

Les dispositifs délocalisés de dosage des D-dimères dans l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse : une analyse critique

Point-of-care testing for D-dimer in the exclusion of venous thromboembolism: a critical analysis

François Grand¹
Florence Blanc-Jouvan²
Céline Delassasseigne³
Hubert Galinat⁴
Pierre-Marie Roy⁵
Laurie Talon⁶
Marie Toussaint-Hacquard⁷
Laurent Macchi¹

¹ Laboratoire d'Hématologie Biologique, Université de Poitiers, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France

² Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Annecy Genevois, 1 avenue de l'Hôpital, 74370 Epagny Metz-Tessy, France

³ Laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Avenue de Magellan, 33604 Pessac Cedex, France

⁴ Laboratoire d'hématologie, CHU Brest, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest, France

⁵ Département de Médecine d'Urgence, UNIV Angers, UMR MitoVasc CNRS 6015 – INSERM 1083, Equipe CARME, CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49000 Angers, France

⁶ Service d'hématologie biologique, CHU de Clermont-Ferrand, 1 place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

⁷ Laboratoire d'hématologie biologique, CHU Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy

Article reçu le 15 septembre 2023, accepté le 20 octobre 2023

Correspondance : F. Grand
<francois.grand@chu-poitiers.fr>

Résumé. Les D-dimères délocalisés offrent une alternative aux tests conventionnels de laboratoire dans l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Cette revue critique du groupe de travail « CEC et biologie délocalisée » de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase a pour objectif de présenter les caractéristiques de six dispositifs de dosages délocalisés des D-dimères disponibles en France en 2023. L'article souligne la nécessité de définir des seuils d'exclusion de la MTEV spécifiques à chaque technique, et validés par des études cliniques. Les données actuelles sont insuffisantes pour valider l'utilisation des seuils proposés par les fournisseurs et les adapter à l'âge du patient. L'article aborde le rôle du biologiste dans la justification d'une mise en place d'un test délocalisé de D-dimères sur la base de critères objectifs, comme la disponibilité et le délai de rendu de tests conventionnels. Il doit encourager une pratique raisonnée des prescriptions, limitées aux situations de suspicion faible de maladie thromboembolique veineuse après une estimation de la probabilité clinique en référence aux recommandations nationales et internationales.

Mots-clés : biologie délocalisée, D-dimères, EBMD, maladie thromboembolique veineuse

Abstract. Point-of-care testing (POCT) for D-dimer is an alternative to laboratory testing for the exclusion of venous thromboembolism (VTE). This critical review by the "CEC et biologie délocalisée" working group of the "Société Française de Thrombose et d'Hémostase" (French Society of Thrombosis and Haemostasis) aims to present the characteristics of six POCT D-dimer assays available in France in 2023. The article highlights the need to define VTE exclusion thresholds specific to each technique and validated by clinical studies. There is insufficient data to validate the use of cut off suggested by manufacturers, and age-adjusted thresholds. The article discusses the role of laboratories in justifying and prescribing POCT D-dimer, according to objective criteria, such as the availability and turnaround time of classical laboratory tests. They should also encourage rational prescribing, limited to patients with low risk of venous thromboembolism, following an assessment of clinical probability according to national and international guidelines.

Key words: D-dimer, POCT, point of care testing, venous thromboembolism

Pour citer cet article : Grand F, Blanc-Jouvan F, Delassasseigne C, Galinat H, Roy P-M, Talon T, Toussaint-Hacquard M, Macchi L. Les dispositifs délocalisés de dosage des D-dimères dans l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse : une analyse critique. *Ann Biol Clin* 2023 ; 81(5) : 461-474. doi:10.1684/abc.2023.1839

Introduction

Les D-dimères sont issus de l'action de la plasmine sur la fibrine lors de l'étape de la fibrinolyse. Ils regroupent un ensemble de molécules de taille variable, qui comportent toutes un motif D-D commun, issu de la fibrine stabilisée. Le dosage des D-dimères est utilisé dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), incluant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Le dosage dispose d'une excellente valeur prédictive négative (VPN) chez des patients dont la probabilité de MTEV est faible. Un taux de D-dimères inférieur à un certain seuil prédéfini (*cut-off*) permet ainsi d'exclure le diagnostic et dispense de la réalisation d'examen complémentaires d'imagerie.

En parallèle des dosages conventionnels, des examens de biologie médicale délocalisée (EBMD) pour la détermination des D-dimères se sont développés au cours des dernières années. Les demandes d'installation de ce type de dosage augmentent dans les structures hospitalières, poussées par les contextes de restructurations et de contraintes budgétaires. Dans un sondage réalisé en 2021 pour le congrès du Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT), 18 des 85 laboratoires interrogés affirmaient disposer d'un dosage de D-dimères délocalisés. Les besoins dans les structures privées évoluent de même, par exemple au travers de la création de centres médicaux de soins non programmés. Ces techniques, toujours plus simples d'utilisation, soulèvent néanmoins la question de leurs performances et de leur bon usage. Cette réflexion a abouti à la création d'un groupe de travail au sein de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase. Cet article, émanant de ce groupe, a pour objectif de lister les méthodes de dosages délocalisés disponibles en France en 2023, de soulever la problématique de détermination du *cut-off* d'exclusion de la MTEV, de répertorier les études cliniques s'y rapportant, et enfin de préciser les conditions d'utilisation et les critères permettant d'encadrer l'installation ce type de tests.

Les dispositifs de dosages disponibles en France en 2023

Six dispositifs de dosages délocalisés des D-dimères sont disponibles en France à la date du 1^{er} septembre 2023. Leurs caractéristiques sont récapitulées dans le [tableau 1](#). Certains automates existent sur le marché depuis plus de dix ans (Stratus, Siemens Healthcare

Diagnostics Inc, États-Unis) alors que d'autres appartiennent à la dernière génération d'automates (LumiraDx UK Ltd, Royaume Uni), ce qui explique leurs distinctions techniques et fonctionnelles. Les dispositifs peuvent être classés en deux grandes catégories : les automates de paillasse et les appareils portatifs. Les automates de paillasse équivalent à des automates de laboratoire en versions compactes et simplifiées. Conçus pour une utilisation intuitive par du personnel non spécialisé, ils nécessitent un minimum de contrôles, de calibration et de maintenance. Leur usage est adapté à une utilisation dans des services d'urgences ou des centres de soins sans laboratoire à proximité, ou en solution de back-up. Les appareils portatifs présentent l'avantage de leur encombrement réduit, ce qui permet leur emploi dans des véhicules de Samu, ou encore des bureaux de consultation. Les appareils de dernière génération proposent des catalogues de dosages de plus en plus étendus, rivalisant avec ceux des automates de paillasse.

Les automates de paillasse

AQT 90 Flex (D-dimer test kit)

L'automate AQT 90 Flex (Radiometer, Danemark) dispose d'un dosage de D-dimères (D-dimer test kit) en sang total par immunofluorescence. Le système repose sur l'emploi de packs de réactifs qui contiennent une zone de réaction sur laquelle sont immobilisés des anticorps monoclonaux de souris ciblant les D-dimères. Un second anticorps monoclonal couplé à de l'euporéum permet la formation d'un complexe de type sandwich, dont la fluorescence retardée est mesurée après lavage et séchage de la cupule. L'analyseur comporte un système de mesure de l'hématocrite de l'échantillon, nécessaire pour corriger les résultats en sang total et en déduire la concentration plasmatique en D-dimères.

Les dosages peuvent être réalisés sur sang total prélevé sur tube hépariné, EDTA (éthylènediaminetétracétique) ou citraté. Le test utilise directement le tube primaire bouché, placé dans un compartiment qui l'agite et le prélève, sans étape de transfert par l'utilisateur. Un seul tube est passé à la fois, mais jusqu'à cinq paramètres sont disponibles sur l'appareil et peuvent être réalisés simultanément. Les D-dimères sont rendus en 20 minutes. Des contrôles de qualité internes (CQI) liquides congelés sont passés, dans des tubes dédiés comme des échantillons de patient, au minimum au changement de lot de réactif, à chaque nouvelle calibration, et selon le choix du laboratoire. Des données de calibration, définies en usine, sont utilisées sous forme de courbe

Tableau 1. Caractéristiques des dispositifs de dosage de D-dimères délocalisés.

	AQT90 FLEX	Pathfast	Stratus CS 200	Cobas H232	LumiraDx	Triage MeterPro
Types	Automate de paillasse	Automate de paillasse	Automate de paillasse	Appareil portatif	Appareil portatif	Appareil portatif
Dimensions (cm)	45 × 46 × 48	34,3 × 56,9 × 47,5	46 × 71 × 58	27,5 × 10 × 5,5	21 × 9,7 × 7,3	22,5 × 19 × 7
Poids (kg)	35	28	68	0,7	1,1	0,7
Type d'échantillon	Sang total citraté, EDTA ou hépariné	Sang total citraté, EDTA ou hépariné Plasma ou sérum	Sang total hépariné Sang total citraté	Sang total hépariné	Sang total citraté ou capillaire, plasma citraté	Sang total EDTA
Volume nécessaire (µL)	56	100	75	150	15	250
Transfert manuel d'échantillon	Non	Oui	Non	Oui	Oui (sauf si capillaire)	Oui
Autres paramètres	Troponine I NT-Pro BNP CK-MB Myoglobine CRP PCT Beta HCG	Troponine I HS NT-proBNP CK-MB Myoglobine CRP hypersensible Préépsine PCT	Troponine I NT-Pro BNP CK-MB Myoglobine hsCRP Beta HCG	Troponine T NT-proBNP	NT-proBNP CRP SARS CoV-2 Ab SARS CoV-2 Ag Grippe A et B VRS HbA1C INR	Troponine HS NT-proBNP BNP CK-MB Myoglobine Toxiques urinaires
Délai de rendu	20 minutes	17 minutes	14 à 26 minutes	8 minutes	6 minutes	20 minutes
Dispositifs de test	Cartouche contenant 16 cupules de tests Conservation à 2-8 °C Stabilité de 31 j à T° ambiante	Barrette unitaire Conservation et utilisation 2-8 °C	Pack réactif unitaire Conservation à 2-8 °C	Bandelette unitaire Conservation à 2-8 °C Stabilité de 7 j à T° ambiante	Carte microfluidique Conservation à T° ambiante (15-30 °C)	Cassette dédiée ou en panel Conservation à 2-8 °C Stabilité de 14 j à T° ambiante
Contrôles de qualité	CQI liquides, prêts à l'emploi 2 niveaux Conservation -20 °C (<i>changement de lot</i>)	CQI non inclus Liquidecheck D-dimer Control (Biorad) liquides prêts à l'emploi, 2 niveaux Conservation à 2-8 °C (1 fois/semaine)	CQI électronique (1/jour) CQI lyophilisés à reconstituer, 2 niveaux Conservation à 2-8 °C (<i>changement de lot, livraison, calibration</i>)	CQI mécanique (1/semaine) CQI lyophilisés à reconstituer, 2 niveaux Conservation à 2-8 °C (<i>fréquence non précisée</i>)	CQI intégrés à l'automate et à la carte CQI liquides prêts à l'emploi, 2 niveaux -20 °C (<i>changement de lot, livraison</i>)	Contrôle intégré à chaque cassette Contrôle mécanique (1/jour) CQI liquides prêts à l'emploi, 2 niveaux Conservation à -20 °C (1 fois / mois)
Calibration	Cassette de précalibration 2-8 °C (<i>Changement de lot et tous les 6 mois</i>)	Un calibrant prêt à l'emploi + un à reconstituer passés en double 2-8° (3 jours) ou -20 °C (12 semaines) (<i>changement de lot et tous les 28 jours</i>)	Pack de calibration 2-8 °C (<i>changement de lot et tous les 60 j</i>)	Courbe de calibration sur puce (<i>changement de lot</i>)	Courbe de calibration sur puce (<i>changement de lot</i>)	Courbe de calibration sur puce (<i>changement de lot</i>)
Maintenance	Changement de pack de solution tampon et poubelle de cupules Nettoyage javel tous les 200 tests Préventive : 2/an	Quotidien : chargement des consommables (pipettes, papier) Élimination des déchets Préventive : 1/an	Quotidien : Chargement des consommables Élimination des déchets Mensuelle : nettoyage et filtre à air Préventive : 1/an	Aucune	Aucune	Aucune
Connexion bidirectionnelle	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non

Abréviations : beta HCG : bêta-gonadotrophine chorionique humaine, BNP : Brain Natriuretic Peptide, CK-MB : isoenzyme MB de la créatine kinase, CQI : contrôles de qualité internes, CRP : protéine C-réactive, HbA1C : hémoglobine glyquée, hsCRP : protéine C-réactive à haute sensibilité, NT-proBNP : N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, PCT : procalcitonine, SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2, Troponine HS : troponine hypersensible, VRS : virus respiratoire syncytial.

de référence ajustée au signal spécifique de l'analyseur à l'aide d'une cartouche dédiée et disposant d'un code-barres. Cet étalonnage de 45 minutes est effectué à chaque changement de lot, ou après un délai de six mois en cas de lot inchangé.

L'appareil présente un écran tactile, une imprimante, et un lecteur de code-barres intégré. La connexion informatique est bidirectionnelle. Les utilisateurs doivent effectuer le chargement régulier des consommables (packs réactifs, papier), l'élimination des bacs à déchets, ainsi qu'une maintenance hebdomadaire de six à sept minutes par passage d'un tube de solution de nettoyage. Une maintenance préventive est réalisée par le fournisseur deux fois par an.

Pathfast (Pathfast D-dimer)

Le Pathfast D-Dimer test est un immunodosage par chimiluminescence réalisé sur l'appareil Pathfast (PHC Europe BV, Pays-Bas). Le système repose sur l'utilisation de barrettes-tests qui comportent différents puits et qui contiennent l'ensemble des réactifs nécessaires au dosage. Chaque barrette à usage unique est dédiée à un paramètre donné. L'échantillon réagit avec des anticorps monoclonaux anti-D-dimères marqués à la phosphatase alcaline et des particules magnétiques enrobées d'anticorps monoclonal anti-D-dimères. Un aimant permet de retenir les complexes, et un substrat chimiluminescent est ajouté. L'émission de lumière mesurée est proportionnelle à la concentration en D-dimères.

Le dosage peut être réalisé à partir d'échantillons de sang total, de plasma ou de sérum, prélevés sur tubes héparine, citrate ou EDTA. Un volume de 100 µL de l'échantillon est prélevé à l'aide d'une pipette précalibrée et déposé dans le puits échantillon de la barrette. Lorsque du sang total est utilisé, la saisie manuelle de la valeur de l'hématocrite de l'échantillon permet d'obtenir un résultat de D-dimères ajusté à l'hématocrite. Une fois la barrette insérée, les résultats s'affichent sur l'écran en 17 minutes environ et sont édités sur papier. L'automate peut effectuer un maximum de 6 tests simultanément.

Les CQI ne sont pas inclus dans le kit. Les deux niveaux de contrôles Liquicheck D-dimer Control (Biorad) sont recommandés : liquides, prêts à l'emploi, ils sont passés comme des échantillons de patient, à une fréquence de 1 fois par semaine, ou *a minima* à chaque nouvelle calibration, au changement de lot de réactif, ou dès qu'un contrôle des performances est nécessaire. Une calibration doit être réalisée à chaque changement de lot de réactif et tous les 28 jours, à l'aide de deux calibrants, l'un prêt à l'emploi et l'autre à reconstituer, et passés en double.

L'automate dispose d'un écran tactile, d'une imprimante, d'un lecteur de code-barres facilitant l'identification patient, et d'une connexion informatique de type bidirectionnelle. Sur le plan de la maintenance, les consommables doivent être chargés régulièrement (pipettes, papier) et le bac à déchets vidé. Le fournisseur effectue une maintenance préventive annuelle.

Stratus CS 200 (Acute Care D-dimer)

L'automate Stratus CS 200 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, États-Unis) propose un dosage de D-dimères (Acute Care D-Dimer DDMR) par méthode immunologique. Le système repose sur l'emploi de packs de réactifs qui utilisent la technologie d'immunodiffusion à partition radiale en phase solide. Chaque pack contient une zone de réaction sur laquelle sont immobilisés des anticorps monoclonaux ciblant les D-dimères. Un second anticorps monoclonal couplé à une enzyme permet la formation d'un complexe sandwich. Un substrat enzymatique est ajouté simultanément à la phase de lavage et la réaction enzymatique est mesurée par le système optique.

Les dosages réalisés sur le Stratus CS 200 utilisent du sang total prélevé sur tube hépariné, celui des D-dimères peut également se faire sur tube citraté. Le test utilise directement le tube primaire, placé dans une canule dans le compartiment échantillon de l'appareil, sans étape de transfert par l'utilisateur. Un seul tube peut être passé à la fois. L'échantillon bénéficie d'une centrifugation avant dépôt dans le pack réactif. Le premier résultat est obtenu en 14 minutes. L'automate peut effectuer un maximum de quatre tests par échantillon. Un contrôle électronique est effectué tous les jours afin de vérifier le système optique, mécanique, fluide et la température. Des CQI lyophilisés à reconstituer, sont passés au minimum au changement de lot de réactif, à chaque nouvelle calibration, et selon le choix du laboratoire. La calibration doit être réalisée à l'aide d'un pack dédié et trois packs réactifs. D'une durée de 14 minutes, elle s'effectue au minimum à chaque changement de lot de réactif et tous les 60 jours.

L'automate est un appareil encombrant dont l'usage reste limité à une paillasse. Il dispose d'un écran tactile, d'une imprimante, ainsi que d'un lecteur de code-barres intégré. La connexion informatique est unidirectionnelle. Les utilisateurs doivent s'assurer du chargement régulier des consommables et de l'élimination des bacs à déchets. La maintenance mensuelle consiste en une procédure de nettoyage et au changement de filtre à air. Une maintenance préventive annuelle est assurée par le fournisseur.

Les appareils portatifs

Cobas h232 (Cardiac D-Dimer)

Le test Roche Cardiac D-Dimer est un dosage par immunofluorescence disponible sur l'appareil h232 (Roche Diagnostics, Suisse). Le système repose sur l'utilisation d'une bandelette-test à usage unique. Chaque test contient deux anticorps monoclonaux dirigés contre les D-dimères, l'un marqué à l'or, et l'autre à la biotine. Après séparation des globules rouges, le plasma s'écoule dans la zone de détection sur laquelle se déposent des complexes de type sandwich marqués à l'or. Leur présence est signalée par un trait rouge (ligne signal), dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en D-dimères, convertie par le lecteur en valeur quantitative. Les anticorps en excès se fixent sous la forme d'un trait témoin indiquant que le test fonctionne.

Le dosage utilise un échantillon de sang total prélevé sur tube hépariné. Le transfert se fait au moyen d'une seringue précalibrée de 150 µL. Les résultats s'affichent sur l'écran du lecteur après 8 minutes de mesure. Deux niveaux de CQI sont disponibles sous forme lyophilisée, à reconstituer, et passés comme des échantillons patients. La fréquence de passage minimale n'est pas précisée dans la fiche technique, mais peut correspondre au changement de lot. Un contrôle mécanique est préconisé pour vérifier les performances du système optique de l'instrument. Il consiste à passer deux bandelettes dédiées (*IQC low* et *IQC high*) pendant quelques secondes, une fois par semaine. Une puce de calibration fournie avec les bandelettes-test, permet de transmettre à l'appareil les informations sur les paramètres d'usine lors d'un changement de lot.

L'automate h232 dispose d'une station d'accueil branchée au secteur qui lui sert à recharger sa batterie, avec laquelle il est en mesure de réaliser environ dix tests. L'appareil présente également un lecteur code-barres intégré. La connexion informatique bidirectionnelle permet la remontée de données patients depuis le système de gestion de données, assurant une sécurisation d'identification. Une connexion à des imprimantes à distance peut s'envisager. Aucune maintenance n'est nécessaire, en dehors d'un nettoyage externe.

LumiraDx (LumiraDx D-dimer)

Le LumiraDx D-Dimer est un dosage par immunofluorescence réalisé sur l'appareil portatif LumiraDx (LumiraDx UK Ltd, Royaume Uni). La technologie repose sur l'utilisation de cartes microfluidiques à usage unique. La carte contient un mélange de parti-

cules magnétiques et de particules de latex fluorescentes qui réagissent avec les D-dimères de l'échantillon. Les complexes formés de type sandwich sont capturés par un champ magnétique situé sous le bloc optique. Un lavage à l'air élimine toutes les particules résiduelles non liées, puis le signal de fluorescence spécifique est mesuré.

Le dosage nécessite 15 µL de sang total ou de plasma transféré à partir d'un tube citraté. Le prélèvement peut également se réaliser au bout du doigt avec un dépôt direct sur la carte, ou à l'aide d'un tube de transfert contenant de l'héparine de lithium. Le résultat, issu de la moyenne de trois mesures simultanées, est obtenu en six minutes. L'instrument et les cartes disposent de fonctions de contrôles intégrées automatiques pour garantir la validité de chaque test, et rejeter un dosage en cas d'invalidité. Ces points de vérifications comprennent le fonctionnement des composants électriques, thermiques, mécaniques et optiques de l'instrument ; la vérification du volume et de l'hématocrite de l'échantillon ; et la surveillance des performances de la carte pendant la période d'exécution du test. Des CQI multiparamétriques, prêts à l'emploi, conservés à -20 °C, sont passés à chaque changement de lot et à la livraison d'un nouveau lot de cartes. Chaque boîte de cartes microfluidiques dispose d'un fichier de calibration sous la forme d'une puce RFID (Radio Frequency Identification). La calibration consiste à transférer ces données lors d'un changement de lot, en mettant en contact l'arrière de la boîte de cartes au lecteur RFID de l'instrument.

L'automate, de petite taille, comporte une batterie à capacité de 20 tests par cycle de charge, et deux ports USB pour la connexion d'un lecteur code-barres et d'une imprimante. La connexion bidirectionnelle assure le transfert des résultats vers le dossier du patient ou un middleware de biologie délocalisée grâce à un hub en Bluetooth. Un service de cloud permet la gestion des instruments et l'accès des résultats à distance sur ordinateur ou téléphone portable. Aucune maintenance n'est nécessaire.

Triage Meter Pro (Triage D-dimer)

Le Triage D-Dimer test est un immunodosage par fluorescence réalisé sur le lecteur portable Triage Meter Pro (Quidel Cardiovascular Inc, États-Unis). Le dispositif repose sur l'utilisation de cassettes-test à usage unique. Après l'ajout de l'échantillon, les cellules sanguines sont séparées du plasma à l'aide d'un filtre contenu dans la cassette. L'échantillon s'écoule par capillarité, et les D-dimères forment des complexes avec des conjugués d'anticorps monoclonaux fluorescents. Le dosage

des D-dimères est réalisable sur une cassette dédiée ou une cassette multiparamétrique intégrant plusieurs marqueurs cardiaques (Triage Profiler SOB Short of breath).

Le test implique le dépôt de quelques gouttes de sang total recueillies à partir d'un tube EDTA, au moyen d'une pipette précalibrée. Une fois la cassette-test insérée dans l'automate, les résultats s'affichent sur l'écran en 20 minutes environ, et sont édités sur papier via une imprimante intégrée. Des CQI multiparamétriques permettent la vérification de l'ensemble des marqueurs cardiaques. Prêts à l'emploi, sous forme liquide, les CQI sont passés au minimum tous les mois et au changement de lot. Un CQI est également intégré dans chaque cassette. Une cassette QC Device doit être passée tous les jours afin de vérifier le système de faisceau lumineux. L'étalonnage d'un nouveau lot de cassettes-test consiste au transfert d'informations dans le lecteur au moyen d'une puce électronique (CHIP Réactif).

L'automate Meter Pro dispose d'une connectique pour un lecteur de code-barres, qui permet l'intégration de l'identifiant permanent du patient et de l'opérateur. La connexion informatique unidirectionnelle assure la transmission des résultats au système d'information du laboratoire, mais sans faire remonter les données patients. Le faible encombrement de l'appareil est propice à un usage portatif. L'absence de batterie implique l'utilisation de piles, permettant la réalisation d'une vingtaine de tests. L'appareil ne nécessite pas de maintenance.

La problématique du seuil d'exclusion et de sa validité clinique

Le seuil d'exclusion, ou cut-off, est la limite supérieure de la « concentration » mesurée en D-dimères permettant d'exclure une MTEV avec un faible risque d'erreur (faux négatif). Point important, ce risque de faux négatif dépend de la prévalence de la maladie dans la population étudiée et donc du niveau de probabilité clinique estimé par le clinicien. Plusieurs études ont permis de valider un seuil à 500 ng/mL pour la technique de référence VIDAS (Biomérieux) lorsque la probabilité clinique était faible ou intermédiaire pour exclure une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde proximale. La valeur seuil est cependant dépendante de chaque technique utilisée, du fait de la grande variabilité des méthodologies. Elle doit être définie et validée par des études cliniques avant une utilisation en pratique clinique.

Un seuil spécifique justifié par la variabilité des dosages

Les dosages des D-dimères fournissent des résultats variables en lien avec l'hétérogénéité de l'antigène dosé et des anticorps employés, des méthodes utilisées pour les quantifier, et des unités et grandeurs employées. Par conséquent, le cut-off universel n'existe pas, et les seuils d'exclusion ne sont pas interchangeables entre les techniques. Ce constat établi sur les tests conventionnels concerne aussi les tests délocalisés.

Une variabilité dans la réaction antigène-anticorps

La variabilité des résultats observés tient d'abord à l'hétérogénéité du paramètre exploré et aux anticorps employés. La dénomination « D-dimères » est un terme générique désignant les fragments spécifiques issus de la dégradation de la fibrine stable par la plasmine, et contenant le motif D-D. Le terme a été employé dans les publications initiales pour décrire le produit de dégradation ultime du processus : le complexe DD/E, contenant deux domaines D liés de manière non covalente et un fragment E [1]. Cependant, l'antigène détecté par les tests inclut ce produit final, mais également l'ensemble de fragments de fibrine intermédiaires générés par l'action de la plasmine [2]. Ces polymères, de poids moléculaire très divers, peuvent contenir un nombre différent de motifs D-D et induire une réponse variable aux anticorps employés dans les tests. Par ailleurs, la proportion de formes de haut poids par rapport à celles à faible poids moléculaire dans un échantillon peut fluctuer en fonction de la situation pathologique [3]. Les tests emploient plus d'une vingtaine d'anticorps monoclonaux différents [4]. Tous reconnaissent le motif D-D, mais chaque anticorps cible des épitopes distincts de ce complexe et réagit différemment selon la taille des produits de dégradation de la fibrine. En théorie, les anticorps ne devraient pas réagir avec les produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine non stabilisée, mais il existe une variabilité entre les techniques.

Une variabilité des méthodes employées

Outre cette diversité d'anticorps utilisés, plusieurs méthodes de dosages existent : la technique ELISA (*enzyme like immunosorbent assay*), manuelle et chronophage, a été remplacée par l'ELFA (*enzyme-linked immunofluorescence assay*) ; les techniques LIA (*latex-enhanced immunoturbidimetric assay*) automatisées, et enfin les tests par chimiluminescence. Ces méthodes analytiques semblent réagir différemment en fonction de la taille des produits de dégradation contenus dans l'échantillon [5]. Les disparités tiennent

également à l'absence d'étalon défini. Différentes sources de calibrant existent : fibrinogène digéré par de la plasmine, fragment D-D purifié, fragments de haut poids moléculaire de fibrine soluble, D-dimères de synthèse contenant des polymères, ou encore pool de plasmas de patients atteints de pathologies définies (coagulation intravasculaire disséminée et/ou MTEV). À cette problématique s'ajoute la variabilité induite par les conditions préanalytiques des tests. Le fournisseur d'automate doit prouver l'absence de différence significative entre les différentes matrices, en particulier la dilution induite par du citrate, anticoagulant liquide, en comparaison à l'héparine, anticoagulant lyophilisé [6].

Une variabilité des unités et des grandeurs rapportées

Les D-dimères ne sont pas exprimés en unités internationales. Les tests emploient deux systèmes d'unités : le FEU (*fibrinogen equivalent unit*) ou le DDU (*D-Dimer unit*). Le FEU équivaut à une unité de masse de D-dimères rapportée à la masse de fibrinogène (340 kDa) [7]. Le matériel de calibration est obtenu à partir de fibrinogène purifié et coagulé en présence de FXIII, puis dégradé par de la plasmine. Le DDU équivaut à la masse de 1 unité de D-dimère (195 kDa) et le calibrant utilise des fragments de D-dimères purifiés. La masse du FEU est environ 1,75 fois plus grande que la masse du DDU. Ainsi, la quantification d'un même échantillon par deux techniques peut générer une différence de l'ordre de 1,75 sur le résultat, avec des erreurs significatives d'interprétation. À ce problème s'ajoute l'absence de standardisation sur les grandeurs employées (ng/mL, µg/L...), avec parfois des différences de l'ordre de 1 000. À titre d'exemple, un échantillon

avec 1 000 ng DDU/mL peut également être rendu 1,0 mg/L DDU ; 10 000 µg/L DDU ; 1,0 µg/mL DDU ; 1 750 ng/mL FEU ; 1,75 mg/L FEU ; 1 750 µg/L FEU ; ou encore 1,75 µg/mL FEU [7]. Cette hétérogénéité a entraîné de nombreuses confusions et erreurs dans les publications lors de la crise du Covid-19 [8]. Bien que certains auteurs recommandent le µg/L en FEU qui se rapprocherait le plus du système international [9], il est avant tout suggéré d'utiliser l'unité préconisée par le fournisseur. Afin d'éviter toute erreur, le laboratoire doit définir de manière claire les unités pour ses différents automates, en particulier s'il met à disposition plusieurs techniques de dosages.

Une variabilité confirmée par les données d'évaluation externe de la qualité (EEQ)

En 2014, l'étude du comité du Coagulation American Pathologist auprès de 3 800 laboratoires a mis en évidence un coefficient de variation (CV) inter-méthode de 42 % [10]. Une étude UK-NEQAS en 2017 a rapporté un CV de 31 à 42 % pour les unités DDU et de 18 à 19 % pour les résultats rendus en FEU [6]. À titre d'illustration, le [tableau 2](#) met en lumière les grandes disparités de résultats entre techniques lors d'une enquête de l'association Probioqual proposant des contrôles interlaboratoires. On notera par exemple que la moyenne de résultats obtenue avec le test HemosIL D-Dimer HS 500 (374,6 µg/L), est supérieure à plus du double de celle du test Triage D-Dimer (129,6 µg/L). De surcroît, des auteurs ont observé que la variabilité de résultats était maximale pour des dosages proches de 0,5 mg/L FEU, dans la zone critique d'interprétation [11]. Les sous-comités Fibrinolysis et Disseminated

Tableau 2. Résultats d'une évaluation externe de la qualité réalisée en 2023 par différents dosages de D-dimères (enquête Probioqual HMDD – 23HC01).

	Nombre	Cible (µg/L)	CV (%)	Limites (µg/L)
Tests conventionnels				
Vidas D-Dimer Exclusion II (Biomérieux)	54	291,6	7,7	230,4-352,8
HemosIL- D-Dimer HS 500 (Werfen)	228	374,3	12,2	295,7-452,9
Innovance D-Dimer (Siemens)	65	287,9	17,5	227,4-348,4
STA-Liatest D-Di Plus (Stago)	351	279,1	7,3	220,5-337,7
Tests délocalisés				
Cardiac D-Dimer (Roche)	2	180,0	NA	NA
AQT 90 D-Dimer (AQT)	45	207,9	9,9	164,2-251,6
Triage D-Dimer (Quidel)	9	129,6	10,6	100,0-159,2
Stratus D-Dimer (Siemens)	3	251,0	NA	NA
LumiraDx D-Dimer (LumiraDx)	2	325,0	NA	NA

NA : non applicable, nombre de participants trop faible pour réaliser un calcul statistique fiable selon la norme ISO 13528. Données publiées avec l'aimable autorisation de Probioqual, association loi 1901 proposant des contrôles interlaboratoires (www.probioqual.com).

Intravascular Coagulation de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis ont alerté à plusieurs reprises sur cette problématique et le besoin urgent d'une harmonisation [12]. Bien que plusieurs essais de standardisation satisfaisants aient été tentés depuis les années 2000 [5, 13, 14], leurs modèles ne sont pas appliqués. Tout concourt au fait qu'il s'avère difficile d'envisager en l'état un cut-off universel pour le dosage des D-dimères.

L'utilisation du seuil d'exclusion doit être validée sur le plan clinique

Si le seuil doit être spécifique à la technique, sa détermination doit également suivre un processus de validation par des études cliniques. La détermination du seuil d'exclusion est la pierre angulaire de l'interprétation des D-dimères dans l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse [15]. Dans un contexte prédéterminé de probabilité clinique, le seuil détermine le risque d'erreur (faux négatifs) et ainsi la poursuite ou non des investigations. Lorsque la probabilité clinique n'est pas forte, un test négatif doit pouvoir exclure de façon sûre un événement thromboembolique veineux. Ce seuil ne doit pas être confondu avec les valeurs normales des D-Dimères dans la population générale, parfois avancées dans certaines études.

Les données actuelles concernant les dispositifs délocalisés restent maigres pour valider l'utilisation des seuils indiqués par les fournisseurs.

L'évaluation du seuil d'exclusion par bioéquivalence

Pour la majorité des dispositifs délocalisés, le seuil d'exclusion est calculé par bioéquivalence d'une méthode dite de référence. Plusieurs points nécessitent d'être soulignés si l'on utilise cette comparaison. Tout d'abord, quel test de référence utiliser ? Celui ayant la plus grande sensibilité ou VPN déterminée sur une cohorte suffisante de patients ? Celui utilisé dans le laboratoire central qui gère l'EBMD ? Le [tableau 3](#) résume les études de bioéquivalence pour les six EBMD décrits. Le test VIDAS est le plus souvent utilisé comme comparateur car considéré comme le « gold standard ». Le document H59 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) indique les performances à atteindre pour être utilisé dans l'exclusion de la MTEV : sensibilité $\geq 97\%$, valeur prédictive négative $\geq 98\%$, et bonne reproductibilité dans les valeurs proches du seuil d'exclusion [16]. Une étude d'Oude Elferink a comparé 7 dosages des D-dimères au test VIDAS D-Dimer [17]. Il a été ainsi mis en évidence que le biais (régression de Passing-Bablok) au seuil d'exclusion défini à 500 ng/mL était compris entre -140 et + 94 suivant les tests étudiés. Il est donc difficile d'extrapoler le seuil d'une technique à une autre. Une étude de la bioéquivalence

Tableau 3. Comparaison des dispositifs de dosage des D-dimères délocalisés avec des tests de référence.

	N	Corrélation	Test référence
AQT90Flex (D-Dimer test kit)			
Sidelman <i>et al.</i> 2010 [39]	170	0,90 (IC95 % : 0,89-0,92)*	V
Perveen 2013 [40]	104	0,8 (écart : 0,34-2,13)†	V
Oude Elferink 2015 [17]		0,85 (IC95 % : 0,81-0,89) #	V
Cobas h232 (Cardiac D-dimer)			
Legnani 2003 [19]	80	0,91 (IC95 % : 0,86-0,94) #	
Antovic 2012 [41]	56	0,72¶	T
LumiraDx (LumiraDx D-dimer)			
Ellis 2021 [42]	327	0,923‡	V
Pathfast (Pathfast D-dimer)			
Fukuda 2007 [43]	66	0,902*	V
Antovic 2012 [41]	54	0,81¶	T
Oude Elferink 2015 [17]		0,79 (IC95 % : 0,73-0,83)#	V
Stratus CS200 (Acute Care D-dimer)			
Antovic 2012 [41]	52	0,94¶	T
Freyburger 2005 [44]	279	0,95	V
Triage MeterPro (Triage D-dimer)			
Ghys 2008 [46]	234	0,941 (IC95 % : 0,925-0,954)*	V

*Test de corrélation de Spearman, †Méthode de comparaison de Bland-Altman, #Coefficient de corrélation de Pearson, ‡Coefficient Kappa, ¶Régression de Passing-Bablok, T = Tina-quant® (Roche Diagnostic, Meylan, France), V = Vidas D-dimer® (Biomérieux, Marcy l'Étoile, France).

avec un test dit de référence constitue une aide pour l'établissement d'un seuil d'exclusion. Cependant, la valeur seuil estimée par bioéquivalence doit ensuite être validée par une étude clinique.

La validation du seuil par étude clinique

La validation d'une méthode diagnostique doit être réalisée par comparaison à un test de référence, examen permettant à la fois de déterminer les vrais et faux négatifs et les vrais et faux positifs. Dans le cadre de la MTEV, les examens de référence sont l'angioscanner thoracique ou la scintigraphie pulmonaire pour l'embolie pulmonaire, examens ayant suppléé l'angiographie pulmonaire en raison d'un moindre taux de complications iatrogènes, et l'échographie doppler veineuse des membres inférieurs pour la thrombose veineuse profonde, examen ayant remplacé la phlébographie pour les mêmes raisons. Le principe méthodologique est d'inclure de façon prospective des patients suspects de MTEV et de leur réaliser à la fois l'examen évalué (ici le test-D-dimères) et l'examen de référence afin d'établir un tableau croisé permettant la mesure des différents paramètres de performance (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, rapports de vraisemblance). Les deux examens doivent être réalisés de façon indépendante et leurs conditions d'interprétation doivent être prédéterminées à la mise en place de l'étude.

Dans le cadre d'une stratégie d'exclusion de la MTEV, la méthode ultime de validation est la réalisation d'une étude prospective interventionnelle d'implémentation. Elle consiste à appliquer le test D-dimères dans les conditions d'utilisation « réelle », c'est-à-dire à considérer comme n'ayant pas de MTEV les patients avec une probabilité clinique faible (ou non forte en fonction du choix réalisé) ainsi qu'un résultat du test D-dimères inférieur au seuil préétabli, et réaliser un suivi pendant trois mois. Ceux ayant un test négatif, mais développant au cours du suivi une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire sont considérés comme des faux négatifs de la stratégie diagnostique évaluée. Selon les recommandations de l'ISTH, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de ce taux d'événements thromboemboliques à 90 jours doit être inférieure à $1,82 + 0,00528 \times \text{prévalence}$, soit pour une prévalence de 20 %, un taux $\leq 1,91$ % [18]. Une autre manière de présenter cette recommandation est de dire que la valeur inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la valeur prédictive négative du test doit être $\geq 98,1$ % pour considérer la valeur d'exclusion de ce test comme suffisante sur le plan clinique. À noter que cette valeur

correspond à la valeur de VPN proposée par le CLSI pour considérer une technique de D-dimères comme pouvant être utilisée dans l'exclusion de la MTEV (≥ 98 %) [16].

Des données insuffisantes pour les tests délocalisés

À notre connaissance, aucune stratégie diagnostique basée sur un des EBMD disponible en France n'a été validée par une étude interventionnelle d'implémentation clinique. Par contre, un certain nombre d'études ont évalué ces dispositifs sur des cohortes de patients suspects de MTEV chez lesquels le diagnostic était confirmé ou infirmé par des méthodes diagnostiques plus ou moins standardisées. Les seuils appliqués étaient souvent ceux des méthodes dites de références (500 ng/mL). Le [tableau 4](#) résume leurs résultats principaux. D'une façon générale, il est à noter que beaucoup de ces études portaient sur un petit effectif de patients, inférieur à 500 dans 12 études sur 18. La taille de l'effectif conditionne l'intervalle de confiance des résultats observés. Par exemple, dans l'étude de Legnani *et al.* portant sur 80 patients, la sensibilité et la VPN affichée sont de 100 % mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la VPN est de 86 %, signifiant un risque de faux négatif de 14 % [19]. La prévalence de la MTEV y était aussi très variable, de 7,9 % à 41,1 %. Ces variations impactent notablement la VPN et peuvent expliquer certaines différences observées. Concernant le Cardiac D-dimer sur Cobas h232, par exemple, les VPN calculées par l'étude de Bucek *et al.* (85 patients, prévalence 41 %), et celle de Geersing *et al.* (577 patients, prévalence 12,3 %) sont respectivement de 87,1 % et 98,6 % [20,21]. Les études portent aussi essentiellement sur des suspicions de TVP (11 études sur 18), aucune ne s'adressant uniquement à des patients suspects d'EP. Comme écrit précédemment, le choix du seuil est essentiel. Ainsi, si Reber *et al.* ont déterminé pour le Stratus un seuil optimal de 400 ng/mL à partir d'une étude prospective en comparaison à la méthode VIDAS [22], aucune autre étude n'a évalué ce cut-off de manière directe. De plus, certains auteurs ont fait des estimations *a posteriori*, d'un seuil idéal permettant d'obtenir une sensibilité et une VPN proche de 100 %. C'est le cas de Oude Elferink qui trouve une sensibilité et VPN à 100 % lorsque le seuil est recalculé à 365 ng/mL, contre 95,7 % et 99,4 % respectivement lorsque le seuil est fixé à 500 ng/mL [17]. Ces estimations *a posteriori* doivent être considérées comme des hypothèses devant impérativement être validées lors d'une étude prospective.

Tableau 4. Sensibilité et valeur prédictive négative des principaux dispositifs de dosages de D-dimères délocalisés.

	Indication clinique	Patients (n)	MTEV, n (%)	Cut-off (ng/ml)	Sensibilité % (IC95 %)	VPN % (IC95 %)
AQT90Flex (D-Dimer test kit)						
Sidelman <i>et al.</i> 2010 [39]	TVP	170	64 (37,6 %)	400	88 (77-95)	88 (78-94)
				500	83 (71-91)	87 (78-93)
Perveen 2013 [40]	TVP/EP	40	7 (17,5 %)	500	83,3 (70,4-91,3)	ND
Oude Elferink 2015 [17]	TVP proximale	290	23 (7,9 %)	500	95,7 (78,1-99,9)	99,4 (96,6-100)
				365	100 (85,2-100)	100 (97,1-100)
Cobas h232 (Cardiac D-dimer)						
Bucek 2001 [20]	TVP	85	35 (41,2 %)	500	88,6	87,1
Legnani 2003 [19]	TVP	80	32 (40 %)	400	100 (89-100)	100 (86-100)
Dempfle 2006 [45]	TVP	560	223 (39,8 %)	500	96,9 (93,6-98,7)	96,7 (93,3-98,7)
Geersing 2010 [21]	TVP proximale	577	71 (12,3 %)	500	94 (88-99)	98,6 (97-100)
Pathfast (Pathfast D-dimer)						
Fukuda 2007 [43]	TVP	82	28 (34,1 %)	570	100 (87,7-100)	100
Geersing 2010 [21]	TVP proximale	577	71 (12,3 %)	570	98 (94-100)	99,2 (98-100)*
Oude Elferink 2015 [17]	TVP	290	38 (13,1 %)	578	100 (85,2-100)	100 (97,0-100)
Triage MeterPro (Triage D-dimer)						
Geersing 2010 [21]	TVP proximale	577	71 (12,3 %)	196	97 (93-100)	99,2 (98-100)*
Ghys 2008 [46]	TVP/EP	308	139 (45,1 %)	400	91 (78-97)	96 (91-99)
Baker 2010 [47]	TVP	102	12 (11,8 %)	400	100	100
Stratus CS200 (Acute Care D-dimer)						
Gosselin 2012 [48]	TVP/EP	1012	149 (14,7 %)	450	98 (93,3-99,5)	99,1 (97,1-99,8)*
Freyburger 2005 [44]	TVP/EP	279	56 (20 %)	360	98 (95-100)	99 (97-100)*
Reber 2004 [22]	TVP/EP	291	86 (29,5 %)	300	100 (95,8-100)	100 (94,7-100)
				400	96,5 (90,1-100)	96,9 (91,3-99,4)

* Répond aux critères de validation du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Abréviations : EP = embolie pulmonaire, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, TVP = thrombose veineuse profonde, VPN = valeur prédictive négative.

Ainsi, comme le montre le [tableau 4](#), en prenant en compte la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, seules quatre valeurs sur 19 obtiennent les critères de sensibilité et VPN minimales requises pour un test d'exclusion selon le CLSI [16]. Une étude clinique (EMBOL-1 ; NCT04737954) est en cours pour le LumiraDx pour déterminer le seuil d'exclusion de ce dispositif (1 000 patients devant être inclus). Les inclusions sont terminées depuis fin 2022 et une publication des résultats est attendue fin 2023.

Des conditions d'utilisation cliniques limitées

Les tests de D-dimères délocalisés disponibles aujourd'hui sont imparfaitement évalués et leurs performances diagnostiques semblent globalement plus faibles que celles de la technique de référence VIDAS ou des techniques latex turbidimétriques. Leur utilisation est donc limitée à certaines situations cliniques. Plusieurs études ont par ailleurs été réalisées pour optimiser l'utilisation des D-dimères, et limiter le recours

aux examens d'imagerie lors d'une suspicion de MTEV, mais leurs résultats ne sont pas extrapolables aux techniques délocalisées.

Une utilisation limitée aux probabilités cliniques faibles

Sur la base des études actuellement disponibles, les techniques D-dimères sur EBMD permettent très probablement d'exclure l'hypothèse d'une MTEV en utilisant la valeur seuil proposée par le laboratoire lorsque la probabilité clinique est faible, mais pas lorsque celle-ci est plus élevée, intermédiaire ou forte. En effet, en référence aux principes bayésiens, lorsque la probabilité clinique est faible, c'est-à-dire que la prévalence est $\leq 10\%$, le risque de faux négatif restera $< 2\%$, même si les valeurs d'exclusion intrinsèques du test D-dimères ne sont pas optimales. Ceci a été bien démontré avec la technique qualitative SimpliRed dont la sensibilité n'est que de 85% mais dont la fiabilité d'exclusion en cas de probabilité clinique faible a été confirmée par plusieurs études interventionnelles [23, 24].

Plusieurs scores de probabilité clinique sont proposés en fonction de la suspicion d'une TVP ou embolie pulmonaire, en particulier ceux de Wells et Genève [25]. Leur fiabilité est similaire. Cependant, une étude réalisée dans six pays européens a mis en évidence que $29,3\%$ des cliniciens interrogés n'utilisaient jamais de score de probabilité clinique dans leur pratique courante [26]. Le risque de mauvaise utilisation des techniques sur EBMD est donc majeur, sans évaluation préalable de la probabilité clinique et donc sans restriction aux faibles suspicions.

Une restriction sur l'usage de seuils adaptés à l'âge

À l'état physiologique, les D-dimères augmentent avec l'âge et le seuil d'exclusion varie en conséquence. L'étude ADJUST a validé l'utilisation d'un seuil d'exclusion de l'EP adapté au-delà de 50 ans en employant la formule « âge du patient $\times 10$ » lorsque la probabilité clinique n'était pas forte [27]. Cette étude, ciblée uniquement sur l'EP, utilisait la méthode VIDAS ou une méthode turbidimétrique de seconde génération (en particulier Innovance D-dimer ou STA-Liatest). Le groupe NICE au Royaume Uni (National Institute for Health and Care Excellence) a proposé dans ses recommandations en 2020 d'utiliser les EBMD avec un seuil adapté à l'âge, sans aucune justification [28]. Cela est tout à fait surprenant, car il n'existe à ce jour aucune étude permettant d'adapter à l'âge la valeur seuil de D-dimères évalués par les techniques délocalisées.

Une restriction sur l'usage de seuils adaptés à la probabilité clinique

Les études YEARS et PEGeD ont validé, pour les suspicions d'EP, l'utilisation d'une valeur seuil à $1\,000\ \mu\text{g/L}$ avec les techniques VIDAS et turbidimétriques lorsque la probabilité clinique était faible et une valeur à 500 lorsque la probabilité clinique était intermédiaire (voire forte lors de l'étude YEARS) [29, 30]. De nouveau, aucune étude n'a évalué cette stratégie avec les EBMD.

Une restriction sur l'usage dans d'autres indications que l'exclusion de la MTEV

La vigilance doit être de mise concernant leur utilisation dans d'autres indications que celle de l'exclusion de la MTEV. Le dosage des D-dimères a été proposé dans la prédiction du risque de récurrence de la MTEV, au travers d'un score clinico-biologique « HERDOO2 » [31,32]. Cependant, cette règle n'a été validée qu'avec l'utilisation de la technique VIDAS chez des patients traités par anti-vitamine K.

Encadrer la mise en place de dosages de D-dimères délocalisés

La mise en place d'un examen délocalisé est soumise à l'appréciation du laboratoire responsable. La norme ISO 15189 version 2022 insiste sur l'élaboration de contrats de prestations entre les opérateurs d'EBMD et le laboratoire. Gérés par un groupement de professionnels de santé, ces contrats doivent être approuvés sur le plan clinique, et le cas échéant sur le plan financier [33]. La simplification des tests délocalisés permet leur accessibilité à du personnel non qualifié en techniques de laboratoire, mais peut engendrer en contrepartie une augmentation du nombre de tests inutiles, réalisés dans de mauvaises indications. Le laboratoire peut limiter ce risque en évaluant l'intérêt de l'installation d'un test sur des critères objectifs, et en établissant une pratique raisonnée de prescription.

Les D-dimères délocalisés pourraient être justifiés pour répondre à l'absence de laboratoire à proximité. Dans un document de synthèse, l'agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada a ainsi suggéré leur utilité clinique dans les régions sans accès à de l'imagerie, telles que les zones rurales. Leur usage pourrait prévenir le transfert inutile de patients vers des centres disposant d'angioscanner ou de scintigraphie, et éviter une exposition inutile à des radiations [34]. Notons que cet état des lieux se focalise sur le diagnostic de l'embolie pulmonaire, sans préciser la plus-va-

lue de ces dispositifs délocalisés dans la suspicion de thrombose veineuse profonde, pour laquelle l'accessibilité à l'échographie est différente.

Les tests délocalisés sont parfois mis en avant pour leur délai de rendu de résultat. Ils seraient alors utilisés en lieu et place d'un examen traditionnel, par exemple dans un service d'urgences hospitalières, pour réduire le temps de séjour des patients. Les recommandations britanniques du groupe NICE de 2020 indiquent d'utiliser des D-dimères délocalisés seulement si un test conventionnel de laboratoire n'est pas disponible rapidement, sans plus de précision. Si les deux types de tests sont à disposition, le test conventionnel serait préférable de par sa meilleure maîtrise en termes d'assurance qualité et de précision diagnostique [28]. La National Academy of Clinical Biochemistry avance le délai de 60 minutes comme un délai approprié de rendu des D-dimères [35]. Cela sous-entend, d'après Giannitis, qu'un test délocalisé pourrait être envisageable si ce délai de rendu n'est pas respecté [36]. L'Ordonnance 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale établit que « *la phase analytique d'un examen de biologie médicale ne peut être réalisée en dehors d'un laboratoire de biologie médicale qu'au cas où elle est rendue nécessaire par une décision thérapeutique urgente* » [37]. Cette justification prend donc en compte non seulement le délai mais aussi la circonstance de réalisation. La Société Française de Biologie Clinique (SFBC) classe le dosage D-dimères parmi les examens indispensables d'un laboratoire d'urgence, et catégorise le diagnostic d'embolie pulmonaire en urgence absolue. Le document recommande un délai de réalisation de « *l'ordre de l'heure voire la demi-heure* » [38]. Cette notion d'urgence absolue reste discutable. Le dosage présente certes une indication démontrée devant une faible suspicion d'embolie pulmonaire, mais il est inutile en cas de situation clinique grave, dans laquelle l'imagerie est réalisée d'emblée. L'indication d'un dosage délocalisé de D-dimères ne se superpose pas à celle d'autres marqueurs, comme la troponine. La justification s'éloigne donc parfois de l'urgence médicale, mais se tourne davantage vers l'optimisation du parcours de soins du patient et de sa fluidification.

La réglementation de la biologie délocalisée en France, en constante évolution, est susceptible de rebattre les cartes. Le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 et celui de mise à jour de l'arrêté du 13 août 2014 s'orientent vers l'assouplissement et l'ouverture des lieux et circonstances dans lesquels les tests délocalisés peuvent être réalisés, comme par exemple les maisons de santé, les Centres de santé et

les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Ces remaniements réglementaires incitent à renforcer la vigilance portée sur leur installation.

Conclusion

Les D-dimères tiennent un rôle essentiel dans l'exclusion de la MTEV, ce qui peut justifier la disponibilité de leur dosage délocalisé pour optimiser le parcours du patient. Le biologiste responsable des EBMD validera le choix d'un appareil en fonction des besoins des prescripteurs, en particulier la nécessité d'un automate de paillasse ou d'un dispositif portable, et les panels de tests associés disponibles. La simplicité de passage des réactifs et de réalisation de la maintenance, et la présence d'une connexion bidirectionnelle sont des critères déterminants de choix.

Les seuils d'exclusion de la MTEV proposés pour les D-dimères délocalisés ne sont pas toujours bien établis, et traduisent la fausse idée d'un cut-off universel. Les fournisseurs proposent des valeurs aux preuves scientifiques insuffisantes. Ils se doivent de déterminer un seuil d'exclusion spécifique de leur technique, validé par une étude prospective en comparaison à un examen d'imagerie. Le biologiste a pour rôle de sensibiliser les prescripteurs en cas de seuil interprétatif distinct du test conventionnel.

Les dispositifs délocalisés étant toujours plus simples d'utilisation, le risque de mésusage est important. Le biologiste doit s'assurer de la réelle justification du dispositif délocalisé en tenant compte de la disponibilité et du délai de rendu du test conventionnel. Il doit établir avec les prescripteurs les indications du dosage, en insistant sur l'estimation préalable d'un score de probabilité clinique de MTEV et en alertant sur les restrictions d'utilisation aux probabilités cliniques faibles et l'impossibilité d'employer une valeur seuil adaptée à l'âge.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Gaffney PJ, Lane DA, Kakkar VV, Brasher M. Characterisation of a soluble D dimer-E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb Res* 1975 ; 7 : 89-99.
2. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, Wheeler S, Tarelli E. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol* 1995 ; 90 : 187-194.

3. Kogan AE, Mukharyamova KS, Bereznikova AV, Filatov VL, Koshkina EV, Bloschitsyna MN, *et al.* Monoclonal antibodies with equal specificity to D-dimer and high-molecular-weight fibrin degradation products. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016 ; 27 : 542-550.
4. Reber G, Moerloose P de. Standardization of D-dimer Testing. In: *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis*. John Wiley & Sons, Ltd ; 2013 : 136-146.
5. Dempfle CE, Zips S, Ergül H, Heene DL, Fibrin Assay Comparative Trial study group. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *Thromb Haemost* 2001 ; 85 : 671-678.
6. Favresse J, Lippi G, Roy P-M, Chatelain B, Jacqmin H, ten Cate H, *et al.* D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018 ; 55 : 548-577.
7. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem* 2015 ; 69 : 1-46.
8. Thachil J, Longstaff C, Favaloro EJ, Lippi G, Urano T, Kim PY, *et al.* The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2020 ; 18 : 2408-2411.
9. Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G. A review of the value of D-dimer testing for prediction of recurrent venous thromboembolism with increasing age. *Semin Thromb Hemost* 2014 ; 40 : 634-639.
10. Lippi G, Tripodi A, Simundic A-M, Favaloro EJ. International Survey on D-Dimer Test Reporting: A Call for Standardization. *Semin Thromb Hemost* 2015 ; 41 : 287-293.
11. Elbaz C, Meijer P, van Essen-Hollestelle M, Liederman Z, Selby R. D-dimer Diagnostics: An International Assessment of the Quality of Laboratory Testing. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 ; 4.
12. Longstaff C, Adcock D, Olson JD, Jennings I, Kitchen S, Mutch N, *et al.* Harmonisation of D-dimer - A call for action. *Thromb Res* 2016 ; 137 : 219-220.
13. Spannagl M, Haverkate F, Reinauer H, Meijer P. The performance of quantitative D-dimer assays in laboratory routine. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005 ; 16 : 439-443.
14. Meijer P, Kluft C. The harmonization of quantitative test results of different D-dimer methods. *Semin Vasc Med* 2005 ; 5 : 321-327.
15. Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-Dimer Testing: Laboratory Aspects and Current Issues. *Methods Mol Biol* 2017 ; 1646 : 91-104.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Quantitative D-dimer for exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline. CLSI document H59-A. ; 2011.
17. Oude Elferink RFM, Loot AE, Van De Klashorst CGJ, Hulsebos-Huygen M, Piersma-Wichers M, Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2015 ; 75 : 230-238.
18. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, Kyrle PA, Huisman MV, Cannegieter SC, *et al.* Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 : 1040-1043.
19. Legnani C, Fariselli S, Cini M, Oca G, Abate C, Palareti G. A new rapid bedside assay for quantitative testing of D-Dimer (Cardiac D-Dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2003 ; 111 : 149-153.
20. Bucek RA, Quehenberger P, Feliks I, Handler S, Reiter M, Minar E. Results of a New Rapid D-Dimer Assay (Cardiac D-Dimer) in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis. *Thromb Res* 2001 ; 103 : 17-23.
21. Geersing G-J, Toll DB, Janssen KJ, Oudega R, Blikman MJ, Wijland R, *et al.* Diagnostic Accuracy and User-Friendliness of 5 Point-of-Care D-Dimer Tests for the Exclusion of Deep Vein Thrombosis. *Clin Chem* 2010 ; 56 : 1758-1766.
22. Reber G, Bounameaux H, Perrier A, de Moerloose P. A new rapid point-of-care D-dimer enzyme-linked immunosorbent assay (Stratus CS D-dimer) for the exclusion of venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004 ; 15 : 435-438.
23. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, *et al.* Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b2990-b2990.
24. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, *et al.* Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1227-1235.
25. 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). *Eur Heart J* 2020 ; 41 : 543-603.
26. Kristoffersen AH, Ajzner E, Rogic D, Sozmen EY, Carraro P, Faria AP, *et al.* Is D-dimer used according to clinical algorithms in the diagnostic work-up of patients with suspicion of venous thromboembolism? A study in six European countries. *Thromb Res* 2016 ; 142 : 1-7.
27. 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* 2014 ; 311 : 1117-1124.
28. Evidence reviews for D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ; 2020.
29. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, *et al.* Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017 ; 390 : 289-297.
30. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, *et al.* Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2125-2134.
31. Rodger MA, Le Gal G, Langlois NJ, Gin B, Mallick R, Giulivi A, *et al.* "HERDOO2" clinical decision rule to guide duration of anticoagulation in women with unprovoked venous thromboembolism. Can I use any d-Dimer? *Thromb Res* 2018 ; 169 : 82-86.
32. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, *et al.* Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017 ; 356 : j1065.
33. ISO 15189 : 2022.
34. Reynen E, Severn M. Point-Of-Care D-Dimer Testing: A Review of Diagnostic Accuracy, Clinical Utility, and Safety. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ; 2017.

35. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH, Christenson RH, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Clinical Chemistry* 2007 ; 53 : 547-551.
36. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, *et al.* How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017 ; 6 : 69-80.
37. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale.
38. Vaubourdolle M, Alvarez J-C, Barbé F, Beaudeau J-L, Boissier E, Caillon H, *et al.* [Critical care testing: SFBC recommendations in 2018]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018 ; 76 : 23-44.
39. Sidelmann JJ, Gram J, Larsen A, Overgaard K, Jespersen J. Analytical and clinical validation of a new point-of-care testing system for determination of D-Dimer in human blood. *Thrombosis Research* 2010 ; 126 : 524-530.
40. Perveen S, Unwin D, Shetty AL. Point of Care D-Dimer Testing in the Emergency Department: A Bioequivalence Study. *Ann Lab Med* 2013 ; 33 : 34-38.
41. Antovic JP, Höög Hammarström K, Forslund G, Eintrei J, Sten-Linder M. Comparison of five point-of-care D-dimer assays with the standard laboratory method. *Int J Lab Hematol* 2012 ; 34 : 495-501.
42. Ellis JE, Johnston TW, Scribner A, Simon W, Kirstein J. Performance Evaluation of the Quantitative Point-of-Care LumiraDx d-Dimer Test. *Cardiol Ther* 2021 ; 10 : 547-559.
43. Fukuda T, Kasai H, Kusano T, Shimazu C, Kawasugi K, Miyazawa Y. A rapid and quantitative D-Dimer assay in whole blood and plasma on the point-of-care PATHFAST analyzer. *Thromb Res* 2007 ; 120 : 695-701.
44. Freyburger G, Reboul M-P, Labrousse S, Saillour F, Grenier N. Diagnosis accuracy of a new challenger for thrombosis exclusion, the Stratus® CS DDMR. *Clin Chim Acta* 2005 ; 354 : 181-189.
45. Dempfle C-E, Korte W, Schwab M, Zerback R, Huisman M, on behalf of the CARDIM study group. Sensitivity and specificity of a quantitative point of care D-dimer assay using heparinized whole blood, in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006 ; 96 : 79-83.
46. Ghys T, Achtergael W, Verschraegen I, Leus B, Jochmans K. Diagnostic accuracy of the Triage® D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism in outpatients. *Thromb Res* 2008 ; 121 : 735-741.
47. Baker PM, Howgate SJ, Atherton J, Keeling DM. Comparison of a point of care device against current laboratory methodology using citrated and EDTA samples for the determination of D-dimers in the exclusion of proximal deep vein thrombosis. *Int J Lab Hematol* 2010 ; 32 : 477-482.
48. Gosselin RC, Wu JR, Kottke-Marchant K, Peetz D, Christie DJ, Muth H, *et al.* Evaluation of the Stratus CS Acute Care D-dimer assay (DDMR) using the Stratus CS STAT Fluorometric Analyzer: a prospective multisite study for exclusion of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2012 ; 130 : e274-278.