



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

PERTINENCE D'AJUSTER LE SEUIL DE POSITIVITÉ DU TEST D-DIMÈRES EN FONCTION DE L'ÂGE DES PATIENTS À FAIBLE RISQUE D'ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE 05-16
JUILLET 2016

Sylvain L'Espérance, Ph.D.
Martin Bussières, B.Sc.
Martin Coulombe, M.Sc., MAP
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC
Yves Lacasse, M.D., M.Sc., FRCPC

CONTEXTE

Le dosage des D-dimères est un test sanguin rapide effectué en situation d'urgence dans les hôpitaux afin d'exclure la possibilité d'un évènement thromboembolique veineux chez les patients à faible risque. Bien que ce test ait une bonne sensibilité, la fréquence de résultats faux positifs tend à augmenter avec l'âge contribuant ainsi à accroître la demande d'examen en imagerie médicale.

Au début de l'année 2016, le Comité d'ETMIS de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval (IUCPQ) publiait un rapport d'évaluation sur le sujet. L'objectif était de déterminer si l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge du patient est une pratique efficace et sécuritaire à l'urgence pour la clientèle ambulatoire avec un risque d'évènements thromboemboliques veineux cliniquement faible à modéré [1]. La recherche documentaire effectuée pour la recension des documents couvre la période du début des bases de données jusqu'au 5 février 2016. Suivant l'évaluation approfondie des données probantes, le Comité d'ETMIS de l'IUCPQ a recommandé :

1. De ne pas introduire à l'urgence la pratique d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge;
2. D'envisager d'entreprendre une étude prospective pour évaluer la performance diagnostique du test de D-dimères lorsqu'ajusté en fonction de l'âge.

Récemment, une méta-analyse portant sur les effets potentiels de l'ajustement du seuil de positivité du test des D-dimères sur les taux de tests négatifs et de faux-négatifs a été publiée [2]. Les principaux résultats de cette étude sont présentés ci-dessous.

L'étude de van Es *et al.* (2016)

L'étude de van Es *et al.* avait pour objectif d'évaluer et de comparer l'efficacité et la sécurité d'utiliser une règle de décision clinique comprenant une évaluation clinique avec l'échelle de Wells et un test de dosage des D-dimères afin d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire [2]. Les indicateurs d'intérêt dans cette étude étaient l'efficacité et le taux d'échec de la règle de décision clinique par la mesure du taux de tests négatifs et du taux de tests faux-négatifs. Des analyses de divers sous-groupes de patients à risque d'embolie pulmonaire ont été menées incluant les patients hospitalisés, ceux avec des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique (MOPC), de cancer, de thrombose veineuse profonde (TVP) ou des symptômes présents depuis plus de sept jours. Également, les auteurs ont procédé à des analyses par groupe d'âge en ciblant les patients âgés de 51 à 74 ans de même que pour ceux âgés de 75 ans et plus.

Une recherche documentaire a été réalisée entre janvier 1998 et février 2016 afin d'identifier des études cliniques dont les participants (adultes, hémodynamiquement stables, se présentant dans une urgence avec des signes et symptômes suggérant une embolie pulmonaire) avaient été recrutés de façon prospective et consécutive. Dans les études éligibles, les participants ayant obtenu un score de Wells de quatre et moins combiné avec un résultat négatif à test quantitatif de D-dimères devaient être suivis prospectivement pendant trois mois sans avoir recours à un test d'imagerie médicale ou à l'administration d'une anticoagulation. Six études cliniques [3-8], totalisant 7 268 patients, ont été incluses. Une étude parmi celles retenues a évalué l'effet d'ajuster *a priori* le seuil de positivité selon l'âge des participants [3]. Les données individuelles de tous les participants inclus dans ces études ont été obtenues et analysées. Une analyse *post-hoc* de reclassification des données individuelles a été effectuée pour cinq de ces études afin d'évaluer l'efficacité de l'ajustement du seuil de positivité du test D-dimères selon l'âge des patients.



Les principaux résultats des analyses sont présentés au Tableau 1. Globalement, les résultats suggèrent que l'usage d'un seuil ajusté pour l'âge:

- ✓ est associé à une augmentation absolue non statistiquement significative (selon l'analyse des intervalles de confiance) de 4,6 % de la proportion de patients pour qui un examen d'imagerie médicale n'était pas requis comparativement à l'utilisation d'un seuil conventionnel. Cette augmentation est plus marquée chez les personnes ayant un diagnostic de MPOC (10,2 % [IC à 95 % : 9,4 à 10,9]) et chez celles âgées de 75 ans et plus (12,1 % [IC à 95 % : 11,4 à 12,7]);
- ✓ est associé à une augmentation non statistiquement significative (selon l'analyse des intervalles de confiance) de la proportion de résultats faux-négatifs comparativement à l'utilisation d'un seuil conventionnel (0,65 à 0,94%). L'augmentation chez les personnes ayant un diagnostic de MPOC (de 0,74 % à 1,2 %) et chez celles âgées de 75 ans et plus (de 0 % à 2,1 %) semble plus importante que dans les autres groupes évalués. Un décès a été constaté parmi les patients qui avaient eu un résultat faux-négatif.

Suivant leurs analyses, les auteurs recommandent d'utiliser en combinaison avec un test de prédiction clinique Wells, un seuil de positivité du test D-dimères ajusté selon l'âge des patients. Cette approche pourrait permettre d'augmenter le nombre de personnes pour qui un test supplémentaire d'imagerie médicale ne serait pas requis, et ce, sans compromettre la sécurité des patients. Les auteurs soulignent des limites à leur étude incluant les éléments suivants : 1) analyses *post-hoc* des bases de données pour 5 des 6 études, 2) hétérogénéité entre les études au niveau des caractéristiques des patients et des types de tests de D-dimères utilisés, 3) faible puissance statistique pour évaluer le taux de résultats faux-négatifs.

COMMENTAIRES

La méta-analyse de van Es *et al.* est de bonne qualité méthodologique. Les résultats sur lesquelles reposent la conclusion des auteurs sont toutefois discutables. En effet, les limites rapportées dans le rapport d'évaluation du Comité ETMIS sur la précédente méta-analyse de Schouten *et al.* [9] sont à peu de chose près applicables à celle-ci. Bien que van Es *et al.* aient limité le niveau d'hétérogénéité clinique en ne ciblant que les études prospectives ayant utilisé une échelle de probabilité clinique de type Wells, l'hétérogénéité en lien avec les populations incluses et les tests utilisés demeure. De plus, pour cinq des six études incluses, l'objectif premier était de procéder à la validation d'algorithmes décisionnels cliniques pour le diagnostic d'événements thromboemboliques veineux. Par conséquent, une seule de ces études avait pour objet d'évaluer *a priori* la performance diagnostique du dosage des D-dimères en ajustant le seuil de positivité pour l'âge [3]. L'évaluation *a priori* prévoit libérer le patient sans examen d'imagerie médicale lorsque le résultat de test D-dimères est normal après ajustement du seuil pour l'âge. L'approche d'analyse post-hoc du seuil d'ajustement des D-dimères

pourrait ainsi avoir pour conséquence de surestimer la performance diagnostique du dosage des D-dimères. En effet, les patients classés *a posteriori* «D-dimères négatifs» suivant le réajustement du seuil de positivité ont été investigués par imagerie médicale afin d'éliminer la possibilité de survenue d'un événement thromboembolique veineux. Ainsi, suivant la règle de décision clinique, on ne peut pas exclure qu'une proportion de ces patients, dont le résultat de D-dimères était positif avant la ré-analyse, ait été mise sous anticoagulothérapie. Dans un tel cas, le nombre d'événements thromboemboliques veineux pouvant survenir dans ce sous-groupe, pour lequel le seuil a été ajusté, s'en trouve réduit pendant la période de suivi.

Tel qu'observé dans l'étude de van Es *et al.*, l'ajustement du résultat des D-dimères en fonction de l'âge soulève également des questions de pertinence et de sécurité, particulièrement pour les patients âgés de 75 ans et plus et ceux avec une MPOC. Toutefois, les auteurs de la méta-analyse considèrent sécuritaire les taux de faux-négatifs observés pour le diagnostic d'embolie pulmonaire en s'appuyant sur une règle qui fixe le taux d'échec à la borne supérieure d'un intervalle de confiance à 95 % à 3% et moins [10]. Pourtant, dans les sous-populations mentionnées, le taux de résultats faux négatifs pourrait atteindre selon l'intervalle de confiance calculée 5,9% et 25,3%, respectivement. Ces résultats soulèvent des préoccupations quant à la possibilité, en situation d'urgence, de manquer un diagnostic d'événements thromboemboliques veineux avec les conséquences qui pourraient s'en suivre pour le patient. Ainsi, la décision d'implanter une telle pratique doit prendre en considération la balance des risques et des bénéfiques, et ce, dans le meilleur intérêt de la sécurité des soins pour les patients.

CONCLUSION

Considérant les bénéfiques potentiels de cette pratique et la responsabilité de prodiguer des soins sécuritaire à sa clientèle, le Comité ETMIS de l'IUCPQ maintient, à la lumière des nouvelles données répertoriées, sa recommandation de ne pas introduire à l'urgence la pratique d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge. Cette recommandation prend en considération l'incertitude entourant l'ajustement du seuil des D-dimères selon l'âge, notamment pour les personnes âgées de 75 ans et plus, et le contexte actuel de la pratique médicale en urgence qui ne prévoit pas de suivi particulier pour les patients avec un résultat négatif après ajustement.

RÉFÉRENCES

- [1] Bussières M. *et al.* ETMIS-IUCPQ 01-16, 2016.
- [2] van Es N. *et al.* *Ann Intern Med.* 2016.
- [3] Righini M. *et al.* *JAMA.* 2014; 311(11): 1117-24.
- [4] Mos IC *et al.*, *Thromb Res.* 2014; 133(6): 1039-44.
- [5] Galipienzo J. *et al.*, *Rom J Intern Med.* 2012; 50(3): 195-202.
- [6] Douma RA *et al.*, *Ann Intern Med.* 2011; 154(11): 709-18.
- [7] Goekoop RJ *et al.*, *Thromb Haemost.* 2007; 97(1): 146-50.
- [8] van Belle A *et al.*, *JAMA.* 2006; 295(2): 172-9.
- [9] Schouten HJ *et al.*, *BMJ.* 2013; 346: f2492.
- [10] van Beek EJ *et al.*, *Clin Radiol.* 2001; 56(10): 838-42.

Tableau 1. Principaux résultats de l'étude de van Es et al. selon le seuil de positivité du test D-dimères utilisé

	Global (n = 7268) % (IC à 95 %)	Cancer % (IC à 95 %)		MPOC % (IC à 95 %)		≤ 50 ans (n = 2661) % (IC à 95 %)	51 – 74 ans (n = 3398) % (IC à 95 %)	≥ 75 ans (n = 1200) % (IC à 95 %)
		OUI (n = 938)	NON (n = 6264)	OUI (n = 856)	NON (n = 6017)			
Proportion de tests négatifs¹								
Seuil conventionnel (500 µg/L)	28 (20,5 à 37)	9,1 (6,8 à 12)	30,4 (23 à 39,1)	21,3 (16,6 à 26,8)	29,8 (20,2 à 41,5)	45,1 (34,9 à 55,7)	22,4 (17,5 à 28,2)	8,4 (6,3 à 11)
Seuil ajusté (âge X 10 µg/L)	32,6 (24,6 à 41,7)	13,1 (10,6 à 16,1)	35,2 (27,3 à 43,9)	31,5 (26,5 à 37)	33,4 (23,2 à 45,2)	45,1 (34,7 à 55,8)	28 (20,7 à 36,5)	20,3 (15,9 à 25,5)
Différence absolue	4,6 (4,3 à 4,8)	3,8 (3,1 à 4,4)	4,7 (4,5 à 5)	10,2 (9,4 à 10,9)	3,6 (3,4 à 3,7)	0 (NA)	5,6 (5,2 à 6,2)	12,1 (11,4 à 12,7)
Proportion de tests faux-négatifs²								
Seuil conventionnel (500 µg/L)	0,65 (0,38 à 1,11)	2,6 (0,57 à 11)	0,57 (0,31 à 1)	0,74 (0,11 à 4,7)	0,64 (0,37 à 1,1)	NE	NE	NE
Seuil ajusté (âge X 10 µg/L)	0,94 (0,58 à 1,5)	1,4 (0,15 à 12,6)	0,89 (0,57 à 1,4)	1,2 (0,03 à 25,3)	0,90 (0,54 à 1,5)	0,83 (0,15 à 4,3)	0,59 (0,22 à 1,6)	2,1 (0,71 à 5,9)

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique, IC à 95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NE : valeur non estimable

¹ : proportion de patients ayant un score de Wells de quatre et moins et un test de D-dimères négatif

² : proportion de patients ayant eu une TVP symptomatique ou une embolie pulmonaire mortelle ou non pendant un suivi de trois mois ou ayant eu une embolie pulmonaire confirmée au moment du début de l'étude et qui avait été exclu en raison d'un score de Wells de quatre et moins et un test de D-dimères négatif.