

Le D-Dimère est il un bon marqueur de récurrence de Thrombose ?

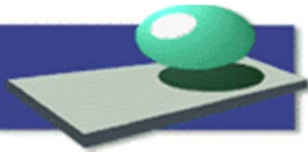
44^{ème} CNBH, Nantes, Atelier A10, 25 Septembre 2015

Dr. Olivier Feugeas

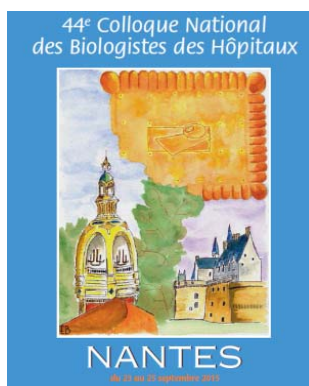
CRTH, CHU Strasbourg et groupe Bio67/Biosphère



ACNBH



ODPC N°1495



44^{ème} Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Nantes, 23-25 septembre 2015



DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

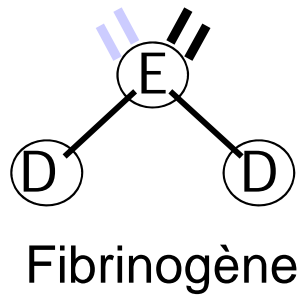
Dr O, Feugeas

Exerçant au CHU de Strasbourg et dans dans la société BIO67
déclare sur l'honneur

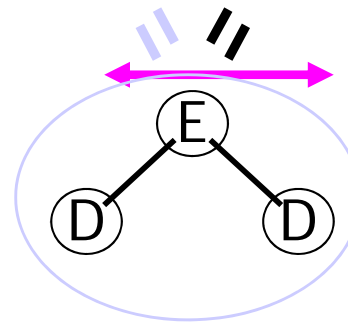
ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**

avoir un/des intérêt(s) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels **en relation avec le DMDIV et/ou le sujet présenté :**
STAGO

Formation des D-Dimères



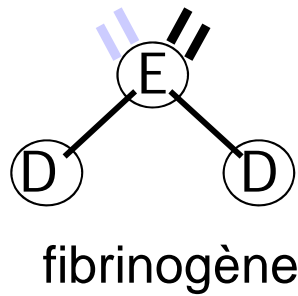
Thrombine



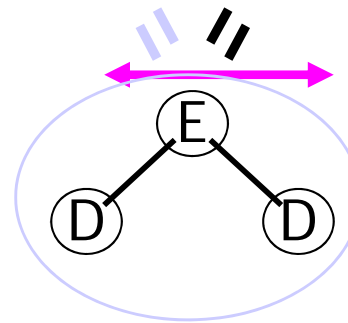
Fibrinopeptides A et B

Monomères fibrine

Formation des D-Dimères

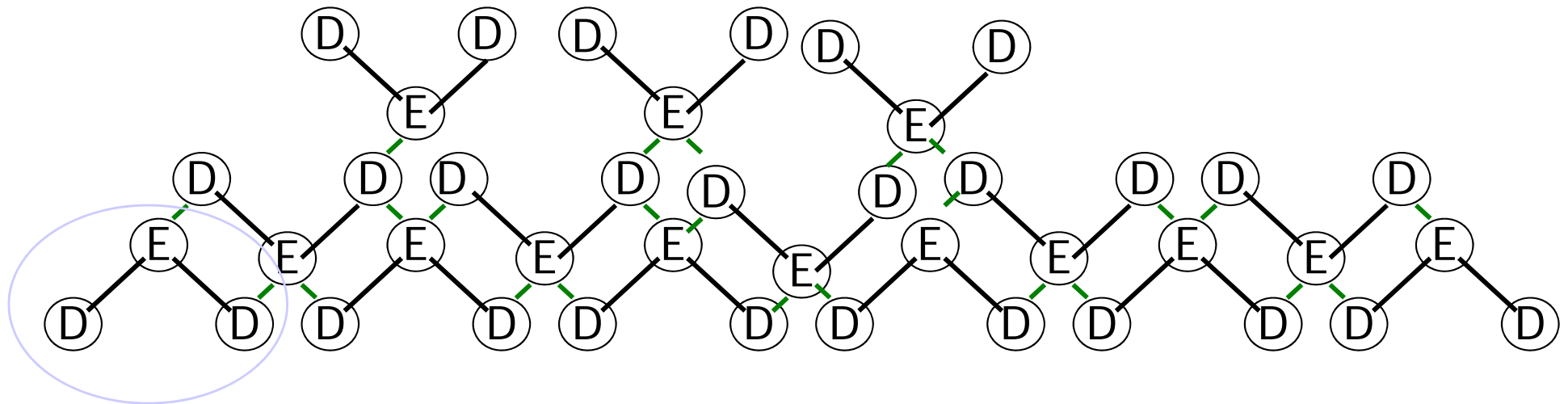


thrombine

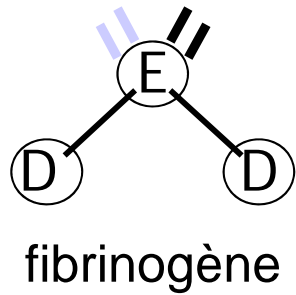


Fibrinopeptides A et B

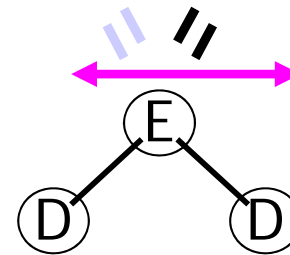
Monomères fibrine



Formation des D-Dimères



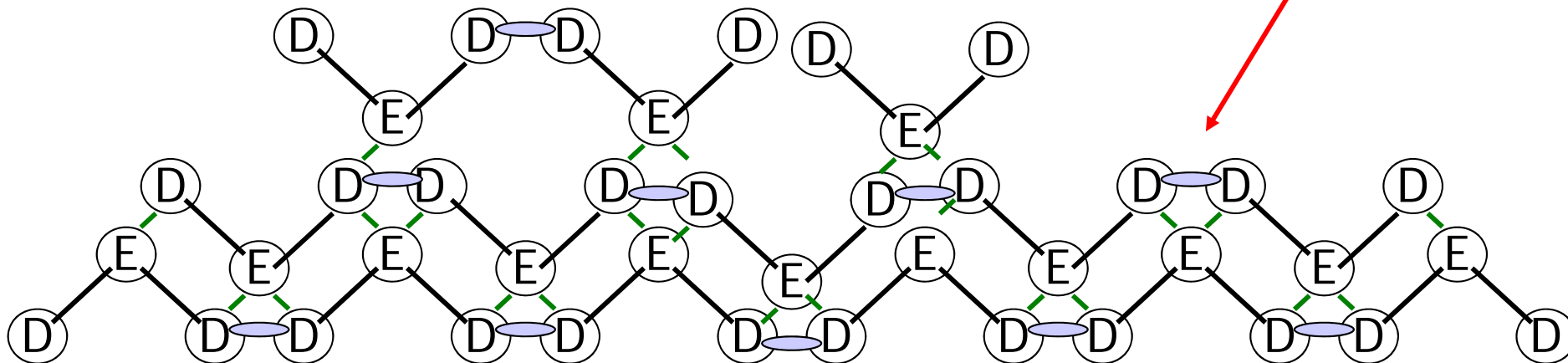
Thrombine



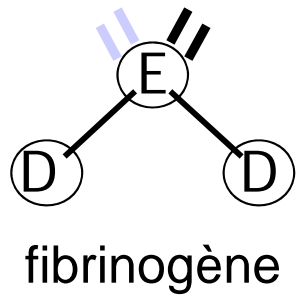
Fibrinopeptides A et B

Monomères fibrine

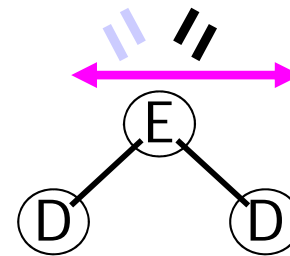
Facteur XIIIa



Formation des D-Dimères



Thrombine

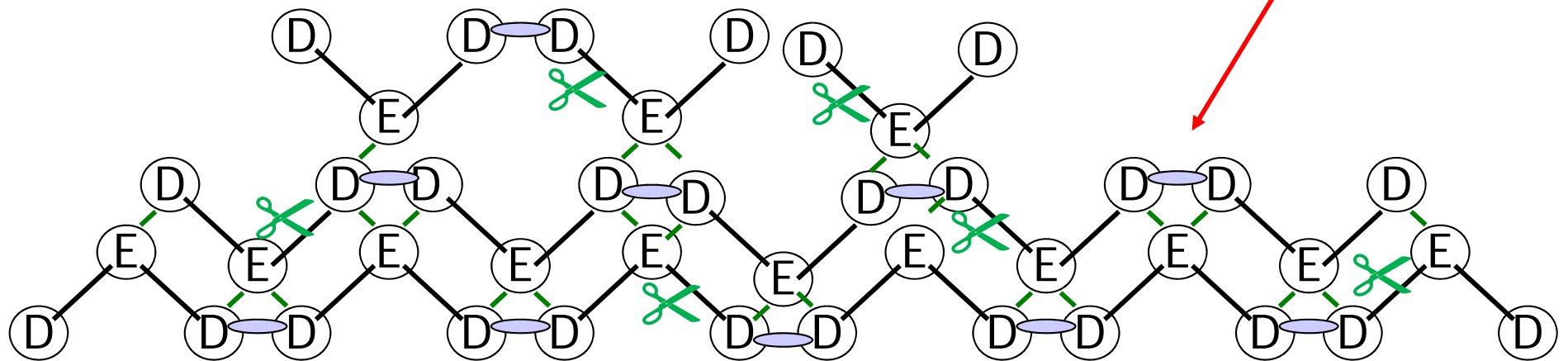


Fibrinopeptides A et B

Monomères fibrine

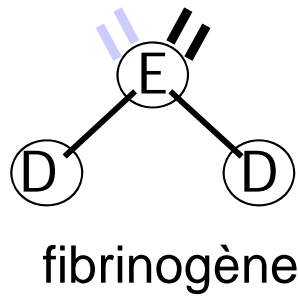
Facteur XIIIa

fibrinolyse

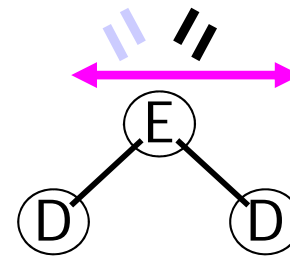


✂ plasmine

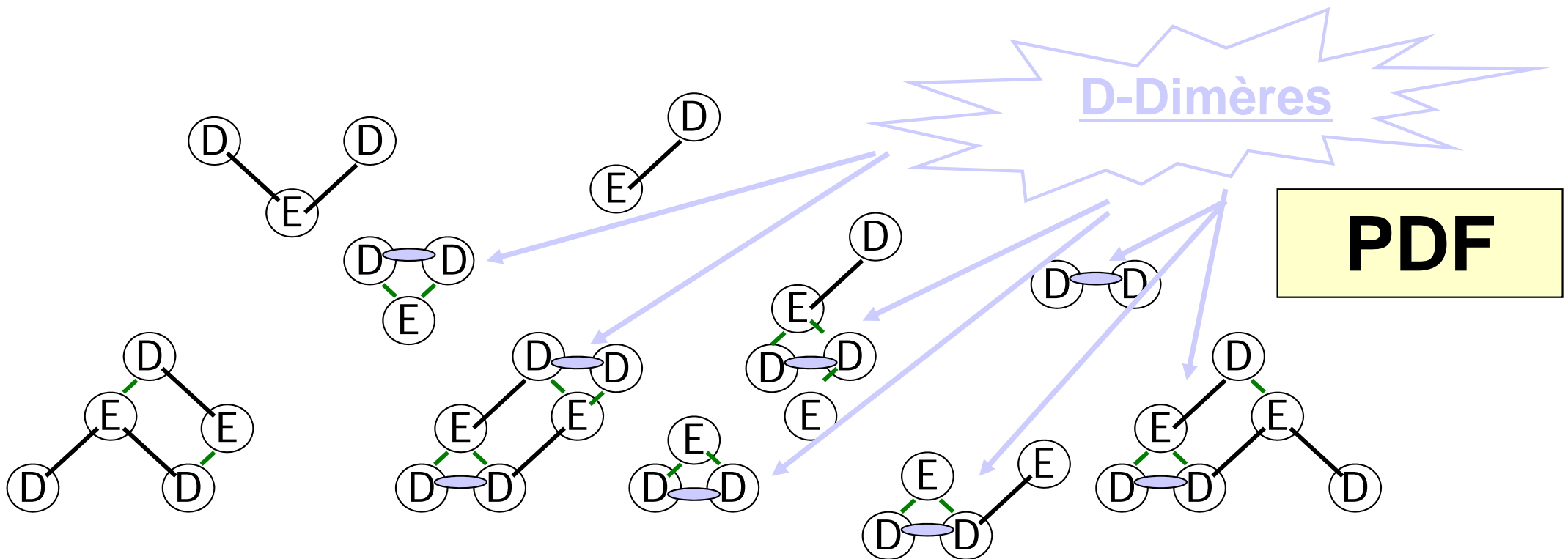
Formation des D-Dimères



Thrombine



Fibrinopeptides A et B
+
Monomères fibrine



D-Dimères :

- D-Dimères < seuil
 - Excellente VPN d'exclusion de TVP (> 99,5%)
 - Couplé à un score de probabilité clinique
- D-Dimères > seuil
 - Couplé à un score de probabilité clinique => indication à poursuivre les explorations.....
 - Isolément : pas forcément présence de thrombose mais augmentation du risque (activation de la coagulation)
 - Marqueur du risque de récurrence
 - Efficacité et adaptation d'un traitement ?????
 - Anticoagulant
 - Autre,,,,,

D-Dimères et Statines

Par exemple...

- Les Statines et Thromboses
 - Prévention secondaire des TA
 - Prévention primaire TVP chez les patients à risque
- Méta-analyse des essais randomisés
 - Traitement > 3 mois par statines =>
 - Diminution des D-dimères avec statines lipophiles (*Atorvastatine et Simvastatine*)
 - Pas de modification des D-dimères avec statine hydrophiles (*Rosuvastatine et Pravastatine*)

Marqueurs de Récidive de la MTEV

1. Taux de D-Dimères

2. Maladie Post-thrombotique

Etude la plus récente :

Poli D *et al.*, *Thromb. Haemost.* 2013;109: 181-186 (sur EP)

Pourquoi les D-Dimères ?

- « Excellent » reflet de l'activation de la coagulation
- « Excellent » :
 - Obtention rapide
 - Test standardisé
 - Cout acceptable
- Il existe d'autres marqueurs
 - Complexes TAT, Fragments 1+2 de la Prothrombine ...
TGT....

D-Dimères et MTEV Récurrente :

Les Etudes

D-Dimères et MTEV récurrente

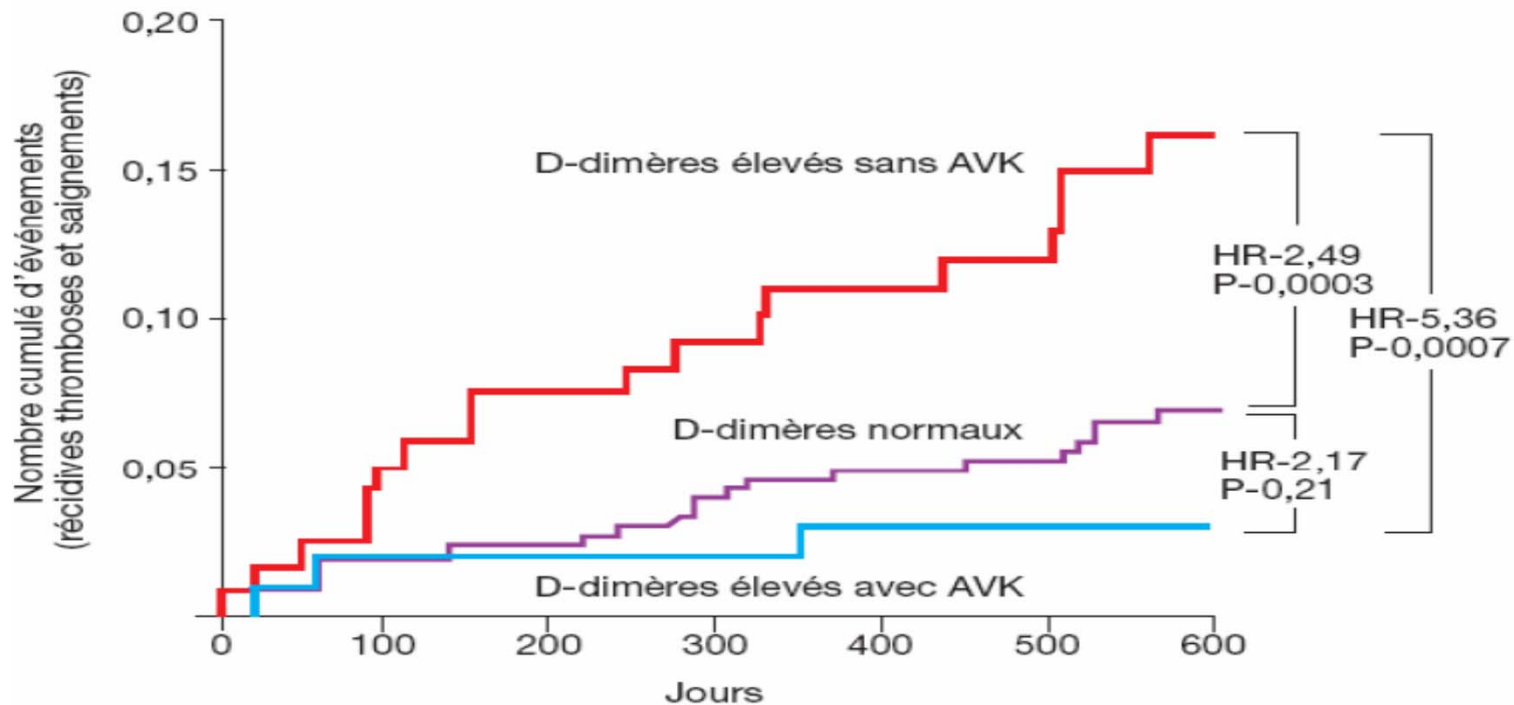
Prolong Study

- Étude prospective multicentrique (n=608)
 - Etude des D-Dimères **1 mois** après l'arrêt d'un traitement d'au moins 3 mois pour un épisode de TVP idiopathique
- Méthode :
 - D-Dimères normaux → pas de reprise de l'anticoagulation
 - D-Dimères anormaux → randomisation : reprise AVK *versus* aucun traitement

D-Dimères et MTEV récurrente

Prolong Study

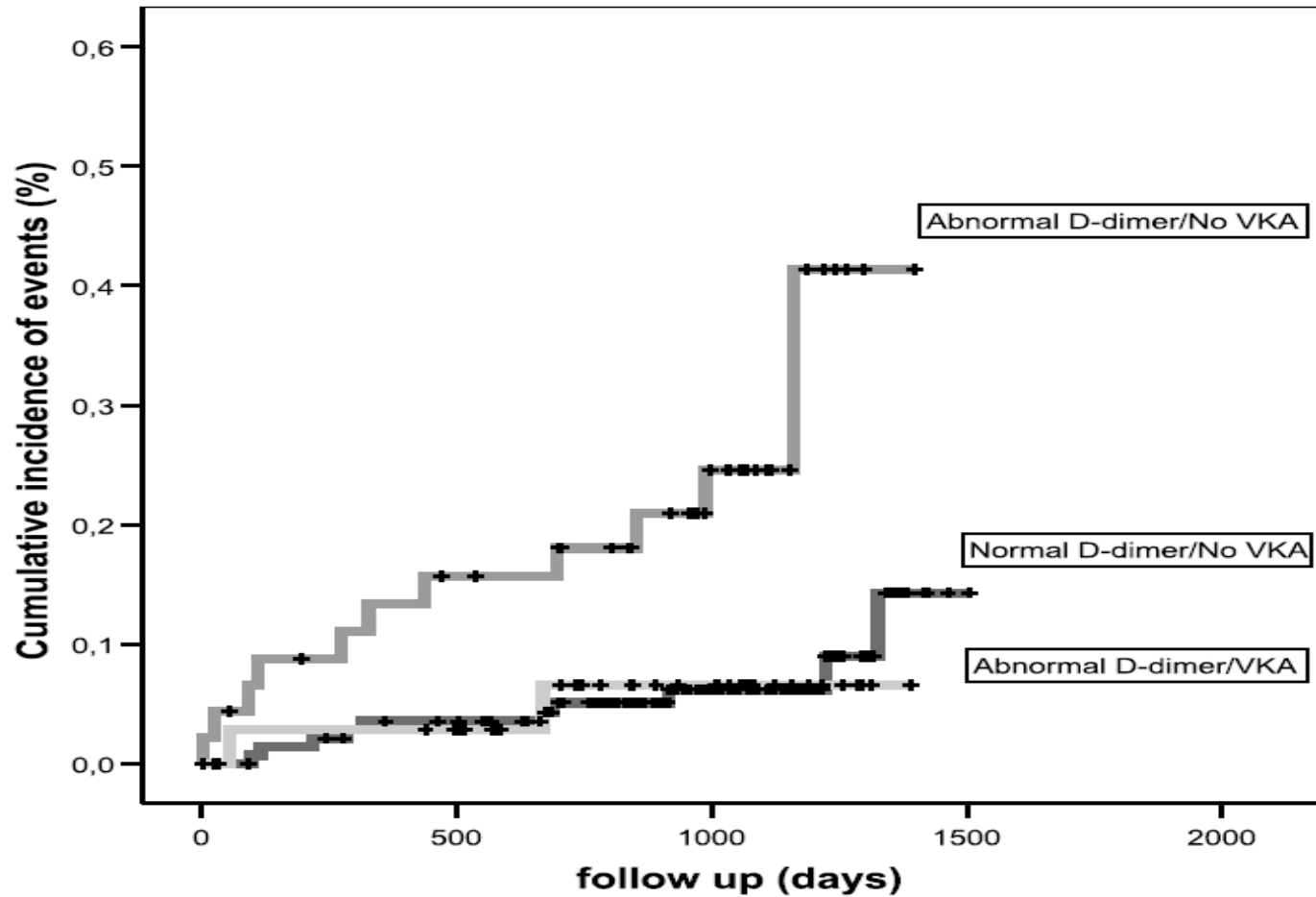
Résultats



- Patients avec [D-Di] anormaux (34 %) 1 mois après arrêt AVK ont une incidence significativement augmentée de TVP récurrente
- Patients avec [D-Di] normaux (66 %) → 4,4 % de récurrence / an

D-Dimères et MTEV récurrente

Prolong Study : Post hoc analysis PE



D-Dimères et MTEV récurrente

Prolong II Study

- Étude prospective multicentrique
 - Dosage des D-Di par méthode qualitative
- Patients ayant eu un 1^{er} épisode de TVP après traitement (6 mois au moins) avec D-Di normaux sous traitement :
 - Arrêt du traitement
 - [D-Di] testés 1 mois après l'arrêt :
 - Si normaux : dosage D-Di tous les 2 mois pendant 1 an
 - Si anormaux : reprise AVK pour 3 à 6 mois

D-Dimères et MTEV récurrente

Prolong II Study

- [D-Di] normaux 1 mois après arrêt des AVK
 - Chez 68 % des patients
- Patients dont les D-Di restent normaux à 3 mois
 - Risque de récurrence : 2,9 % patients/année
- Patients dont les D-Di deviennent anormaux au 3^{ème} mois (14%)
 - Risque de récurrence : 27 % patients/année

Hommes >>> Femmes

Table 4. Hazard ratios for main outcomes

	Hazard ratios (95% CI)			
	Unadjusted	P	Adjusted*	P
D-d normal at T90	1		1	
D-d abnormal at T90	9.38 (2.75-32.0)	< .001	7.90 (2.08-30.0)	.002
D-d abnormal after T90	3.78 (1.01-14.1)	.047	2.62 (0.68-10.1)	.161

*Adjusted for sex ($P = .025$ male vs female), and presence vs absence of comorbidities ($P = .025$).

D-Dimères et MTEV récurrente

Dulcis Study

- Etude Prospective Multicentrique
- Observer le taux de récurrence à partir du taux de D-Dimères et de l'Ultrasonographie chez patients 1^{ère} TVP après au moins 3 mois de traitement ou 12 mois en cas de maladie résiduelle
- Thromboses idiopathiques et avec facteur déclenchant
- D-dimères à J0 (sous traitement)
 - D-Di normaux à J0 => incitation arrêter le traitement avec dosage des D-Di à J15, J30, J60, J90
 - D-Di anormaux à J0 => incitation à poursuivre le traitement
 - Incitation à reprendre le traitement au premier dosage anormal
 - **Seuil D-Di adapté à l'âge pour patients > 70 ans**

D-Dimères et MTEV récurrente

Dulcis Study

Résultats

- Taux de D-Dimères négatif persistant
 - n = 528 (*377 idiopathiques et 151 avec facteur déclenchant*)
 - **Récurrence = 3% / an**
- Taux de D-Dimères positif > J0 ; n = 482
 - 373 reprises de traitement (*311 idiopathiques et 62 avec facteur déclenchant*)
 - **Récurrence = 0,7 % / an**
 - 109 refus de traitement (*83 idiopathiques et 26 avec facteur déclenchant*)
 - **Récurrence = 8,8 % / an**

Scores Prédicatifs de Récurrence de MTEV

Modèle Prédicatif de Récurrence

DASH score

- Score de Prédiction du risque de rechute lors d'un premier épisode de TVP idiopathique
- DASH = **D**-dimères ; **A**ge ; **S**ex ; **H**ormones
- TVPP et EP
- D-dimères à 1 mois (en général)

Modèle Prédictif de Récurrence

DASH score

DASH Prediction Score Derived From Cox Regression Analysis

<i>DASH Predictors</i> (N = 1,818 VTE cases)	β coefficient*	P-value	Recurrence score
1. D -dimer abnormal, after stopping AC	0.96	<0.0001	+ 2
2. A ge < 50 yr	0.43	0.002	+ 1
3. S ex - male	0.58	<0.0001	+ 1
4. H ormone use at VTE onset	-1.05	0.002	- 2
DASH Prediction Rule			
<i>DASH Score</i>	≤ 1.0	2.0	≥ 3.0
<i>Annualized VTE Recurrence Rate</i>	3.1%	6.4%	12.3%

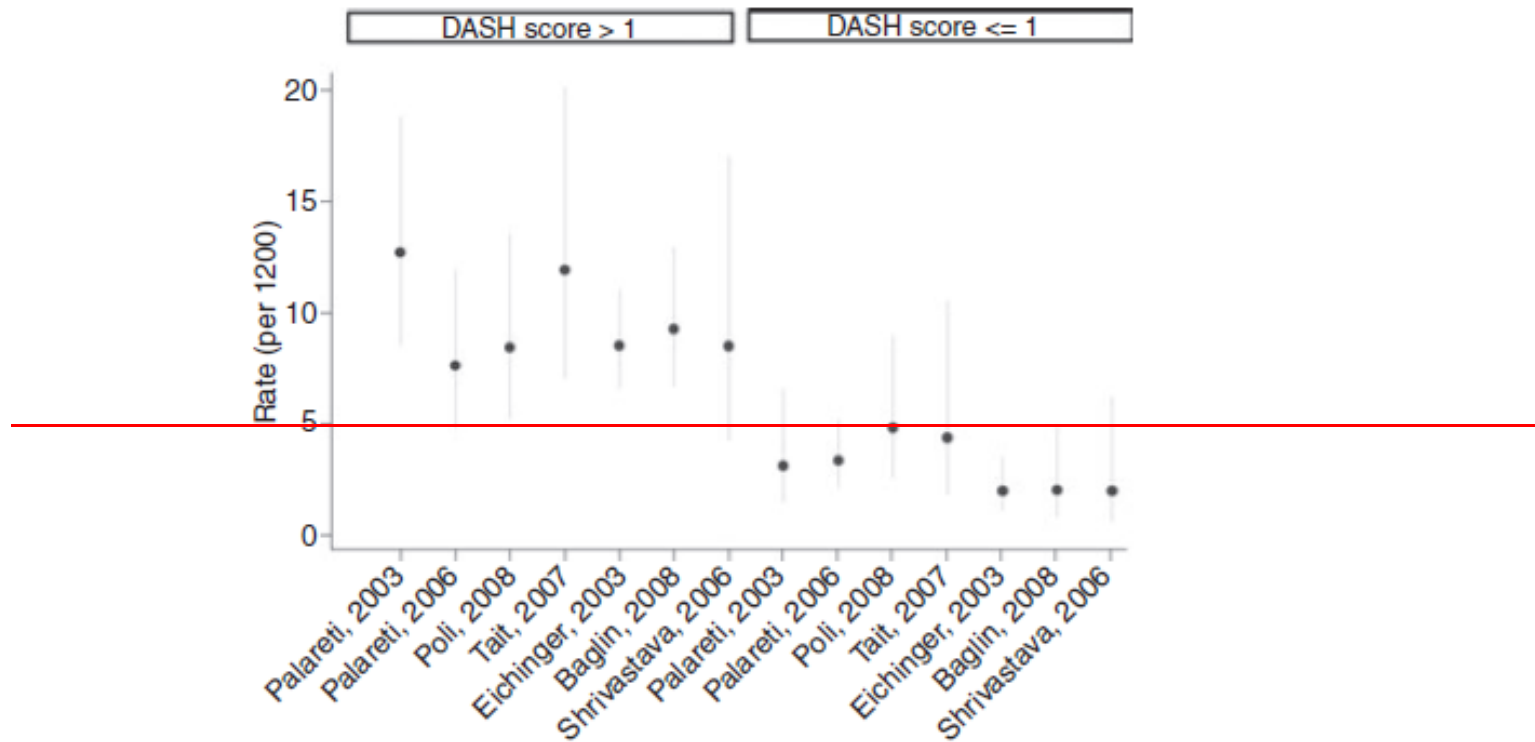
*Cox regression coefficients after backward elimination and optimism correction

Table adapted from Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. J Thromb Haemost. 2012;366:1019-1025.

Modèle Prédictif de Récurrence

DASH score

Score DASH appliqué aux études de récurrence



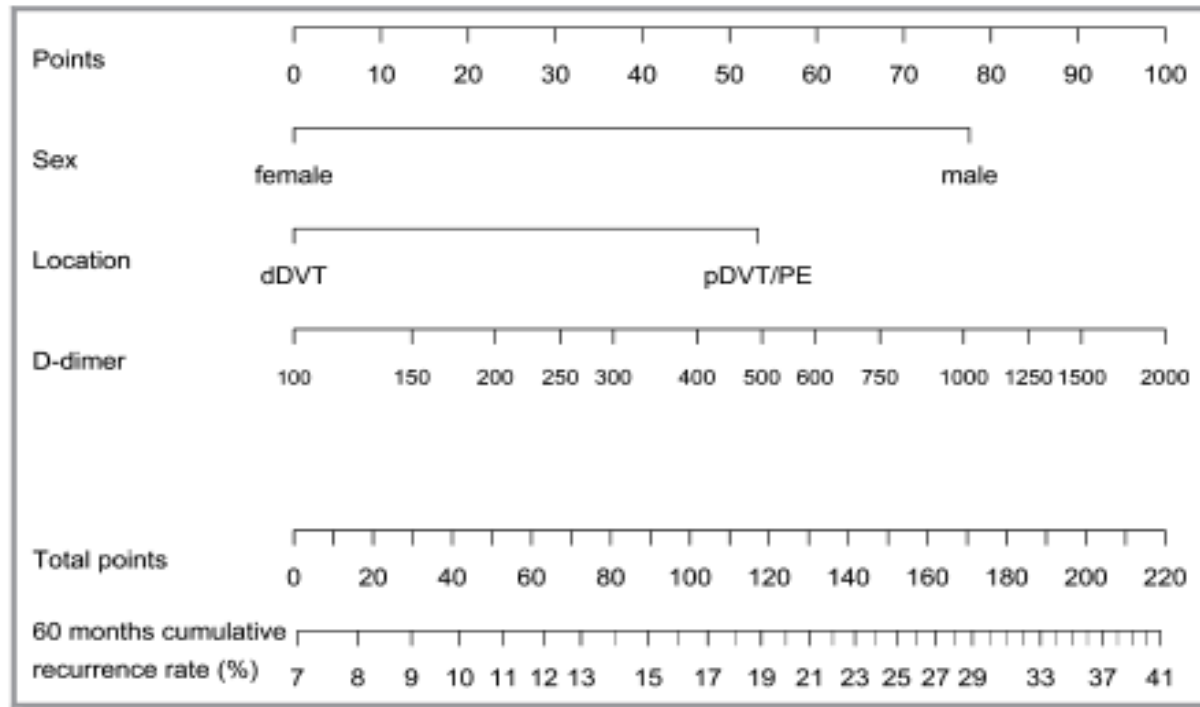
Modèle Prédictif de Récurrence

Modèle Prédictif de Vienne

- Calculateur en ligne
 - <http://cemsis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/>
- Modèle prédictif de récurrence basé sur le dosage des D-Dimères 3 semaines après l'arrêt du traitement anticoagulant
- Concerne les ETEV idiopathiques
- Ce score tient compte des données précédentes

Modèle Prédicatif de Récurrence

Modèle Prédicatif de Vienne



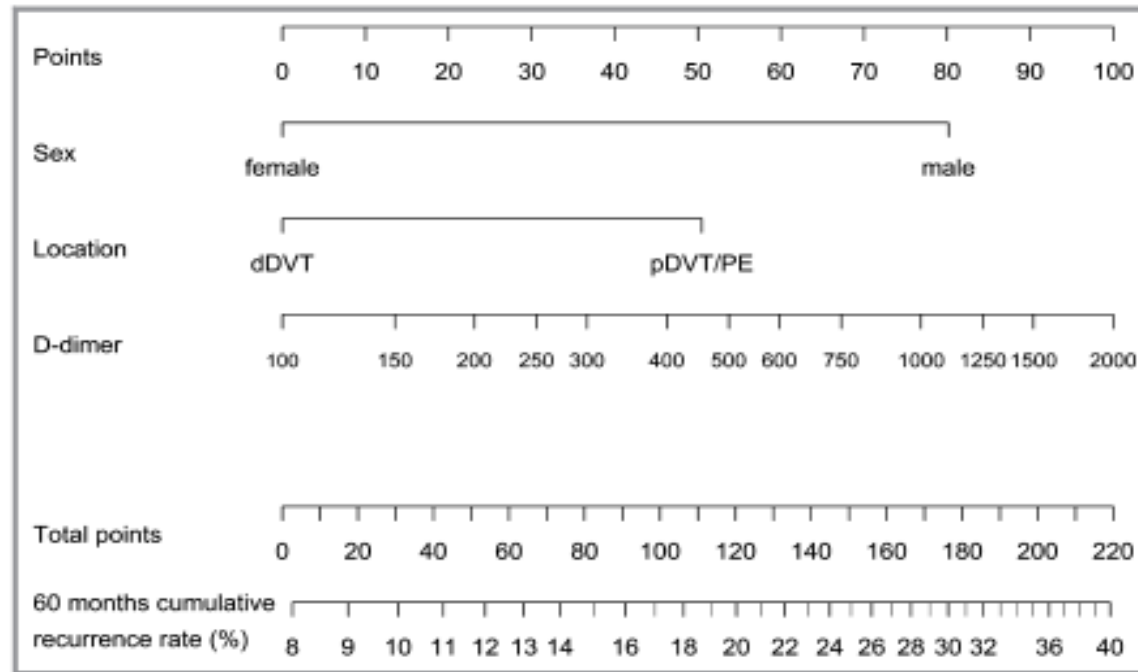
Homme, D-Dimères 950, dDVT RR= 24%, pDVT/EP RR= 35%

Femme, D-Dimères 950, dDVT RR= 13%, pDVT/EP RR= 20%

Récurrence à 60 mois, dosage D-Dimères 3 semaines après l'arrêt du traitement

Modèle Prédictif de Récurrence

Modèle Prédictif de Vienne



Homme, D-Dimères 950, dDVT RR = 26%, pDVT/EP RR = 36%

Femme, D-Dimères 950, dDVT RR = 14%, pDVT/EP RR = 21%

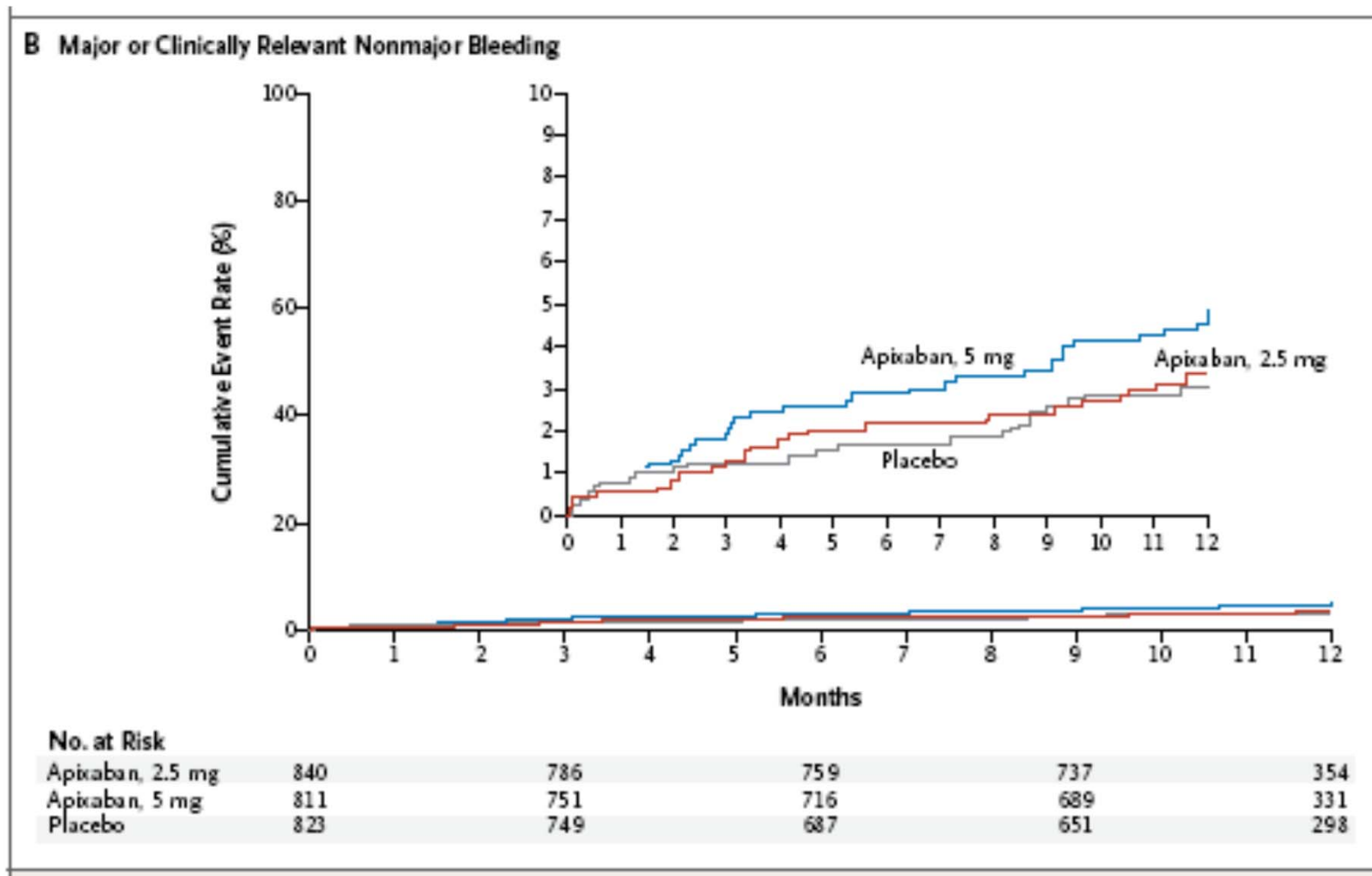
Récurrence à 60 mois, dosage D-Dimères 3 mois après l'arrêt du traitement

Enseignements et Interrogations

- Il semble raisonnable de contrôler les D-Dimères AVANT l'arrêt d'un traitement anticoagulant, à 3 semaines (*et à 3 mois*) après l'arrêt du traitement
- Dans quelle population ?
 - ETEV Idiopathiques ++++
- Faut-il reprendre un traitement ?
 - Risque hémorragique sous AVK : 3,4 % / an
 - Risque avec les ACODs ?
 - Critères ISTH pour stopper ou ne pas traiter en fonction du risque de récurrence
 - **< 5% (8%) à 1 an et/ou 15 % à 5 ans***

Avec les ACODs on tend vers ça ...

Analyse des saignements dans AMPLIFY Extension



D-Dimères : Faut-il modifier le seuil avec l'âge ?

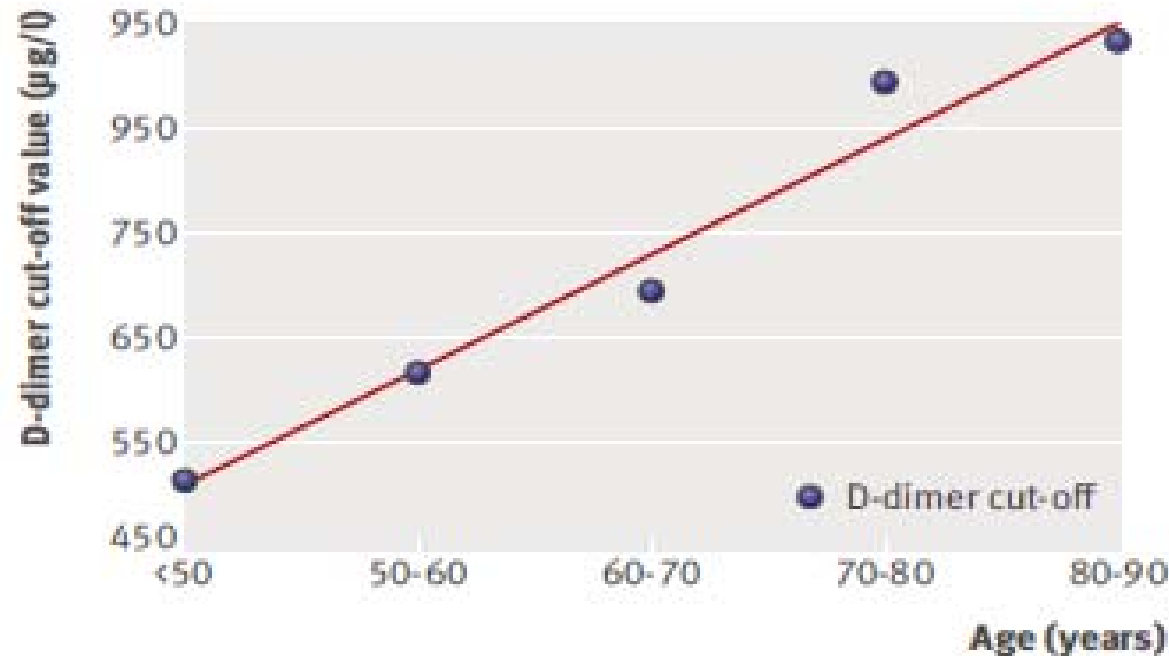
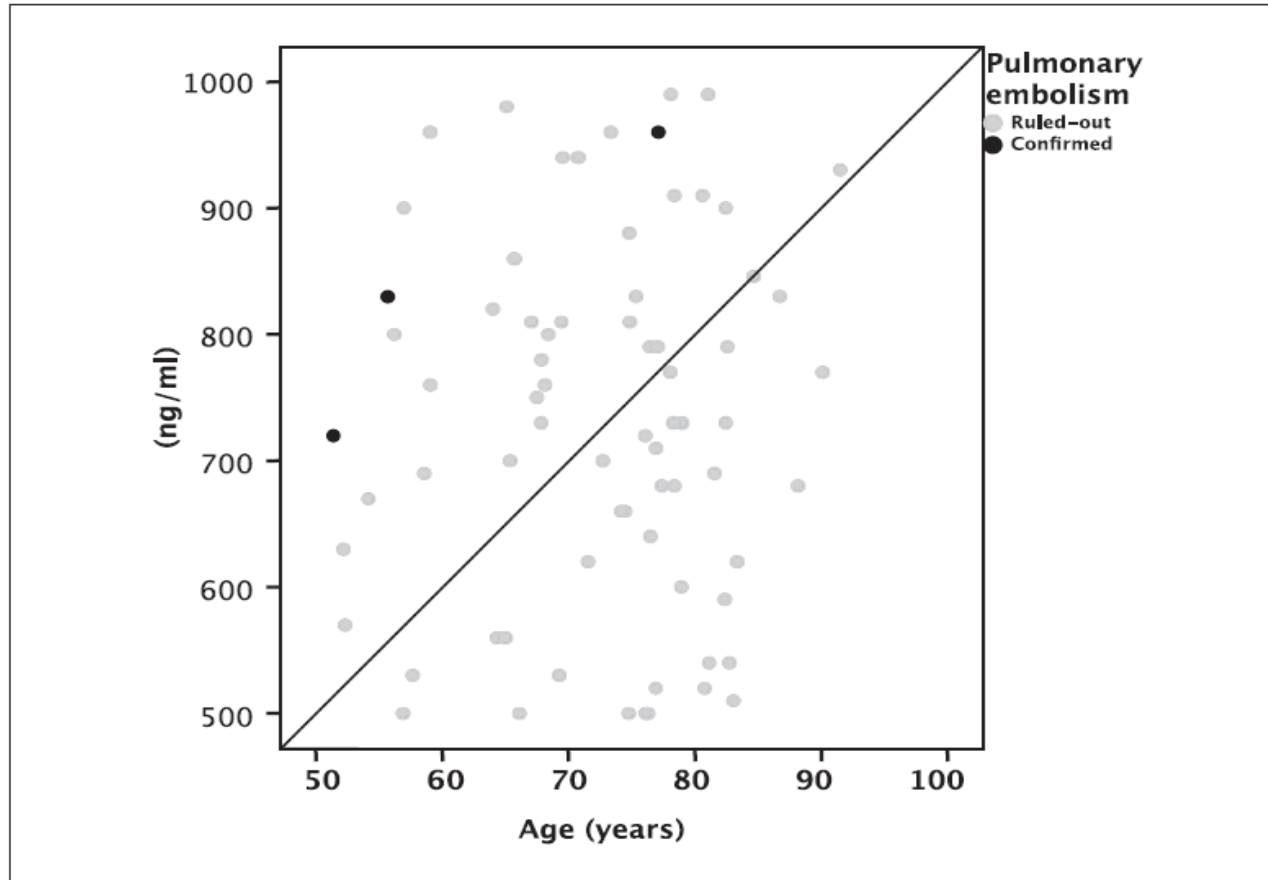


Fig 1 | Optimal cut-off values for D-dimer test for pulmonary embolism by age in patients with an unlikely clinical probability of pulmonary embolism (sensitivity set at 100%)

Seuil ajusté avec l'âge = âge x 10

D-Dimères : Faut-il modifier le seuil avec l'âge ?



Etude
Rétrospective
n=325 patients

Figure 1: D-dimer levels of patients with and without PE according to patients' age, focusing on those with D-dimer values between 500 $\mu\text{g/l}$ and 1,000 $\mu\text{g/l}$ and with age between 50 and 100 years.

D-Dimères : Faut-il modifier le seuil avec l'âge ?

(Adjust-PE Study)

- Etude prospective, multicentrique ($n = 19$) portant sur 3346 suspicion d'EP
- Patients > 50 ans avec suspicion clinique EP : probabilité clinique = score (Wells 2 ou Genève modifié) + D-Di ajustés à l'âge
- Angioscanner non réalisé chez les sujets de plus de 50 ans avec taux de D-Dimères compris entre 500 ng/ml et seuil ajusté à l'âge (suivi à 3 mois)

D-Dimères : Faut-il modifier le seuil avec l'âge ?

(Adjust-PE Study)

- Prévalence des EP = 19%
- Pour les 2898 patients avec des scores faibles ou indéterminés
 - [D-Di] < 500 ng/mL (n=817) à 3 mois → 1 patient avec EP, soit risque de présence de thrombose de 0,1 %
 - [D-Di] > 500 ng/mL et < seuil adapté à l'âge (n= 337) à 3 mois → 1 patient avec EP, soit risque de 0,3 %
 - Patients > 75 ans (n = 673) ; exclusions passent de 43 (6,4 %) à 200 (29,7 %) sans aucun patient avec EP à 3 mois, soit un risque de 0,0 % !!!

D-Dimères : Faut-il modifier le seuil avec l'âge ?

ESC Guidelines on Pulmonary Embolism 2014



[D-Di] < 500 ng/mL pour les sujets de moins de 50 ans

[D-Di] seuil adapté à l'âge pour les sujets > 50 ans

D-Dimères : aujourd'hui

- Amélioration de la prise en charge d'un patient avec suspicion de TVP avec seuils adaptés à l'âge
- D-Dimères supérieurs au seuil dans après arrêt du traitement d'une TVP
 - Bon marqueur du risque de récurrence
- D-Dimères $>$ seuil sous traitement anticoagulant = témoin d'anticoagulation
 - Certainement (à démontrer)
- D-Dimères marqueur d'activation de la coagulation en dehors des TVP
 - Oui
 - Applications ?

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**