Seuil de D-Dimères ajusté à l'âge

Diagnostic de l'embolie pulmonaire

Pr Marc Righini
Genève

Pr Grégoire Le Gal
Brest, France

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire (EP) repose sur l'utilisation séquentielle de tests diagnostiques dans le cadre d'algorithmes validés. Les principaux tests utilisés sont l'évaluation de la probabilité clinique, les D-Dimères, l'angioscanner multibarrettes ou la scintigraphie de ventilation perfusion.

Ces algorithmes permettent d'éviter le recours à l'examen diagnostique de référence, qui demeure l'angiographie pulmonaire. De nombreux défis persistent, parmi lesquels l'abaissement du seuil de suspicion clinique avec diminution de la prévalence dans les collectifs testés, la prise en charge des EP sous segmentaires, et les stratégies dans les situations particulières : sujets âgés, patients avec épisode antérieur de maladie thromboembolique veineuse.

Embolie pulmonaire : quand faut-il y penser ?

Les symptômes et signes cliniques de l'EP sont communs à de nombreuses pathologies cardio-pulmonaires: la dyspnée, la douleur thoracique et la syncope sont les principaux symptômes et signes rapportés. La douleur thoracique est typiquement d'allure pleurale, augmentée à la toux et à l'inspiration profonde. Elle peut être reproduite à la palpation, et la présence de ce signe ne doit pas faire exclure l'EP. A l'examen clinique, la tachycardie est la plus constante mais n'est pas toujours présente. L'auscultation cardiaque et pulmonaire est le plus souvent normale. L'hémoptysie et les signes cliniques de thrombose veineuse profonde (TVP) sont plus spécifiques, surtout chez le sujet jeune.

Les arguments de terrain sont également à prendre en compte. La survenue de symptômes doit faire évoquer le diagnostic dans les situations suivantes : chirurgie, traumatisme ou hospitalisation récents, cancer actif, antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), prise d'un traitement hormonal, grossesse et post-partum, long voyage. Toutefois, dans la moitié des cas, aucun de ces facteurs de risque n'est présent.

La question principale pour le clinicien est alors de savoir chez quels patients entreprendre une stratégie diagnostique. La définition retenue dans la plupart des études est la présence d'une « dyspnée et/ou d'une douleur thoracique brutale ou d'aggravation récente en l'absence de diagnostic alternatif évident » (1). La peur de manquer un diagnostic d'EP a conduit à abaisser le seuil de suspicion de la maladie et explique la diminution de la proportion d'EP confirmées parmi les patients suspects.

Stratégies diagnostiques

Probabilité clinique

Une fois le diagnostic évoqué, la première étape est l'évaluation de la probabilité clinique. En effet, il n'existe pas de test diagnostique à la fois simple, non invasif, parfaitement sensible et spécifique. Par conséquent, il est nécessaire d'interpréter les tests diagnostiques à la lumière de la probabilité clinique pour obtenir un diagnostic de certitude.

Cette évaluation de la probabilité clinique peut être faite de manière empirique ou à l'aide de scores. Même si elle est moins reproductible, l'évaluation empirique par les médecins experts s'avère aussi fiable que les scores. L'avantage des scores de prédiction est de fournir une évaluation standardisée, fiable et reproductible même pour des médecins moins expérimentés. Le nombre total de points obtenus dans un score permet de classer les patients en deux ou trois groupes de probabilité clinique, avec une prévalence croissante de la maladie. Les scores de probabilité clinique les plus fréquemment utilisés figurent dans le Tableau 1. Les scores s'avèrent équivalents en termes de performances (2). En revanche, il faut insister sur l'importance d'implémenter l'utilisation des scores en pratique. Une étude menée dans plusieurs centres d'urgence a montré que la non utilisation d'un score était associée à un nombre plus important de diagnostics inappropriés et de récidives thromboemboliques dans le suivi à trois mois (3). Une limite souvent avancée à l'utilisation des scores est la difficulté de mémoriser les variables et le nombre de points correspondant. Ainsi, des versions simplifiées attribuant un point à chaque item ont été proposées et validées. Plus récemment, la disponibilité accrue des téléphones intelligents et des applications médicales permet une utilisation très simple de ces scores et de guider le clinicien dans la prise en charge. Une étude randomisée a montré une amélioration significative de la qualité de la démarche diagnostique quand de tels outils sont utilisés (4).

D-dimères

Les D-dimères, sont un produit de dégradation de la fibrine, très sensible à la présence d'un thrombus. Ainsi, ils sont quasiment toujours élevés chez les patients avec une MTEV aiguë. Bien que la sensibilité des D-dimères ELISA ou turbidimétriques soit supé-

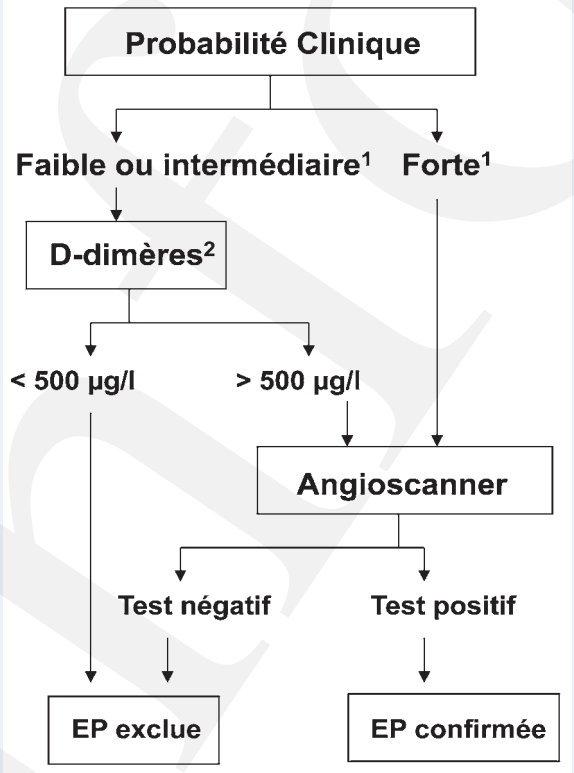
rieure à 95%, leur utilisation est restreinte aux patients avec une probabilité clinique non forte, ce qui permet d'assurer une très forte valeur prédictive négative. Un test négatif, c'est-à-dire inférieur au seuil usuel de 500 ng/ml chez un patient avec une probabilité clinique non forte, permet l'exclusion d'une MTEV aiguë (5). Bien que le taux de D-dimères soit proportionnel à la taille du caillot, et qu'il est donc possible d'avoir un taux de D-dimères négatif en présence d'une embolie sous segmentaire isolée, ceci ne diminue en rien l'intérêt du test. En effet, les patients avec suspicion d'EP et des D-dimères négatifs ont un taux d'événement thromboembolique à 3 mois de moins de 0.5 %. Les patients avec une probabilité clinique forte ou des D-dimères positifs nécessitent la réalisation d'une imagerie.

Imagerie de l'EP

L'angioscanner thoracique s'est imposé comme l'examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Plusieurs études prospectives ont montré la sécurité d'exclure l'EP sur la base d'un angioscanner négatif, chez les patients avec une probabilité clinique non forte mais des D-dimères positifs, et chez les patients avec une probabilité clinique forte (6,7). En outre, l'angioscanner permet parfois de poser un diagnostic alternatif. L'angioscanner n'est pas toujours réalisable (insuffisance rénale) et parfois non conclusif. En outre, il est associé à une irradiation thoracique conséquente qui soulève des inquiétudes surtout chez les femmes jeunes.

Dans ces situations, les stratégies diagnostiques basées sur la scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion sont utilisables et ont été correctement validées (8–10).

FIG. 1 Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire



[1] Likely ou unlikely aussi possible,
[2] Possibilité d'utiliser le cut-off adapté à l'âge (EP exclue si D-dimères< âge multiplié par 10 au dessus de 50 ans)

Righini M et al. J Thromb Haemost 2008; 6:1059-71

TAB. 1 Scores de Wells et de Genève pour l'évaluation de la probabilité clinique d'EP

Score de Genève Révisé		Simplifié	Score de Wells		Simplifié
Variable	**Points**	**Points**	**Variable**	**Points**	**Points**
Age >65 ans	1	1	Signes et symptômes d'une TVP	3	1
Antécédent de TVP ou EP	3	1	Diagnostic alternatif moins probable qu'une EP	3	1
Chirurgie ou fractures des membres inférieures dans le mois précédant	2	1	FC >100/min	1.5	1
Néoplasie active	2	1	Immobilisation ou chirurgie dans le mois précédant	1.5	1
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3	1	Antécédent de TVP ou EP	1.5	1
Hémoptysie	2	1	Hémoptysie	1	1
FC 75–94/min	3	1	Néoplasie	1	1
FC >94/min	5	1			
Douleur à la palpation d'un membre inférieur suspect de TVP avec œdème unilatéral	4	1			
Probabilité clinique Faible 0–3 points Intermédiaire 4–10 points Forte ≥11 points		Probabilité clinique Faible 0–1 points Intermédiaire 2–4 points Forte ≥5 points	Probabilité clinique Faible <2 points Intermédiaire 2-6 points Forte >6 points En deux classes : Unlikely ≤4 points Likely >4 points		Probabilité clinique En deux classes : Unlikely ≤1 point Likely >1 point

Limites des stratégies actuelles et perspectives

Les stratégies décrites ci-dessus ont été développées au cours des 20 dernières années et représentent une simplification considérable de l'approche diagnostique de la MTEV (fig. 1). Néanmoins ces stratégies ne bénéficient pas à l'ensemble des patients et leur développement pose également des nouveaux défis.

En effet, un certain nombre de situations cliniques sont associées à une augmentation des D-dimères en l'absence de maladie thromboembolique aiguë. C'est le cas des sujets âgés, des femmes enceintes, des patients avec antécédents de MTEV, des patients hospitalisés ou encore de patients avec néoplasie active. Du fait de l'élévation des D-dimères, l'utilisation de tests d'imagerie sera nécessaire chez la majorité de ces patients, alors même qu'ils sont souvent plus fragiles et qu'un diagnostic non invasif serait souhaitable.

Chez les patients âgés avec suspicion d'EP par exemple, la proportion de test D-dimères négatifs au seuil habituel de 500 µg/l est inférieure à 5% après 80 ans contre plus de 50% chez les patients de moins de 40 ans. Récemment, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été proposé : une étude rétrospective a montré qu'après 50 ans, le seuil optimal pour exclure une EP égalait l'âge du patient multiplié par 10 (seuil de négativité des D-dimères à 620 µg/l pour un patient de 62 ans; 750 µg/l pour un patient de 75 ans etc.) (11). Une étude de validation prospective a démontré la sécurité de l'utilisation de ce seuil, avec un taux d'événements thromboemboliques très faible chez des patients avec des D-dimères inférieurs au seuil adapté à l'âge. Surtout, l'utilisation de ce seuil de D-dimères adapté à l'âge permettait de multiplier par 5 la proportion de patients âgés de plus de 75 ans chez qui les D-dimères permettaient l'exclusion du diagnostic sans examen d'imagerie (12).

Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, les D-dimères sont plus souvent élevés et le recours à l'imagerie est souvent nécessaire. Or, l'interprétation des examens d'imagerie est compliquée par la fréquence des thromboses ou embolies résiduelles, qu'il est parfois difficile de distinguer d'un événement récent. Des caractéristiques d'imagerie des thrombus ou emboles anciens sont proposées mais la sécurité d'exclure le diagnostic de récidive sur la base de ces critères n'a pas été évaluée. En revanche, si un examen de référence antérieur est disponible, il est possible d'écarter la récidive quand les images actuelles et anciennes se révèlent superposables (13).

Un autre défi posé par les stratégies diagnostiques et l'amélioration des examens d'imagerie est la détection de caillots de petite taille, dont la relevance clinique est discutée. L'utilisation des scanners multi-détecteurs est associée à l'augmentation du diagnostic d'embolies pulmonaires périphériques. Des données épidémiologiques suggèrent que ces améliorations technologiques se sont accompagnées d'une modification du spectre de la maladie, avec une augmentation de formes moins sévères. A nouveau, l'utilité du traitement anticoagulant dans cette situation est débattue, dans la mesure où les embolies les plus distales n'étaient ni visualisées ni traitées quand une scintigraphie ou un scanner de première génération étaient utilisés. L'abstention thérapeutique chez certains patients avec EP sous-segmentaire isolée (sans TVP associée) est en cours d'évaluation.

Conclusion

En conclusion, les stratégies diagnostiques de l'EP se sont grandement simplifiées au cours des dernières décennies. Des améliorations sont toujours attendues pour des sous-groupes de patients particuliers peu étudiés jusqu'alors (sujets âgés, antécédents d'EP). Le seuil de D-dimères adapté à l'âge, augmente l'intérêt clinique des D-dimères chez la personne âgée et va donc dans ce sens. Enfin, alors que les stratégies se sont jusqu'ici concentrées sur l'exclusion diagnostique, elles sont probablement devenues trop sensibles, avec la détection d'EP très distales pour lesquelles la nécessité d'un traitement anticoagulant n'est pas établie.

Pr Marc Righini
Division d'angiologie et d'hémostase
Hôpitaux Universitaires de Genève
4-6 Rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 14
marc.righini@hcuge.ch

Pr Grégoire Le Gal
Département de médecine interne et de pneumologie
et CIC INSERM 1412
Université de Brest, France
et Institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa
Université d'Ottawa, Canada
gregoire.legal@chu-brest.fr

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec cet article.

Références
sur notre site internet: www.medinfo-verlag.ch

Messages à retenir

- Le diagnostic de l'embolie pulmonaire repose sur la probabilité clinique, les D-Dimères, l'angioscanner thoracique ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion
- L'avènement des « téléphones intelligents » a permis de simplifier l'utilisation de la probabilité clinique en mettant le calcul des scores à portée de main du médecin
- Chez les patients avec un antécédent d'embolie pulmonaire, le diagnostic devrait reposer sur la comparaison avec les imageries antérieures
- Une étude pragmatique avec suivi a démontré la sécurité diagnostique de l'utilisation d'un seuil de D-Dimères ajusté à l'âge (seuil ajusté = âge du patient multiplié par 10 après 50 ans) pour l'exclusion de l'embolie pulmonaire (par exemple seuil à 740 ng/ml pour un patient de 74 ans)
- L'utilisation de scanners de plus en plus perfectionnés conduit à diagnostiquer de plus en plus d'embolies pulmonaires distales (branches de division sous-segmentaires), dont la relevance clinique est débattue

Références:

1. Perrier A et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2005;352(17):1760-8
2. Ceriani E et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8(5):957-70
3. Roy P-M et al. for the EMDEPU Study Group*. Appropriateness of Diagnostic Management and Outcomes of Suspected Pulmonary Embolism. Ann Intern Med 2006;144(3):157-64
4. Roy PM et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;151(10):677-86
5. Carrier M et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost 2009;101(5):886-92
6. van Belle A et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. Jama 2006;295(2):172-9
7. Righini M et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008;371(9621):1343-52
8. Perrier A et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999;353(9148):190-5
9. Wells PS et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001;135(2):98-107
10. Salaun PY et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. Chest 2011;139(6):1294-8
11. Douma RA et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ 2010;340:c1475
12. Righini M et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA 2014;311(11):1117-24
13. Le Gal G et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2009;7(5):752-9

medito