

Intérêt du test D-dimères lors d'une suspicion de TVP

Wells P, Anderson D, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis: randomised controlled trial. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.

Analyse: M. Lemiengre, L. Vanhee



RÉSUMÉ

Question clinique

Est-ce qu'un test D-dimères négatif, chez un patient ambulant présentant une suspicion clinique de thrombose veineuse profonde (TVP), peut exclure une TVP de façon exacte et sûre et réduire le recours à l'échographie avec compression?

Contexte

Un diagnostic exact de thrombose veineuse profonde (TVP) réduit les complications thrombo-emboliques et évite l'exposition de patients non malades aux risques d'un traitement anticoagulant. Plusieurs études ont montré que la valeur prédictive d'un test D-dimères négatif est élevée et que c'est un marqueur sensible mais non spécifique de TVP. La valeur et la sécurité d'un test D-dimères négatif pour permettre d'exclure une TVP n'avaient pas encore été examinées dans une étude randomisée.

Population étudiée

Les 1 285 patients ambulants avec suspicion de thrombose veineuse profonde ont été recrutés dans cinq centres académiques canadiens. Les patients chez qui une embolie pulmonaire est suspectée, ceux qui ont une espérance de vie limitée ou les patients déjà traités par anticoagulants oraux ou par héparine ont été exclus. Finalement, 1 096 patients ont été inclus, d'un âge moyen de 58,5 ans et avec une proportion de femmes de 58%; 18% présentent des antécédents de TVP, 9% un cancer et 14% ont subi une chirurgie ou sont immobilisés.

Protocole d'étude

Avant de procéder à la randomisation, les patients ont été répartis en fonction d'une liste clinique de scores (*voir tableau*) en un sous-groupe de TVP peu probable (risque a priori faible = score <2; n=601) et un sous-groupe de TVP probable (risque a priori élevé = score ≥2; n=495). Tous les patients, avec risque a priori faible comme à risque élevé, ont été ensuite randomisés dans un groupe

contrôle qui a subi uniquement une échographie avec compression (530 patients au total) et un groupe qui a subi d'abord un test D-dimères (566 patients au total).

Patients avec risque a priori faible

Un test D-dimères est exécuté chez 317 des 601 patients présentant un risque a priori bas. Un test négatif exclut d'emblée une TVP (218 patients). Un test positif est suivi d'une échographie avec compression et la TVP est exclue si ce test s'avère négatif (85 patients). Les patients du groupe contrôle (n=284) subissent tous une échographie avec compression.

Patients avec risque a priori élevé

Chez 249 des 465 patients présentant un risque a priori élevé, un test D-dimères est exécuté en même temps que l'échographie avec compression. Pour un test D-dimères positif et une échographie avec compression positive, le diagnostic de TVP est confirmé (68 patients). Pour une échographie négative et un test D-dimères négatif, une TVP est exclue (81 patients). Pour une échographie négative avec un test D-dimères positif, l'échographie est répétée une semaine plus tard (100 patients). Les patients du groupe contrôle (n=246) ont tous subi une échographie avec compression.

Les patients présentant une TVP reçoivent un traitement anticoagulant conventionnel.

Les patients chez qui une TVP a été exclue ont été invités à prévenir le centre d'études de la survenue d'éventuels symptômes. Un suivi de trois mois est assuré dans le cadre de l'étude.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire endéans les trois mois qui suivent l'exclusion d'une thrombose veineuse profonde.

Tableau: Liste de score clinique pour l'évaluation du risque a priori de TVP¹.

Données de l'anamnèse ou de l'examen clinique	Score
Malignité	1
Immobilisation au lit	1
Alitement récent ou opération importante endéans les 12 semaines	1
Douleur localisée sur le trajet du système veineux profond	1
Jambe gonflée	1
Gonflement du mollet (différence dr-g > 3cm, mesurée 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
Œdème qui prend le godet	1
Circulation veineuse collatérale	1
Antécédents de TVP	1
Un diagnostic alternatif est aussi probable	- 2
TVP probable (risque a priori élevé)	≥ 2
TVP improbable (risque a priori bas)	< 2

Résultats

La prévalence de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire de la population générale est de 15,7%: 16% dans le groupe contrôle versus 15,5% dans le groupe D-dimères et 27,9% (IC à 95% de 23,9 à 31,8) dans le groupe avec risque a priori élevé versus 5,5% (IC à 95% de 3,8 à 7,6%) dans le groupe avec risque a priori faible. Huit thrombo-embolies veineuses sont survenues parmi les 920 patients chez qui une TVP a été initialement exclue (6/443 patients du groupe contrôle = 1,4%; IC à 95% de 0,5 à 2,9 et 2/477 patients dans le groupe D-dimères = 0,4%; IC à 95% de 0,05 à 1,5). Pas de différence statistiquement significative entre les deux stratégies diagnostiques ($p=0,16$). La **valeur prédictive négative** du test D-dimères pour la population générale est de 96,1% (IC à 95% de 93,3% à 98%), pour le groupe à risque a priori faible de 99,1% (IC à 95% de 96,7 à 99,9) et dans le groupe à risque a priori élevé 89% (IC à 95% de 80,7 à 94,6). Le nombre d'échographies a diminué d'une

moyenne de 1,46 examens par patient dans le groupe contrôle à une moyenne de 0,78 examen par patient du groupe test ($p=0,008$).

Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent que chez des patients présentant une suspicion clinique de thrombose veineuse profonde avec risque a priori faible et un test D-dimères négatif, une TVP peut être exclue. Une échographie avec compression n'est pas indispensable chez de tels patients, sans prendre de risque.

Financement

Heart and Stroke Foundation of Ontario et Heart and Stroke Foundation of Nova Scotia (Canada).

Conflits d'intérêt

Le premier auteur a perçu des honoraires d'Agen Biomedical.

DISCUSSION

Etude robuste

La thrombose veineuse reste un défi diagnostique. Peu de bonnes données épidémiologiques sont disponibles concernant cette affection. Une étude prospective scandinave mentionne une incidence annuelle de 1,6 à 1,8 pour 1 000 personnes². Wells rapporte une **incidence cumulative** sur toute la vie de 2 à 5%.

Ce qui est intéressant dans cette étude, c'est qu'il ne s'agit pas d'une étude observationnelle classique qui détermine la valeur d'un test diagnostique (nouveau test versus test de référence), mais qu'il s'agit d'une étude clinique comparant deux procédures diagnostiques entre elles. C'est une étude randomisée, contrôlée, de grande qualité. Le secret d'attribution est correctement mené, seuls les patients ayant souscrit avec consentement éclairé ont été inclus et le caractère aveugle est respecté par les personnes responsables de l'échographie avec compression, les techniciens qui ont exécuté les tests D-dimères et les médecins qui ont noté les résultats. Toutes les procédures diagnostiques sont décrites avec détails. Seuls 1% des patients inclus (quatre dans le groupe test et dix dans le groupe contrôle) sont perdus de vue durant les trois mois de la durée de l'étude. La taille de la population d'étude a été calculée (avec une puissance de 80%) en fonction d'un accroissement de < 0,8% de tous les incidents thrombo-emboliques dans le groupe D-dimères. Comme aucune augmentation du nombre d'incidents thrombo-emboliques n'a été notée dans le groupe expérimental, bien au contraire, la conclusion d'une équivalence des deux stratégies diagnostiques en termes de sécurité peut être tirée.

Signification pour la pratique

Cette étude concerne des patients ambulants. Sont-ils comparables aux patients que rencontre le médecin généraliste? Le "Transitproject" néerlandais a montré que, parmi les patients qui se présentent avec la plainte "oedème malléolaire", 5% présenteront finalement une TVP³. La valeur prédictive négative du test D-dimères est certai-

nement correcte pour ce groupe. Nous savons cependant que cette valeur va diminuer si le risque a priori augmente. En appliquant cette valeur aux deux groupes de cette étude, nous obtenons une valeur prédictive négative de 94% pour le groupe avec risque a priori élevé (de 28%) et 99% pour le groupe avec risque a priori faible (de 5%).

Quelle est l'importance de cette étude pour la pratique clinique? Les interventions diagnostiques ont pour but de rendre un diagnostic précis plus ou moins probable jusqu'à atteindre un seuil permettant soit d'exclure la maladie suspectée, soit d'entreprendre une action thérapeutique précise.

Un bon argument probant est un test très **spécifique** qui est positif, un bon argument excluant est un test très **sensible** qui est négatif. L'échographie avec compression constituait une heureuse avancée pour la mise en évidence ou pour l'exclusion d'une TVP. C'est même devenu un test modèle avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 99% (**force probatoire** de 98, **force excluante** de 49). L'inconvénient du test est néanmoins qu'il exige du personnel formé, est coûteux en temps et que le patient doit être orienté vers un centre diagnostique. Quelle est la contribution actuelle des tests D-dimères dans le diagnostic de TVP? Une prise de sang reste techniquement simple, mais la qualité des tests D-dimères ne peut se mesurer à celle de l'échographie avec compression. La force probatoire est de 3,5 (faible) et la force excluante de 6,1 (bonne). En raison de la faible force probatoire, ce test ne permet pas une discrimination suffisante entre les vrais positifs et les **faux positifs** avec, comme conséquence, un surtraitement. La force excluante est cependant suffisante pour garder le nombre de **faux négatifs** dans des limites suffisamment basses lorsque le risque a priori est faible. Cette force excluante est néanmoins insuffisante si le risque a priori est élevé, parce que le nombre de patients non traités sur base de ce test négatif resterait trop élevé pour être acceptable^{4,5}.

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



Cette étude démontre que lorsqu'une thrombose veineuse profonde est suspectée chez un patient avec risque a priori faible de TVP (5%), sur base d'un score clinique, un test D-dimères négatif représente un bon argument excluant. Chez les patients avec un risque a priori élevé (>15%) une échographie avec compression des membres inférieurs est indiquée en première instance. Chez ces derniers patients, une thrombose veineuse peut être exclue lorsque les deux tests, D-dimères et échographie avec compression, restent négatifs.

La rédaction

Références: voir site web.

Quelle est la meilleure stratégie diagnostique pour exclure une embolie pulmonaire?

Kruip M, Leclercq M, van der Heul C et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.

Analyse: P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est la meilleure stratégie pour le diagnostic ou l'exclusion d'une embolie pulmonaire?

Contexte

Si l'incidence d'une embolie pulmonaire est faible dans la patientèle du médecin généraliste (0,5 pour 1 000 patients sur un an¹), cette pathologie représente une mortalité élevée (26%) et une morbidité également importante (26% d'embols récurrents) sans traitement anticoagulant. Le diagnostic d'embolie pulmonaire ne peut reposer sur des données cliniques seules, celles-ci étant non spécifiques. L'angiographie pulmonaire est toujours considérée comme la méthode de référence (gold standard). Sa faisabilité est cependant faible et son coût élevé. Dès lors, différentes stratégies ont été proposées associant plusieurs investigations techniques non invasives ou invasives avec des paliers successifs associant ces différentes techniques: angiographie pulmonaire, angiographie pulmonaire avec CT scan, scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion, radiographie du thorax, radio CT scan thoracique, radio CT scan spiralé (avec injection intraveineuse de produit de contraste, appelé angioscanner), échographie (ultrasonographie + Doppler) des membres inférieurs, phlébographie, phlébographie avec CT scan spiralé, dosage des D-dimères, Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), pléthysmographie par impédancemétrie, mesure des gaz artériels, électrocardiogramme.

Méthodologie

Sources consultées

Les auteurs ont recherché, dans les bases de données Medline (entre 1966 et février 2003), EMBASE et DARE

(Cochrane Library), les études publiées en langue anglaise.

Sélection des études

Ils ont sélectionné les études répondant aux critères suivants: études prospectives incluant des patients successifs, avec stratégie diagnostique définie a priori, arrêt du traitement anticoagulant après exclusion de l'embolie pulmonaire, description détaillée de la méthode de suivi, suivi d'au moins trois mois avec moins de 10% de sortie d'études, description détaillée de la stratégie diagnostique chez les patients présentant des symptômes récurrents de thrombo-embolie veineuse. Des 77 études identifiées, 25 répondent aux critères de sélection.

Population étudiée

Plus de 7 000 patients inclus dans les 25 études sélectionnées étaient tous pris en charge dans un hôpital, certains dans un hôpital de référence (tertiaire) ou un service spécialisé dans la gestion des thrombo-embolies. Certaines études sont multicentriques. La majorité des patients n'étaient pas hospitalisés avant référence. Les caractéristiques précises de ces patients ne sont pas données.

Mesures des résultats

L'exactitude des différentes stratégies diagnostiques est évaluée par le nombre d'événements thrombo-emboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) survenant lors d'un suivi d'au moins trois mois sans traitement anticoagulant chez des patients pour lesquels une embolie pulmonaire était préalablement exclue par examen. Les études ont été regroupées selon le nombre d'étapes diagnostiques successives pour exclure le diagnostic d'embolie

