le nombre de patients de plus de 50 ans ayant une probabilité clinique faible ou intermédiaire d'EP chez lesquels le diagnostic est exclu sans réalisation d'un angioscanner ou d'une scintigraphie pulmonaire de 6,4% à 30% [6].

La maladie rénale pouvant conduire à une insuffisance rénale touche 5 à 10 % de la population française [17] ; cette prévalence augmente avec l'âge, notamment chez les patients de plus de 70 ans [18]. Cette population étant de plus en plus prédominante dans nos SAU, nous devons donc repenser nos stratégies et prises en charge diagnostiques.

L'insuffisance rénale est associée à une augmentation du taux de D-dimères, sans que les mécanismes en soient totalement élucidés. Les principales hypothèses concernant cette augmentation seraient en lien avec un état pro-thrombotique et inflammatoire chronique mais aussi avec une altération du tissu endothélial par anomalie de relargage de tPA [19]. Ces modifications pathologiques augmenteraient de façon significative les taux plasmatiques de prothrombine, de fibrinogène, des

facteurs de coagulation VII et VIII, des complexes plasmine-antiplasmine et des D-dimères, ainsi que de la protéine C-réactive (CRP) et de l'Interleukine-6 (IL-6) [20].

De plus, les patients insuffisants rénaux sont fragiles et à risque de complication notamment avec une acutisation de l'insuffisance rénale suite à l'exposition aux produits de contraste iodés utilisés lors des angioscanners thoraciques.

L'utilisation du dosage des D-dimères semble limitée chez les patients insuffisants rénaux, où il a été montré que le nombre de patients à tester afin d'obtenir un résultat négatif passe de 2,9 dans la population générale à 9 en cas d'insuffisance rénale [13].

Différentes études ont été réalisées soulignant la diminution de la spécificité des D-dimères dans cette population particulière avec un taux de D-dimères corrélé au degré d'insuffisance rénale [13,22,23].

Depuis 2017, deux études [24,25] semblent montrer qu'un seuil de D-dimères ajusté au DFG pourrait exclure le diagnostic de MTEV quel que soit le degré et la nature de l'insuffisance rénale.

Dans un travail de recherche antérieur, notre équipe a mis en évidence que le taux de D-dimères était plus élevé en cas d'insuffisance rénale indépendamment de la présence ou non d'EP, dans cette catégorie de population, confirmant une nouvelle fois la corrélation entre D-dimères et DFG, et permettant de déterminer un seuil ajusté. [26,27].

A notre connaissance, aucune recommandation ne donne d'indications sur le seuil diagnostique des D-dimères chez les patients insuffisants rénaux.

L'objectif principal de cette étude était donc d'étudier les performances et l'utilité clinique des D-dimères chez les insuffisants rénaux afin d'éliminer une MTEV.

L'objectif secondaire était d'appliquer le seuil de 1135 µg/L déterminé par le Dr Wagon en 2017-2018 [26] afin d'évaluer sa pertinence sur une population similaire lors des années 2019 et 2020.

## 2 Matériel et méthodes

### a. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique au sein du SAU du Centre Hospitalier de Béthune-Beuvry (40.000 entrées/an) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2020.

### b. Patients et données

Le recueil de données est obtenu via une extraction de la base de données du Centre Hospitalier, depuis le logiciel Crossway®, il a ensuite été pseudonymisé et traité à l'aide d'un tableur Excel® (Microsoft Office Excel 2019®).

L'ensemble des patients non dialysés de plus de 18 ans, admis au sein du SAU de Béthune-Beuvry (code UF 1351 et 1352) ayant bénéficié d'un dosage de D-dimères ainsi que d'un dosage de créatininémie avec un DFG inférieur ou égal à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selon CKD-épi [28] dans le cadre d'une MTEV ont été inclus.

Les critères d'exclusion étaient :

- Une instabilité hémodynamique (PAS < 90 mmHg)
- Le manque de données et notamment l'absence de dosage de créatininémie ou de D-dimères
- Une probabilité clinique forte selon le score de Genève révisé [3]
- Un manque de données concernant les résultats d'examens complémentaires nécessaires au diagnostic de certitude
- Un traitement par préalable par NACO

Concernant les patients ayant effectué plusieurs entrées et validant les critères d'inclusion, l'ensemble de leurs données ont été prises en compte dans l'analyse statistique.

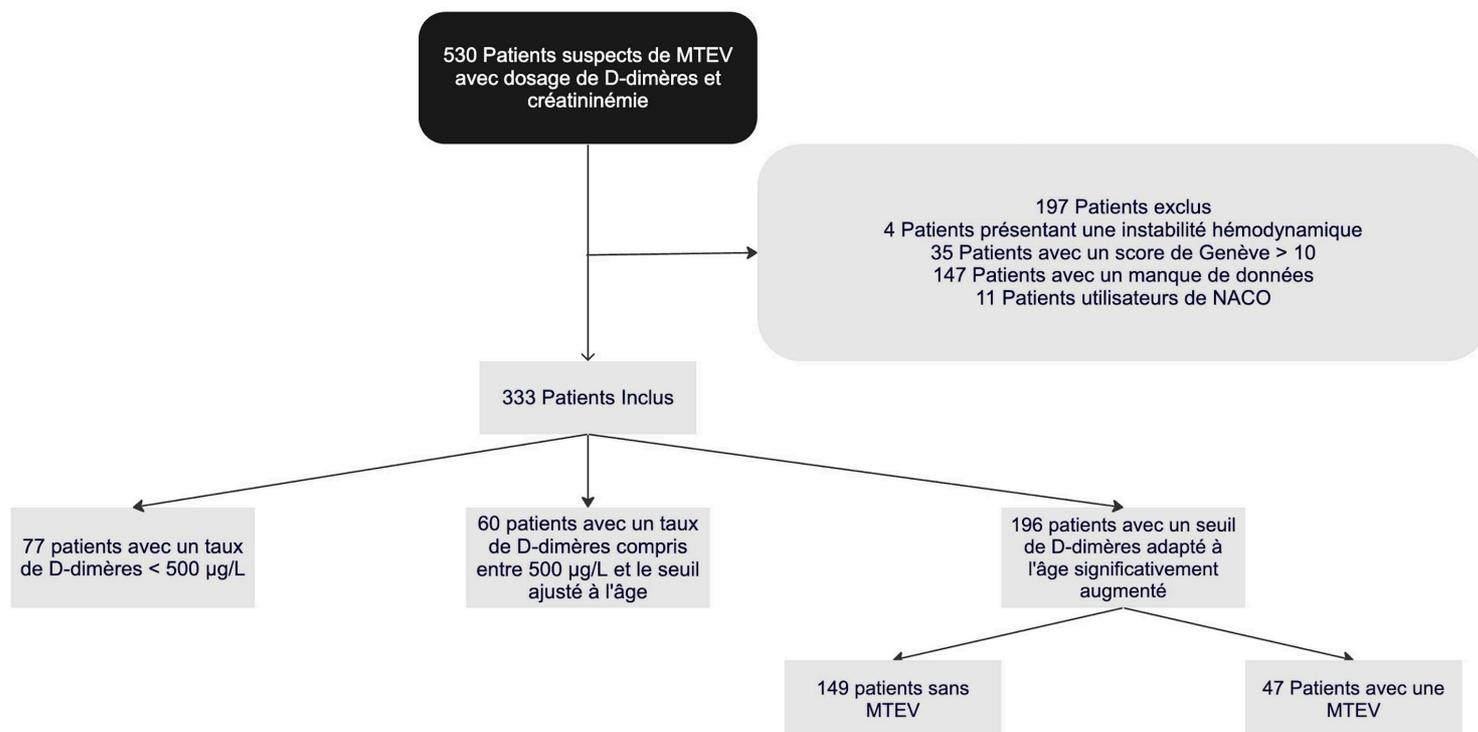


Figure 1 Flow chart

Parmi les différentes données présentes dans le dossier médical, ont été retenues :

- Les données anthropométriques (âge, sexe)
- Le motif initial de consultation (douleur thoracique, dyspnée, malaise avec ou sans perte de connaissance initiale, hémoptysie, signes de TVP, suspicion ou SARS COV2 avéré, autre)
- Les antécédents médico-chirurgicaux (pathologies cardio-vasculaires, insuffisance rénale, respiratoire ou hépatocellulaire, troubles du rythme, maladie inflammatoire chronique, néoplasie active, grossesse, antécédent de MTEV, alitement prolongé, fracture ou chirurgie datant de moins d'un mois)

- La prise de paramètres hémodynamiques à l'arrivée des urgences (fréquence cardiaque, tension artérielle, fréquence respiratoire, oxygénothérapie si nécessaire ainsi que la saturation en oxygène).

Avec les différentes données obtenues à partir du dossier médical, nous avons calculé la probabilité pré-test avec le score de Genève révisé [4,5].

Les valeurs du taux de D-dimères et de créatininémie ont été extraites via la plateforme Cyberlab®. Le dosage des D-dimères a été réalisé à l'aide d'une méthode immunoturbidimétrique (*STA-liatestR*, *D-DI plus*, *Stago*) et la créatininémie à l'aide d'une méthode enzymatique, (*Dimension vistaR*, *Siemens*, *traçable IDMS*).

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

Nous avons ensuite récupéré les différents comptes-rendus d'examens complémentaires réalisés à la recherche d'une MTEV (angioscanner thoracique, scintigraphie de ventilation/perfusion ou EDVMI).

### **c. Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel EasyMedStats®.

Les variables descriptives qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs (n=) et leur fréquence (%), les variables descriptives quantitatives sont quant à elles exprimées sous forme de moyennes et écarts-types (DS) ou de médianes et intervalles inter-quartiles (IQR) selon leur distribution normale ou non.

Nous avons utilisé le coefficient de Spearman afin d'évaluer la corrélation entre le dosage des D-dimères et la clairance de la créatinine selon CKD-épi. Nous avons

choisi d'utiliser ce test non paramétrique car certaines données extrêmes n'étaient pas rendues par le laboratoire, nous avons donc rendu arbitrairement ces données avec les valeurs minimales et maximales procurées par notre laboratoire.

La performance diagnostique des D-dimères pour le diagnostic positif d'une MTEV était exprimée par la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) ainsi que l'aire sous la courbe (AUC).

Le seuil J de Youden a également été utilisé afin de déterminer le seuil de D-dimère optimal pour les patients insuffisants rénaux dans notre population.

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

#### **d. Cadre réglementaire**

Notre étude ayant une finalité de recherche dans le domaine de la santé, conduite exclusivement à partir d'exploitation de données collectées rétrospectivement, elle ne nécessitait pas d'avis auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP).

D'après la Loi Informatique et Libertés (n°78-17) [29], il n'a également pas été nécessaire de faire une demande auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Il n'existe pas de lien d'intérêt concernant l'industrie pharmaceutique et le rédacteur de cette thèse.

## 3 Résultats

### a. Caractéristiques de la population

530 patients suspects de MTEV admis au sein du SAU de Béthune ont bénéficié d'un dosage des D-dimères associé à un DFG inférieur ou égal à 60 mL/min/m<sup>2</sup>.

333 patients ont été inclus dans notre étude avec une prévalence de MTEV de 14% (n=47). Figure 1 Flow chart

L'âge moyen de la population était de 77 ± 12 ans avec 41,4% d'hommes.

Les motifs de consultation étaient dominés par la dyspnée (45,05%) et la douleur thoracique (26,43%). A noter qu'une suspicion de COVID était présente pour 30 patients (9,01%) et qu'une PCR SARS COV2 était positive pour 11 patients (3,3%) avec un total de 46 patients (13,8%) testés. Parmi les patients ayant une PCR positive, 1 seul était atteint de MTEV, soit 0,3% de la population de notre étude.

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées par le Tableau 1.

Les taux médians de créatininémie et de D-dimères étaient respectivement de 13.52 mg/L (IQR 11.0 - 15.0) et de 2390 µg/L (IQR 520 - 2230).

Dans notre cohorte, 47 patients (14,1%) présentaient une MTEV, 26 patients (7,8%) présentaient une insuffisance rénale sévère ou terminale avec un DFG selon CKD-épi <30 mL/min/m<sup>2</sup>.

Une faible corrélation négative a été trouvée entre le dosage des D-dimères et la clairance de la créatininémie selon CKD-épi ( $\rho=-0.058$ ;  $r^2=0.015$ ;  $p=0.29$ ).

**Tableau 1 Caractéristiques des patients ayant eu un dosage de D-dimères et de créatininémie**

	Taux de D-dimères < 500 µg/L (n=77)	Taux de D-dimères compris entre 500 µg/L et le seuil adapté à l'âge (n=60)	Taux de D-dimères supérieur au seuil adapté à l'âge (n=196)	p-values
Âge, moyenne +/- SD (années)	71.6 ± 12.43	81,38 (± 8.98)	77.06 (± 11.59)	<b>&lt;0.001</b>
Hommes, N (%)	32 (41,56)	22 (36,67)	84 (42,86)	0,696
<b>Examen</b>				
Angioscanner, N (%)	5 (6,49)	2 (3,33)	151 (77,04)	0.609
Scintigraphie ventilation/perfusion, N (%)	0	0	19 (9,69)	
EDVMI, N (%)	0	1 (1,67)	9 (4,59)	
Scintigraphie ventilation/perfusion + EDVMI, N (%)	0	0	6 (3,06)	
Angioscanner + EDVMI, N (%)	0	0	11 (5,61)	
<b>Motif de consultation</b>				
Douleur thoracique, N (%)	32 (41,566)	22 (36,67)	34 (17,35)	<b>&lt;0.001</b>
Dyspnée, N (%)	22 (28,57)	23 (38,33)	105 (53,57)	<b>&lt;0.001</b>
Hémoptysie, N (%)	4 (5,19)	2 (1,02)	2 (3,33)	0.059
Malaise sans perte de connaissance, N (%)	8 (10,39)	8 (13,33)	9 (4,59)	<b>0.044</b>
Malaise avec perte de connaissance, N (%)	2 (2,6)	2 (3,33)	20 (10,2)	<b>0,04</b>
Signe clinique de TVP, N (%)	1 (1,3)	2 (3,33)	14 (7,14)	0.119
Suspicion SARS-COV2, N (%)	8 (10,39)	4 (6,67)	18 (9,23)	0.744
Autre, N (%)	13 (16,88)	6 (10)	30 (15,31)	0.495
<b>Antécédents</b>				
Antécédents cardio-vasculaires, N (%)	65 (84,32)	53 (88,33)	149 (76,02)	0.064
Arythmie, N (%)	17 (22,08)	16 (26,67)	27 (13,78)	<b>0,043</b>
Insuffisance respiratoire, N (%)	12 (15,58)	10 (16,67)	36 (18,37)	0,849
Insuffisance hépatocellulaire, N (%)	4 (5,19)	1 (1,67)	5 (2,55)	0,442
Maladie inflammatoire chronique, N (%)	3 (3,9)	5 (8,33)	9 (4,59)	0,48
Insuffisance rénale chronique, N (%)	19 (24,68)	6 (10)	20 (10,2)	<b>0,005</b>
Trouble de l'hémostase, N (%)	2 (2,6)	2 (3,33)	1 (0,51)	0,114
Néoplasie, N (%)	19 (24,68)	11 (18,33)	37 (18,88)	0,522

Maladie thrombo-embolique veineuse, N (%)	11 (14,29)	4 (6,67)	19 (9,69)	0,321
Immobilisation ou fracture de moins de 3 mois, N (%)	0	2 (3,33)	6 (3,06)	0,283
Probabilité clinique selon le score de Genève révisé				
Faible, N (%)	33 (42,86)	22 (36,67)	48 (24,49)	<b>0,028</b>
Intermédiaire, N (%)	44 (57,14)	38 (63,33)	36 (18,37)	
Critères biologiques				
D-dimères (µg/L) médiane (Q1-Q3)	340 (280 ; 410)	620 (560; 720)	1990 (1270 ; 3440)	<b>&lt;0.001</b>
Créatininémie (mg/mL) médiane (Q1-Q3)	12 (11 ; 15)	12 (10 ; 15)	13 (11 ; 15)	0,707
Clairance de la créatinine selon CKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) médiane (Q1-Q3)	46,38 (41,09 ; 55,75)	49,0 (39,89 ; 54,04)	48,32 (40,34 ; 54,61)	0,47
PCR SARS COV2 +, N (%)	2 (2,6)	1 (1,67)	8 (4,08)	0.523
MTEV				
MTEV (%)	0	0	47 (23,98)	<b>&lt;0,001</b>

## **b. Performances diagnostiques des D-dimères pour l'EP**

Nous avons représenté le pouvoir prédictif des D-dimères par l'aire sous la courbe ROC, celle-ci était de 0,817 (IC à 95 % : [0,765 ; 0,868]) pour l'ensemble des patients.

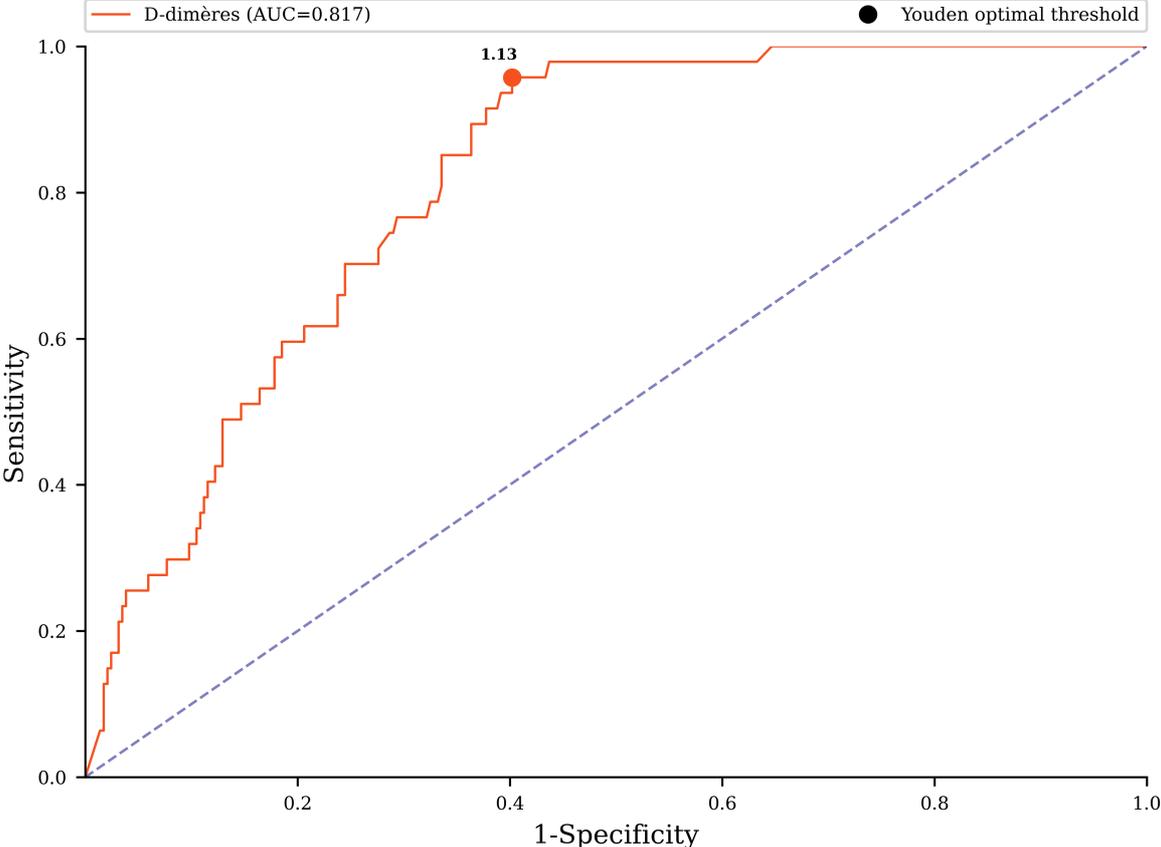
Figure 2 Courbe ROC des D-dimères

Grâce à cette courbe ROC, nous tentons de déterminer un seuil de D-dimères optimal selon l'indice J de Youden le plus performant en fonction des sensibilités et spécificités calculées. Le seuil de 1130 µg/L a donc été retenu, ce dernier nous permet d'obtenir une sensibilité de 95,7%, une spécificité de 59,8% et une VPN de 98,3%.

Ce résultat est superposable à celui obtenu lors d'une étude réalisée sur une population similaire en 2020 [26].

Le seuil de D-dimères ajusté à l'âge [6] permet d'éviter des examens à 137 (41,1%) patients suspects de MTEV tandis que le nouveau seuil que nous proposons permettrait d'éviter ces mêmes examens à 34 patients supplémentaires, soit 10,2% de notre population avec une sensibilité de 95,7%.

Figure 2 Courbe ROC des D-dimères



## 4 Discussion

Nous avons montré, par cette étude, l'utilité en pratique clinique du dosage des D-dimères chez les patients insuffisants rénaux ayant une probabilité clinique pré-test faible ou modérée. Dans cette catégorie de population, 77 patients (23%) ont vu leur dosage de D-dimères inférieur à 500 µg/L et 60 patients (18%) n'ont pas bénéficié d'examen recherchant une MTEV en se basant sur un seuil de D-dimères ajusté à l'âge (Recommandation de grade IIA) [7].

Grâce à ces résultats, nous voyons que le dosage des D-dimères est utile chez les patients insuffisants rénaux et que celui-ci, peu coûteux, permet d'éviter des examens plus onéreux mais également potentiellement irradiants.

En cas d'insuffisance rénale sévère, une scintigraphie de ventilation/perfusion peut être réalisée. Les résultats de celle-ci peuvent néanmoins être peu spécifiques et entraîner une sur-prescription de traitements anticoagulants qui peuvent provoquer de graves effets secondaires sur ces patients fragiles.

En se basant sur les résultats de la présente étude ainsi que sur ceux de différentes études réalisées précédemment [24–26], nous proposons un seuil de D-dimères à 1130 µg/L. Ce seuil permettrait d'éliminer la présence d'une MTEV sans la réalisation d'examens complémentaires avec une sensibilité et une VPN satisfaisantes (soit un risque alpha de 5%).

Pour asseoir ce seuil qui semble être applicable à la population des patients insuffisants rénaux, il faudrait idéalement réaliser une étude prospective multicentrique de grande envergure.

Cependant, lors des études précédentes, il existait une corrélation entre le dosage des D-dimères et la clairance de la créatininémie qui n'est pas statistiquement significative dans notre étude.

Notre principale hypothèse de cette absence de corrélation se portait sur le fait que nous ayons estimé les valeurs extrêmes du dosage des D-dimères qui n'étaient pas calculées par le laboratoire de biologie. Devant cette problématique, nous avons tenté de réaliser une étude paramétrique ainsi qu'une étude des patients pour lesquels les dosages n'étaient pas estimés mais les résultats obtenus étaient similaires.

Par conséquent, notre résultat semble être discordant avec la littérature présente sur le sujet.

Nous avons pris le parti de regrouper l'ensemble des patients insuffisants rénaux à l'exception des patients dialysés [30] devant le nombre restreint de patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale admis au sein du service des urgences. En effet, appliquer ce seuil à cette population restreinte nous semble difficilement réalisable en pratique quotidienne.

De plus, les patients insuffisants rénaux sévères et terminaux ne pourront bénéficier d'un angioscanner thoracique qui se trouve être le gold-standard lors de la recherche d'une embolie pulmonaire. La réalisation d'une scintigraphie ventilation/perfusion est alors indiquée. Toutefois, celle-ci étant plus difficilement accessible dans la majorité des centres, cela provoque un retard diagnostique qui engendre lui-même des risques pour le patient et notamment l'administration de traitements anticoagulants.

Une des principales limites de cette étude réside dans le fait qu'elle soit monocentrique et donc, par définition, nos résultats dépendent des caractéristiques de la population géographique de notre centre hospitalier ainsi que des moyens techniques à disposition.

Une seconde limite provient du caractère rétrospectif de l'étude qui impose par définition un biais de sélection avec des données pouvant être manquantes ou incomplètes mais aussi une difficulté à obtenir une relation de causalité fiable.

Troisièmement, un biais de sélection peut lui aussi être présent. En effet, le recueil de données présentes dans le dossier informatisé du patient peut ne pas être représentatif de l'ensemble de la population et ce en lien avec des informations manquantes ou erronées lors du recueil.

Quatrièmement, un facteur confondant a été présent lors de la 4<sup>e</sup> année de notre recueil. En effet, les patients atteints de SARS COV2 ont plus de chance de développer une MTEV que la population générale [31]. La méthode de détection par Rt-PCR n'a été mise en place au sein du centre hospitalier de Béthune que tardivement au cours de l'année 2020, un certain nombre de patients étant par conséquent atteints du SARS COV2 sans critère objectif de contamination. Devant ce manque de données, nous n'avons pu analyser de façon correcte l'impact de la pandémie sur notre étude. Par conséquent, il serait intéressant de réaliser une étude similaire dans le contexte épidémiologique actuel.

## 5 Conclusion

Les recommandations actuelles concernant le dosage des D-dimères chez les patients insuffisants rénaux ayant une probabilité clinique de MTEV faible ou modérée sont pauvres. Cette étude permet donc de confirmer l'utilisation de ce dosage pour cette population de patients.

De plus, l'adaptation de la valeur seuil des D-dimères au DFG est une approche prometteuse afin d'améliorer la stratégie diagnostique des MTEV qui s'affine au cours des années.

Une étude prospective multicentrique de grande ampleur pourrait aider à tester et à valider les valeurs seuil de D-dimères pour les patients insuffisants rénaux. Cela permettrait de réduire leur exposition aux produits de contraste mais aussi aux radiations, ce qui serait bénéfique pour cette catégorie de population fragile. Dans le contexte économique actuel, cela pourrait également entraîner une réduction potentielle des coûts et de la durée d'hospitalisation.

## Liste des tables

Tableau 1	Caractéristiques des patients ayant eu un dosage de D-dimères et de créatininémie.....	15
-----------	----------------------------------------------------------------------------------------	----

# Liste des figures

Figure 1 Flow chart .....	11
Figure 2 Courbe ROC des D-dimères .....	18

## Références

- [1] Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2016;116:967–74. <https://doi.org/10.1160/TH16-03-0205>.
- [2] SPF. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010 n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-tromboembolique-veineuse/la-maladie-veineuse-thromboembolique-patients-hospitalises-et-mortalite-en-france-en-2010> (accessed May 29, 2022).
- [3] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir* 2019;36:249–83. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003>.
- [4] Lucassen WAM. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448–60. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007>.
- [5] CERIANI E, COMBESCURE C, LE GAL G, NENDAZ M, PERNEGER T, BOUNAMEAUX H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957–70. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x>.
- [6] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA J Am Med Assoc* 2014;311:1117–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2135>.
- [7] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), n.d. <https://doi.org/doi:10.1093/eurheartj/ehz405>.
- [8] Paul D. Stein, Russell D. Hull, MBBS, MSc;, Kalpesh C. Patel, MBBS;, Ronald E. Olson, PhD;, William A. Ghali, MD, MPH;, Rollin Brant, PhD;, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism n.d. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00005>.
- [9] Konstantinides SV. Trends in incidence versus case fatality rates of pulmonary embolism: Good news or bad news? *Thromb Haemost* 2016;115:233–5. <https://doi.org/10.1160/th15-10-0832>.
- [10] Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time Trends in Pulmonary Embolism in the United States: Evidence of Overdiagnosis. *Arch Intern Med* 1960 2011;171:831–7. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.178>.
- [11] RIGHINI M, PERRIER A, DE MOERLOOSE P, BOUNAMEAUX H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;6:1059–71. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02981.x>.

- [12] Di Nisio M, 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;5:296–304. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x>.
- [13] Robert-Ebadi H, Bertolotti L, Combescure C, Le Gal G, Bounameaux H, Righini M. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:614–20. <https://doi.org/10.1160/TH13-12-1024>.
- [14] Favaloro E, Franchini M, Lippi G. Aging Hemostasis: Changes to Laboratory Markers of Hemostasis As We Age—A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:621–33. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384631>.
- [15] Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357–61. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00493-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00493-9).
- [16] RIGHINI M, NENDAZ M, LE GAL G, BOUNAMEAUX H, PERRIER A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007;5:1869–77. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02667.x>.
- [17] Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé. Inserm n.d. <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/> (accessed June 1, 2022).
- [18] Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PWF, Barrett BJ, Parfrey PS, et al. Prevalence and Correlates of Elevated Serum Creatinine Levels: The Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1785–90. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.15.1785>.
- [19] Hrafnkelsdóttir T, Ottosson P, Gudnason T, Samuelsson O, Jern S. Impaired Endothelial Release of Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients With Chronic Kidney Disease and Hypertension. *Hypertension* 2004;44:300–4. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000137380.91476.fb>.
- [20] Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87–92. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000042700.48769.59>.
- [21] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050–65. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c>.
- [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* 2014;127:343–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.003>.
- [23] 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* 2009;122:1050–3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.03.032>.
- [24] Schefold JC, Gerber JL, Angehrn MC, Müller M, Messmer AS, Leichtle AB, et al. Renal Function—Adjusted D-Dimer Levels in Critically Ill Patients With Suspected Thromboembolism. *Crit Care Med* 2020;48:e270–6. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004204>.
- [25] 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* 2016;43:470–1. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4646-3>.

[26] Wagon A. Performance des D-Dimères en cas d'altération de la fonction rénale, chez les patients admis au SAU pour suspicion d'embolie pulmonaire. 2020.

[27] Université de Lille, Wagon Audrey, Dubart Alain-Éric. Performance des D-Dimères en cas d'altération de la fonction rénale chez les patients admis au SAU pour suspicion d'embolie pulmonaire. </span>, 2019.

[28] Meeusen JW, Kasozi RN, Larson TS, Lieske JC. Clinical Impact of the Refit CKD-EPI 2021 Creatinine-Based eGFR Equation. *Clin Chem* 2022;68:534–9. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab282>.

[29] Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. n.d.

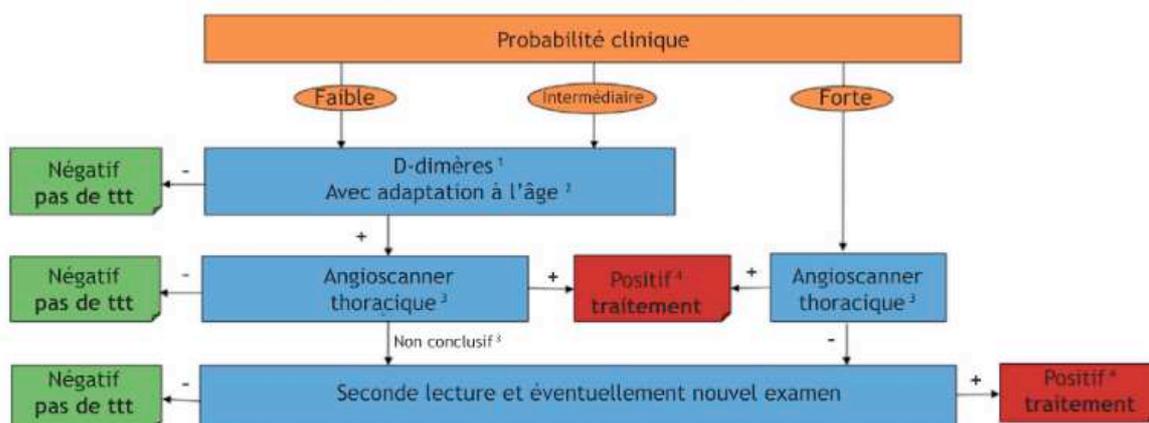
[30] Amar MA, Alioubane M, Houem I, Rhou H, Ouzeddoune N, Bayahia R, et al. Dosage des D-dimères chez les hémodialysés chroniques. *Néphrologie Thérapeutique* 2016;12:314–314. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.07.066>.

[31] A review of pathophysiological mechanism, diagnosis, and treatment of thrombosis risk associated with COVID-19 infection. *IJC Heart Vasc* 2022;41:101068. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101068>.

# Annexes

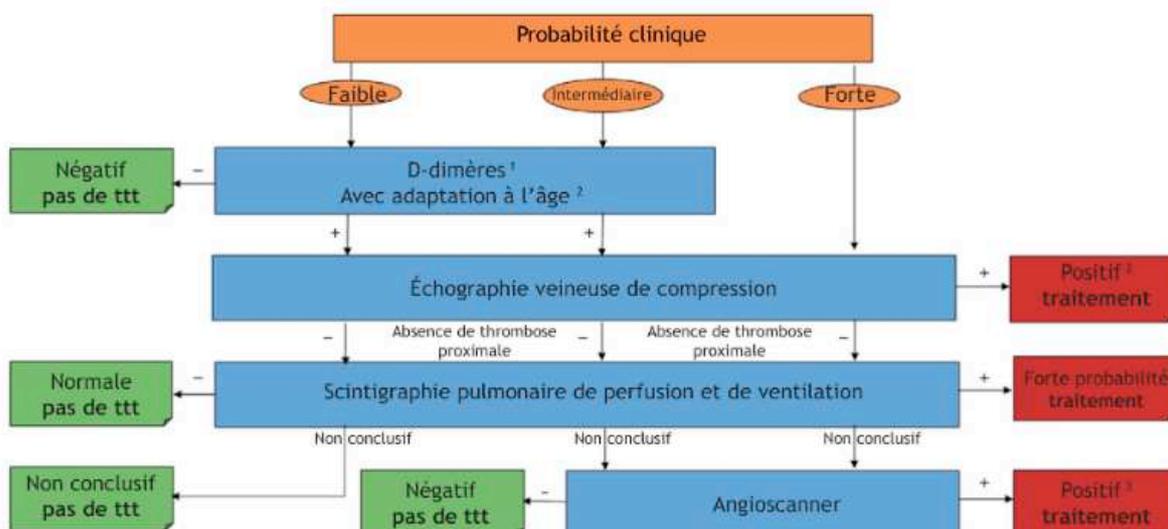
## I. Annexe 1 Algorithme de prise en charge de l'EP [3]

### A. Angioscanner thoracique



1. Avec une technique ELFA ou turbidimétrique et si le patient n'est pas anticoagulé à dose curative depuis plus de 24 heures. Si une autre technique est utilisée, le test D-dimères est applicable qu'en cas de probabilité clinique faible et sans adaptation à l'âge
2. Adaptation à l'âge : test considéré négatif (-) si résultat < âge x10 µg/L après 50 ans
3. Si qualité ne permettant pas une analyse jusqu'au niveau sous-segmentaire (résultat non conclusif) : faire une seconde lecture et éventuellement un nouvel examen (échographie de compression proximale, deuxième angioscanner, scintigraphie...).
4. L'angioscanner est considéré positif s'il montre un ou plusieurs embolies au niveau segmentaire ou supra. En cas d'embolie(s) uniquement sous-segmentaire(s), une seconde lecture et une prise en charge spécifique est nécessaire (cf. Chapitre spécifique)
5. Si la probabilité clinique est forte, que l'angioscanner est non conclusif ou négatif et ne peut pas en évidence une autre pathologie expliquant les symptômes : faire une seconde lecture et éventuellement, un nouvel examen diagnostique (échographie de compression proximale, scintigraphie...)

### B. Scintigraphie pulmonaire



1. Avec une technique ELFA ou turbidimétrique et si le patient n'est pas anticoagulé. Si une autre technique est utilisée, le test D-dimères est applicable qu'en cas de probabilité clinique faible et sans adaptation à l'âge.
2. Adaptation à l'âge : test considéré négatif si résultat < âge x10 µg/L après 50 ans
3. L'échographie est considérée positive si elle met en évidence un thrombus proximal (tronc tibio-fibulaire ou supra)
4. En cas de faible probabilité clinique et de scintigraphie pulmonaire non conclusive (probabilité faible ou intermédiaire selon PLOPED), considérer le diagnostic comme exclu. En faible probabilité clinique et de scintigraphie de haute probabilité, envisager la réalisation d'un examen de confirmation

## II. Annexe 2 Scores de probabilité [3]

### A. Score de Wells

	Version originale	Version simplifiée
Signes et symptômes de TVP (gonflement et douleur)	+3,0	+1
Diagnostic différentiel moins probable que l'EP	+3,0	+1
Fréquence cardiaque > 100/min	+1,5	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG < 4 semaines	+1,5	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+1,5	+1
Hémoptysie	+1,0	+1
Cancer actif (traitement en cours, < 6 mois ou palliatif)	+1,0	+1

Version originale (3 catégories) : < 2 : PC faible ; 2–6 : PC modérée ; > 6 : PC élevée. Version originale (2 catégories) : 0–4 : EP improbable ; ≥ 5 : EP probable. Version simplifiée (2 catégories) : 0–1 : EP improbable ; ≥ 2 : EP probable.

### B. Score révisé de Genève

	Version originale	Version simplifiée
Âge > 65 ans	+1	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+3	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG < 4 semaines	+2	+1
Cancer actif (traitement en cours, palliatif ou rémission < 1 an)	+2	+1
Douleur de jambe unilatérale	+3	+1
Hémoptysie	+2	+1
Fréquence cardiaque entre 75 et 94/min	+3	+1
Fréquence cardiaque ≥ 95/min	+5	+2
Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe	+4	+1

Version originale (3 catégories) : 0–3 : PC faible ; 4–10 : PC modérée ; ≥ 11 : PC élevée. Version originale (2 catégories) : 0–5 : EP improbable ; ≥ 6 : EP probable. Version simplifiée (3 catégories) : 0–1 : PC faible ; 2–4 : PC modérée ; ≥ 5 : PC élevée. Version simplifiée (2 catégories) : 0–2 : EP improbable ; ≥ 3 : EP probable.

**AUTEUR : Nom :** GAVILLON **Prénom :** Amaury

**Date de Soutenance :** 14/09/2023

**Titre de la Thèse :** Utilité du dosage des D-dimères chez les patients insuffisants rénaux admis aux urgences.

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Médecine d'Urgence

**DES + FST ou option :** Médecine d'Urgence

**Mots-clés :** D-dimères ; insuffisance rénale

### **Résumé :**

**Contexte :** La suspicion de MTEV est un motif fréquent au sein des services d'urgence en France et l'utilisation des D-dimères chez les patients insuffisants rénaux est peu codifiée. Leur utilisation avec un seuil approprié permettrait d'éviter des examens coûteux et dangereux mais aussi des traitements à risque pour les patients.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'utilité clinique des D-dimères chez les patients insuffisants rénaux.

**Matériel et Méthodes :** Étude observationnelle, rétrospective et monocentrique (CH de Béthune-Beuvry) menée entre janvier 2017 et décembre 2020. Les patients âgés de plus de 18 ans non dialysés ayant eu un dosage de créatininémie et de D-dimères ont été inclus. Les critères d'exclusion comportaient l'instabilité hémodynamique, un score de Genève élevé, un manque de données et l'utilisation de NACO.

Nous avons ensuite réalisé une courbe ROC afin de déterminer un seuil de D-dimères adapté aux patients insuffisants rénaux. Nous avons également réalisé une corrélation entre le dosage des D-dimères et la clairance de la créatininémie selon CKD-epi.

**Résultats :** Au total, 333 patients ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen de la population était de 77 ans avec 41,4% d'hommes. Dans la cohorte, 47 patients (14,1%) étaient porteurs d'une MTEV et 26 (7,8%) patients étaient atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale.

Une faible corrélation négative non statistiquement significative a été observée entre le dosage de D-dimères et la clairance de la créatinine selon CKD-épi.

L'AUC était à 0,817 pour l'ensemble des patients. En y appliquant l'indice J de Youden, un seuil de 1,13 µg/mL a été retenu.

**Conclusion :** Une utilité clinique du dosage des d-dimères chez les patients insuffisants rénaux modérés ressort de cette étude évitant la réalisation d'examens complémentaires à 137 (41%) patients sur 333.

Nous proposons également un seuil de D-dimères à 1,13 µg/mL pour les patients insuffisants rénaux.

La corrélation entre les D-dimères et la clairance de la créatinine n'était pas statistiquement significative dans notre étude.

Les limites de cette étude incluent son caractère monocentrique, rétrospectif et la présence de données manquantes mais aussi de facteurs confondants tels que le COVID-19.

Il serait souhaitable de réaliser une étude prospective multicentrique afin d'approfondir nos résultats.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric Wiel

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Gilles Lemesle  
Monsieur le Docteur Alain-Eric Dubart

**Directeur :** Madame le Docteur Audrey Wagon