



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

**Pertinence d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères
en fonction de l'âge chez les patients à faible risque
d'évènements thromboemboliques veineux**

Rapport d'évaluation 01-16

Comité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
(ETMIS)

FÉVRIER 2016

**Pertinence d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge chez les patients
à faible risque d'évènements thromboemboliques veineux**

Rapport d'évaluation

01-16

préparé par

Martin Bussières¹, B.Sc.
Sylvain L'Espérance¹, Ph.D.
Martin Coulombe¹, M.Sc. MAP
Marc Rhainds¹, M.D., M.Sc., FRCPC
Yves Lacasse², M.D., M.Sc., FRCPC

¹UETMIS, CHU de Québec - Université Laval

²Département de pneumologie et responsable des activités d'ETMIS,
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

FÉVRIER 2016

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec - Université Laval pour le Comité ETMIS de l'IUCPQ – Université Laval.

COORDINATION

Dr Yves Lacasse, responsable des activités d'ETMIS, IUCPQ – Université Laval

Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique, UETMIS, CHU de Québec - Université Laval

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

Madame Francine Daudelin, technicienne en administration, module Évaluation et expérience patient, Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques (DEQEPAJ), CHU de Québec - Université Laval

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité d'ETMIS de l'IUCPQ, s'adresser à :

Docteur Yves Lacasse, pneumologue

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

2725, Chemin Ste-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5

Yves.Lacasse@med.ulaval.ca

418 656-8711 poste : 5566

Comment citer ce document :

Le Comité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. Pertinence d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge chez les patients à faible risque d'événements thromboemboliques veineux - Rapport d'évaluation préparé par Martin Bussières, Sylvain L'Espérance, Martin Coulombe, Marc Rhainds et Yves Lacasse (ETMIS-IUCPQ 01-16) Québec, 2016, XI, 49 p.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte. Les photos et images utilisées dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright © 2016 ETMIS – IUCPQ – Université Laval.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionnée.

REMERCIEMENTS

Le Comité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) de l'IUCPQ – Université Laval remercie les personnes qui ont collaboré à la préparation de ce rapport d'évaluation en apportant leur expertise et leur point de vue.

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

M. Martin Bussièrès, agent de recherche, CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Stéphanie Cloutier, hématologue, IUCPQ – Université Laval

Dr Yves Lacasse, pneumologue, responsable des activités d'ETMIS, IUCPQ – Université Laval

M. Sylvain L'Espérance, agent de recherche, CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Joanne Provencher, urgentologue, IUCPQ – Université Laval

Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS, CHU de Québec – Université Laval

FINANCEMENT

Ce projet a été financé par le Comité d'ETMIS de l'IUCPQ – Université Laval.

AVANT-PROPOS

Le Comité d'ETMIS de l'IUCPQ – Université Laval a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

COMITÉ ETMIS

Dr François Aumond, directeur des services professionnels

M^{me} Micheline Chamard, adjointe à la Direction des services professionnels

Dr Denis Coulombe, cardiologue, directeur de l'enseignement universitaire

M. Maxime D. Guillemette, représentant de la Direction des ressources informationnelles et technologiques

Dr Yves Lacasse, pneumologue, responsable scientifique du Comité ETMIS

M^{me} Carole Lavoie, coordonnatrice de la qualité et de la gestion des risques

Dr François Lellouche, interniste-intensiviste, représentant de la Table des chefs de département

M^{me} Isabelle Rivard, chef du Services des archives médicales et des secrétariats médicaux

M. Serge Simard, biostatisticien, représentant de la Direction de la recherche universitaire

M^{me} Nathalie Thibault, directrice des soins infirmiers

Ce document présente les informations répertoriées au 5 février 2016 pour les volets efficacité et innocuité selon la méthodologie de recherche documentaire développée. Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité de l'IUCPQ – Université Laval, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, l'IUCPQ – Université Laval, le CHU de Québec - Université Laval, les membres du groupe de travail de même que les membres du Comité ETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

SOMMAIRE

L'équipe d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval (IUCPQ) a reçu le mandat du Comité d'ETMIS de réaliser un projet visant à évaluer la sécurité et les impacts organisationnels de l'utilisation d'un seuil de référence ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères lors de la détermination du risque d'évènements thromboemboliques veineux chez les personnes âgées.

Les données probantes issues d'une étude de synthèse supportent l'utilisation d'un seuil ajusté pour l'âge pour le dosage des D-dimères chez les patients ayant plus de 50 ans. Cependant, aucune des études primaires incluses n'avait pour objet d'évaluer la performance diagnostique du dosage des D-dimères en ajustant *a priori* le seuil de positivité pour l'âge. Une seule étude prospective a été publiée à ce jour. Les résultats montrent que l'ajustement du seuil de positivité des D-dimères pourrait potentiellement bénéficier à un faible échantillon de la population visée. De plus, les nombreuses lacunes méthodologiques de même que l'hétérogénéité clinique présente limitent la portée des résultats et questionnent la faisabilité d'appliquer cette procédure dans la pratique clinique courante.

L'analyse de l'ensemble des données disponibles révèle que le test de D-dimères est une des composantes d'un algorithme clinique décisionnel utilisé lors de l'évaluation du risque d'évènements thromboemboliques veineux à l'urgence. De plus, les résultats indiquent que l'ajustement du seuil de positivité des D-dimères en fonction de l'âge des patients constitue à ce jour une pratique dont la pertinence clinique n'a pas été démontrée. L'appréciation de l'ensemble des données probantes conduit le Comité d'ETMIS de l'IUCPQ à recommander de ne pas introduire pour le moment une pratique d'ajuster à l'urgence le seuil de positivité des D-dimères en fonction de l'âge des patients. Toutefois, l'IUCPQ pourrait envisager d'entreprendre une étude prospective pour évaluer la performance diagnostique du test de D-dimères lorsqu'ajusté en fonction de l'âge.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

FEU	<i>Fibrinogen equivalent units</i> ; équivalent fibrinogène
IC à 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
NNT	<i>Number needed to treat</i> ; nombre de sujets à traiter
PERC	<i>Pulmonary embolism rule-out criteria</i> ; critères pour exclure une embolie pulmonaire
RR	Risque relatif
TDM	Tomodensitométrie

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	II
AVANT-PROPOS.....	III
SOMMAIRE	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	V
TABLE DES MATIÈRES	VIII
LISTE DES ANNEXES.....	IX
RÉSUMÉ.....	IX
1. INTRODUCTION.....	1
2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION.....	2
2.1 Question décisionnelle.....	2
2.2 Questions d'évaluation.....	2
3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION.....	3
3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité	3
3.1.1 Recherche documentaire	3
3.1.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications	3
3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données	3
3.2 Contextualisation	4
3.3 Révision	4
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	5
4.1 Pathophysiologie et dépistage des événements thromboemboliques veineux	5
4.1.1 Thromboses veineuses profondes	5
4.1.2 Embolies pulmonaires	5
4.2 Les D-dimères.....	7
4.2.1 Informations générales sur le test	7
4.2.2 Méthodes de dosage	8
4.3 Le dosage des D-dimères à l'Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval	9
5. RÉSULTATS.....	10
5.1 Efficacité et sécurité.....	10
5.1.1 Étude de synthèse	10
5.1.2 Études de cohortes de la méta-analyse	13
5.1.2.1 Embolie pulmonaire	13
5.1.2.2 Thromboses veineuses profondes	18
5.1.3 Mise à jour de la méta-analyse	25
5.1.4 Guides de pratique clinique	28
5.1.5 Études en cours ou non publiées	31
6. DISCUSSION.....	32

7. RECOMMANDATIONS.....	35
8. CONCLUSION.....	37
RÉFÉRENCES	47

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1.	SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE	38
ANNEXE 2.	STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES	40
ANNEXE 3.	SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS	42
ANNEXE 4.	RAISONS D'EXCLUSIONS.....	43

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

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 événement 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. L'utilisation d'un seuil ajusté pour l'âge pourrait permettre d'améliorer la spécificité du test de D-dimères chez les patients âgés. Une demande a été formulée au Comité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval (IUCPQ) afin d'évaluer la sécurité et les impacts organisationnels de l'utilisation d'un seuil de référence ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères lors de la détermination à la salle d'urgence du risque d'événements thromboemboliques veineux chez les personnes âgées.

QUESTION DÉCISIONNELLE

Est-ce que le seuil de positivité pour le dosage des D-dimères à l'IUCPQ doit être ajusté en fonction de l'âge du patient chez la clientèle ambulatoire de l'urgence?

QUESTIONS D'ÉVALUATION

1. Est-ce que la pratique d'ajuster le seuil de positivité selon l'âge pour l'interprétation des résultats d'un test de D-dimères est sécuritaire chez des adultes ayant un risque d'événements thromboemboliques veineux cliniquement faible à modéré?

Questions facultatives :

2. Est-ce que le taux d'événements thromboemboliques veineux réels ou suspectés lors d'un ajustement du seuil de positivité des D-dimères varie en fonction :
 - a. de l'échelle de pointage utilisée pour l'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire?
 - b. de la méthode de détection des D-dimères?
3. Quel serait l'impact organisationnel de l'application d'un seuil ajusté selon l'âge pour la mesure des D-dimères au regard des demandes d'utilisation des examens d'angiographie par tomographie à densité (TDM) pour la clientèle ambulatoire de l'urgence?

MÉTHODOLOGIE

Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir de plusieurs bases de données indexées et de la littérature grise. Les sites Internet d'organismes en ETMIS ainsi que ceux d'associations professionnelles ont été consultés afin de rechercher des documents pertinents. L'indicateur primaire était le nombre de cas faux négatifs au résultat du test de D-dimères. Les documents rédigés en français ou en anglais, publiés depuis le début des bases de données, ont été inclus. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. Deux évaluateurs ont procédé de manière indépendante à la sélection, à l'évaluation de la qualité des documents et à l'extraction des données. Les désaccords ont été résolus par consensus avec un troisième évaluateur.

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire. Les membres du groupe ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations ainsi qu'à l'analyse de la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation. Ces échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer ainsi qu'à l'élaboration des constats et des recommandations.

GÉNÉRALITÉS

Combiné à une mesure de probabilité clinique faible ou modérée d'événements thromboemboliques veineux, un résultat de D-dimères inférieur au seuil de positivité (500 µg/L équivalent fibrinogène) permet d'exclure, dans un grand nombre de cas, le diagnostic de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Lorsque le résultat est supérieur ou égal à ce seuil, il s'en suit l'ajout d'examen diagnostiques complémentaires en imagerie médicale (p. ex. : angiographie par TDM,

scintigraphie pulmonaire) afin d'éliminer une présomption d'évènements thromboemboliques veineux. Suite à une confirmation du diagnostic, un traitement anticoagulant est habituellement administré pour une durée minimale de trois mois en absence de gravité clinique immédiate.

RÉSULTATS

Au total, 71 publications ont été sélectionnées et évaluées pour leur éligibilité. La sélection finale comprend une étude de synthèse, trois guides de pratique clinique, cinq ré-analyses d'études primaires, une étude rétrospective et une étude prospective.

Étude de synthèse

La méta-analyse visait à déterminer si l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères constituait une stratégie plus efficace et sécuritaire que l'utilisation d'un seuil conventionnel pour exclure la possibilité d'évènements thromboemboliques veineux chez les personnes âgées. Les indicateurs de résultats incluaient la prévalence d'évènements thromboemboliques veineux mesurés à trois mois ainsi que la sensibilité et la spécificité associées à l'utilisation d'un seuil ajusté ou non de D-dimères. Les auteurs ont conclu que l'utilisation d'un seuil ajusté pour l'âge combinée à une faible probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux augmente la spécificité du test de D-dimères sans en modifier la sensibilité chez les patients de 51 ans et plus. Toutefois, avant son implantation, une étude d'impact prospective serait requise pour confirmer l'utilité et l'acceptabilité de cette approche.

Dans l'ensemble, la qualité de la méta-analyse a été jugée satisfaisante. Toutefois, un niveau important d'hétérogénéité clinique a été noté entre les études de cohortes incluses, ce qui questionne d'ailleurs la pertinence d'avoir agrégé ces résultats. De plus, la méta-analyse comprend cinq études primaires qui sont le résultat d'une ré-analyse rétrospective de 14 études de cohortes prospectives différentes. La conception inhabituelle de cette étude de synthèse invite à la prudence quant à l'interprétation des résultats et à la généralisation de ses conclusions. Afin de mieux apprécier les résultats issus de cette étude, une analyse détaillée de chacune des études originales de cohorte incluses dans la méta-analyse a été réalisée.

Ré-analyse des études primaires incluses dans la méta-analyse

L'examen approfondi des cinq études incluses dans la méta-analyse révèle que l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères a été effectué *a posteriori* en se basant sur les données de 14 études prospectives dont l'objectif premier était de procéder à la validation d'algorithmes décisionnels cliniques pour le diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux. Aucune de ces études n'avait pour objet d'évaluer la performance diagnostique du dosage des D-dimères en ajustant le seuil de positivité pour l'âge soulevant ainsi des questions sur la validité et la fiabilité des résultats publiés à ce jour. En effet, l'ajustement *a posteriori* du seuil de positivité pourrait avoir contribué à une surestimation de la performance diagnostique du dosage des D-dimères. Il ressort de cette ré-analyse que les patients classés *a posteriori* dans la catégorie « D-dimères négatifs » suite à un réajustement du seuil de positivité ont été investigués en imagerie médicale afin d'éliminer la possibilité d'un évènement thromboembolique veineux. Ainsi, suivant la règle de décision clinique, on ne peut 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'évènements thromboemboliques veineux pouvant survenir dans ce sous-groupe, pour lequel le seuil a été ajusté, s'en trouve réduit pendant la période de suivi.

Mise à jour de la méta-analyse

Étude rétrospective

L'étude visait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'ajuster selon l'âge le seuil de positivité du test de D-dimères. Pendant une période d'un an, tous les patients inscrits à l'urgence avec une suspicion d'embolie pulmonaire et qui avaient subi un examen d'angiographie pulmonaire par TDM étaient éligibles à participer à cette étude. La comparaison de la proportion de tests de D-dimères négatifs avant et après ajustement pour l'âge a été réalisée rétrospectivement. Les cas d'embolie pulmonaire étaient diagnostiqués à partir du résultat initial de l'angiographie par TDM ou lors du suivi à 90 jours. La proportion de résultats négatifs au test de D-dimères était plus élevée après ajustement pour l'âge comparativement au seuil conventionnel. Toutefois, le taux d'échec au test à 90 jours était plus élevé après ajustement alors que quatre cas d'embolie pulmonaire auraient pu être manqués comparativement à aucun avec le seuil conventionnel. Les auteurs ont

conclu que l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge est associé à une faible prévalence d'échec lorsque le résultat du test est négatif. En raison des limites de leur étude, ils suggèrent d'entreprendre une étude prospective avant d'introduire ce changement dans la pratique clinique.

Étude prospective

L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'utilisation d'un seuil ajusté selon l'âge est associée à une augmentation de la capacité diagnostique du test de D-dimères chez les personnes âgées de 50 ans et plus chez qui une embolie pulmonaire est suspectée. Le test de D-dimères était effectué à l'urgence chez les personnes éligibles présentant une probabilité clinique faible ou modérée d'embolie pulmonaire à partir de six méthodes de dosage des D-dimères. Contrairement aux études précédentes, les patients dont le résultat de D-dimères se situait entre le seuil conventionnel et le seuil ajusté pour l'âge n'avaient pas d'examen d'imagerie médicale et étaient suivis pendant trois mois. Les résultats au suivi ne suggèrent pas de différence entre les groupes de patients selon que le résultat négatif au test de D-dimères avait été déterminé à partir du seuil ajusté ou conventionnel. Comparativement au seuil conventionnel, l'usage d'un seuil ajusté pour l'âge était associé à une augmentation de la proportion de résultats négatifs chez les personnes âgées de plus de 75 ans (29,7 % versus 6,4 %). Les auteurs ont conclu que la combinaison d'un test de probabilité clinique et d'un seuil ajusté pour l'âge au test de D-dimères permet d'augmenter la proportion de cas d'embolie pulmonaire à exclure, et ce, avec une faible probabilité d'évènements thromboemboliques veineux subséquents. L'utilité clinique de cet ajustement, de même que son rapport coût-efficacité et son impact sur la qualité des soins prodigués, devraient être évalués dans les prochaines études.

Les résultats présentés sont d'un grand intérêt mais questionnent la faisabilité d'appliquer dans la pratique clinique courante l'ajustement du seuil de positivité du test des D-dimères en raison des limites de cette étude. On note de l'hétérogénéité au plan clinique au regard, par exemple, des méthodes de dosage des D-dimères et de la confirmation des cas d'embolie pulmonaire. De plus, la population susceptible de bénéficier de cette mesure, soit celle dont la probabilité clinique d'embolie pulmonaire est faible à modérée, est estimée au plus à 12 %. L'analyse des biais et des limites suggère que l'efficacité réelle d'ajuster le seuil de positivité des D-dimères selon l'âge pourrait être surestimée soulevant ainsi des enjeux de sécurité pour les patients.

Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique répertoriés portent sur le diagnostic et la prise en charge de l'embolie pulmonaire chez les adultes, hospitalisés ou non, suspectés d'avoir une embolie pulmonaire. L'ajustement du seuil de positivité du test des D-dimères en fonction de l'âge est recommandé par un des organismes et suggéré par un autre. Les études sur lesquelles s'appuient ces organismes pour recommander l'ajustement des D-dimères sont les mêmes que celles incluses dans le présent rapport d'évaluation mais ils n'en ont fait aucune analyse critique. Les guides de pratique font ressortir l'importance d'intégrer le dosage des D-dimères à l'intérieur d'un algorithme décisionnel qui inclut l'application systématique d'un test de probabilité clinique (Wells ou Geneva) et l'utilisation de la règle de PERC (*Pulmonary Embolism rule-out Criteria*) chez les patients à faible risque d'embolie pulmonaire.

CONSTATS

Le présent rapport d'évaluation visait à documenter la sécurité et les impacts organisationnels de l'utilisation d'un seuil de référence ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères lors de la détermination du risque d'évènements thromboemboliques veineux chez les personnes âgées. Il se dégage les constats suivants de l'analyse et de l'appréciation des données probantes:

- Les D-dimères : une des composantes d'un algorithme clinique décisionnel lors de l'évaluation du risque d'évènements thromboemboliques veineux à l'urgence
- L'ajustement du seuil de positivité des D-dimères en fonction de l'âge des patients : une pratique dont la pertinence clinique n'a pas été démontrée à ce jour

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Il est recommandé à l'IUCPQ 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.

Recommandation 2

Il est recommandé à l'IUCPQ d'envisager d'entreprendre une étude prospective pour évaluer la performance diagnostique du test de D-dimères lorsqu'ajusté en fonction de l'âge.

CONCLUSION

La sécurité liée à l'utilisation d'un seuil de référence ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères à l'urgence a été évaluée dans le cadre du présent rapport. Les données probantes disponibles indiquent qu'il persiste de l'incertitude au plan scientifique quant à la sécurité de cette pratique au regard du risque de résultats faux négatifs pour la détection des événements thromboemboliques veineux, en particulier chez les patients de 75 ans et plus. L'ensemble des données est hétérogène et plusieurs lacunes aux plans méthodologique et clinique limitent la portée des résultats. L'analyse montre également que le test de D-dimères est l'une des composantes d'un algorithme clinique décisionnel. À lumière de cette analyse, l'introduction de la pratique d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge à l'urgence de l'IUCPQ n'est pas recommandée. La validation des résultats à partir d'autres études prospectives bien construites est requise afin de s'assurer de la sécurité d'ajuster pour l'âge le seuil des D-dimères.

1. INTRODUCTION

Le dosage des D-dimères, un produit de la dégradation de la fibrine, est un test sanguin rapide effectué en situation d'urgence dans les hôpitaux afin d'exclure la possibilité d'un événement thromboembolique veineux chez les patients à faible risque. Le niveau de D-dimères dans le sang s'élève lors de la formation d'un thrombus, mais également en fonction de différents facteurs dont l'âge des patients [1]. La spécificité de ce test diagnostique tend à diminuer avec l'âge, en particulier après 80 ans, augmentant ainsi le nombre de résultats faux positifs. Conséquemment, il s'en suit l'ajout d'examen diagnostiques complémentaires en imagerie médicale (p. ex. : angiographie par tomodensitométrie (TDM), scintigraphie pulmonaire), afin d'éliminer une présomption de diagnostic clinique d'évènements thromboemboliques veineux chez des patients qui n'ont pas d'embolie pulmonaire. L'utilisation d'un seuil ajusté pour l'âge pourrait permettre d'améliorer la spécificité du test de D-dimères dans cette population tout en maintenant un faible niveau de résultats faux négatifs (cas non détectés d'évènements thromboemboliques veineux).

À l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval (IUCPQ), l'interprétation du dosage des D-dimères à la salle d'urgence est effectuée à partir d'un seuil de référence indépendant de l'âge des patients. Une demande a été formulée au Comité d'ETMIS de l'IUCPQ afin d'évaluer la sécurité et les impacts organisationnels de l'utilisation d'un seuil de référence ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères lors de la détermination du risque d'évènements thromboemboliques veineux chez les personnes âgées.

2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

2.1 Question décisionnelle

Est-ce que le seuil de positivité pour le dosage des D-dimères à l'IUCPQ doit être ajusté en fonction de l'âge du patient chez la clientèle ambulatoire de l'urgence?

2.2 Questions d'évaluation

1. Est-ce que la pratique d'ajuster le seuil de positivité selon l'âge pour l'interprétation des résultats d'un test de D-dimères est sécuritaire chez des adultes ayant un risque d'évènements thromboemboliques veineux cliniquement faible à modéré?

Questions facultatives :

2. Est-ce que le taux d'évènements thromboemboliques veineux réels ou suspectés lors d'un ajustement du seuil de positivité des D-dimères varie en fonction :
 - a. de l'échelle de pointage utilisée pour l'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire?
 - b. de la méthode de détection des D-dimères?
3. Quel serait l'impact organisationnel de l'application d'un seuil ajusté selon l'âge pour la mesure des D-dimères au regard des demandes d'utilisation des examens d'angiographie-TDM pour la clientèle ambulatoire de l'urgence?

3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité

3.1.1 Recherche documentaire

Le Tableau 1 résume les critères d'éligibilité, les limites ainsi que les indicateurs utilisés pour effectuer la recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets efficacité et innocuité. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées *Medline (PubMed)*, *Embase*, du *Center for Reviews and Dissemination*, de la bibliothèque *Cochrane* et de la littérature grise. Une recherche a été effectuée afin d'identifier les études de synthèse, avec ou sans méta-analyse, et les guides de pratique. En absence d'études de synthèse ou en raison d'une qualité méthodologique insuffisante des études disponibles, la recherche documentaire se poursuit dans le respect de la hiérarchie des devis d'études présentée au Tableau 1. Les sites Internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles ont été consultés afin de rechercher des documents pertinents. La liste des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'Annexe 1. Les stratégies de recherche utilisées sont présentées à l'Annexe 2. Les bibliographies des articles pertinents ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. Une recherche complémentaire a été réalisée en utilisant les moteurs de recherche *Google Scholar* et *Open access journals* (<http://www.scirp.org>) pour identifier des publications en libre accès. La recherche de protocoles d'études de synthèse en cours de réalisation a été effectuée dans la bibliothèque *Cochrane* et dans la base de données PROSPERO du *Center for Reviews and Dissemination (The University of York, National Institute for Health Research)*. Les sites des *U.S. National Institutes of Health* et *Current Controlled Trials Ltd. de Springer Science+Business Media* ont été consultés pour retracer des essais cliniques randomisés (ECR) en cours. Les résultats de cette recherche sont présentés à l'Annexe 3.

3.1.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications

La sélection des études a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs (M.B. et S.L.) selon les critères d'inclusion et les limites spécifiés au Tableau 1. En cas de désaccord, l'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) était sollicité afin de parvenir à un consensus.

3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

La qualité des publications a été évaluée de manière indépendante par deux évaluateurs (M.B. et S.L.). L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques ainsi que des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles R-AMSTAR [2] et AGREE II [3], respectivement. Les études originales ont été évaluées à partir des grilles d'analyse adaptées du guide méthodologique de recherche et d'analyse documentaire de l'UETMIS du Centre hospitalier universitaire de Québec [4]. Pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études rétrospectives, en plus des critères usuels associés à l'évaluation d'une étude observationnelle [4], quatre éléments supplémentaires ont été vérifiés. Ceux-ci incluent la méthode utilisée pour recueillir les informations de façon rétrospective, la définition des cas recherchés ainsi que la précision de la méthode de validation et de suivi des cas sélectionnés. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) a été sollicité lors de désaccords afin de parvenir à un consensus. Les études dont la qualité méthodologique était insuffisante ont été exclues. L'extraction des données a été effectuée par deux évaluateurs indépendants (M.B. et S.L.) à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 5.1 pour le volet de l'efficacité et à la section 5.2 pour le volet de la sécurité et de l'innocuité. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

Tableau 1. Critères d'éligibilité et limites

CRITÈRES D'INCLUSION	
Population	Adultes non-hospitalisés (clientèle ambulatoire ou admise à l'urgence) ayant un événement thromboembolique veineux suspecté et dont le risque d'événements thromboemboliques veineux a été estimé à l'aide d'un outil d'évaluation de la probabilité clinique.
Intervention	Test diagnostique de D-dimères avec seuil de positivité ajusté pour l'âge chez des adultes ayant un risque faible à modéré d'événements thromboemboliques veineux.
Comparateur	Test diagnostique de D-dimères avec seuil de positivité non-ajusté ($\leq 500 \mu\text{g/L}$ FEU).
Résultats	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre de cas initialement non détectés d'embolie pulmonaire pendant un suivi minimal de trois mois (faux négatifs au résultat du test de D-dimères) <ol style="list-style-type: none"> a. Évalué par le pourcentage d'embolie pulmonaire chez les patients dont le résultat du test de D-dimères était négatif avec et sans seuil de positivité ajusté pour l'âge¹ 2. Nombre d'exams initialement évités (angiographie-TDM, angiographie, scan ventilation/perfusion) parmi les patients dont le résultat du test de D-dimères était négatif <ol style="list-style-type: none"> a. Évalué par la différence de pourcentage de patients ayant un résultat de D-dimères négatif avec et sans seuil de positivité ajusté pour l'âge
Types de documents hiérarchisés en fonction de la force du devis	<ol style="list-style-type: none"> I. Rapports d'ETMIS, revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse, guides de pratique fondés sur des données probantes II. Essais cliniques randomisés (ECR) III. Études observationnelles IV. Séries de cas V. Études de cas VI. Études expérimentales VII. Avis et consensus d'experts
LIMITES	
<ul style="list-style-type: none"> • Langue : français et anglais • Période : début des bases de données jusqu'au 5 février 2016 	
CRITÈRES D'EXCLUSION	
<ul style="list-style-type: none"> • Résumé de congrès 	

¹ seuil pour les adultes de plus de 50 ans

3.2 Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec le groupe de travail interdisciplinaire dont la composition est présentée à la page ii. Les membres du groupe ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations ainsi qu'à l'analyse de la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation. Ces échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer ainsi qu'à l'élaboration des constats et des recommandations.

3.3 Révision

Le rapport a été révisé par les membres du groupe de travail interdisciplinaire et le Comité ETMIS de l'IUCPQ. Ce dernier a adopté le rapport et ses recommandations lors de sa réunion du 13 janvier 2016.

4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

4.1 Pathophysiologie et dépistage des événements thromboemboliques veineux

4.1.1 Thromboses veineuses profondes

La thrombose veineuse profonde, aussi appelée phlébite profonde ou thrombophlébite, est due à la formation d'un thrombus dans le réseau veineux profond. Cet événement survient majoritairement (90 % des cas) au niveau des membres inférieurs avec une fréquence plus élevée pour le membre inférieur gauche. Les membres supérieurs, la cavité abdominale, le thorax, la tête et le cou sont également des régions anatomiques où une thrombose veineuse profonde peut se développer. L'étiologie de la thrombose veineuse profonde inclut une stase veineuse provoquée par une immobilité prolongée (alitement, immobilisation longue) [5], un traumatisme local [6], une anomalie biologique ou innée (modifications hormonales, maladies inflammatoires, cancer, déficit en certains facteurs antithrombotiques) [7] ou une grossesse [8]. L'incidence est estimée à 1,5 cas par 1 000 personnes-année et s'accroît en fonction de l'âge et du sexe [9].

En milieu clinique, le risque de thrombose veineuse profonde est évalué à l'aide d'une échelle de probabilité clinique dont la plus couramment utilisée est celle de Wells (Tableau 2) [10].

Tableau 2. Description, interprétation et valeur pronostique de l'échelle de Wells utilisée pour l'évaluation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde [11]

Échelle d'évaluation de Wells	
Items évalués (pointage attribué)	<ul style="list-style-type: none">• Cancer (+1)• Paralysie ou plâtre (+1)• Alitement > 3 jours ou chirurgie < 4 semaines (+1)• Douleur à la palpation des veines profondes (+1)• Enflure de la jambe entière (+1)
Interprétation du résultat (% de risque de thrombose veineuse profonde) ¹	<ul style="list-style-type: none">• Score < 1 : probabilité faible (5 %)• Score de 1 à 2 : probabilité intermédiaire (17 %)• Score > 2 : probabilité élevée (53 %)

¹Tiré de Wells *et al.* (2006) [12].

Les méthodes d'imagerie médicale les plus utilisées pour la visualisation du thrombus sont la phlébographie, l'échographie (duplex ou de compression) et la résonance magnétique [13]. Bien que la phlébographie puisse être considérée par certains comme la méthode standard d'investigation en imagerie diagnostique des thromboses veineuses profondes, l'échographie constitue la méthode la plus commune [13]. En présence d'un cas confirmé de thrombose veineuse profonde, la prise en charge du patient comprend, notamment, l'initiation d'une anticoagulothérapie. En l'absence de traitement, la thrombose veineuse profonde peut mener au développement d'une embolie pulmonaire chez près d'une personne sur 10 [14].

4.1.2 Embolies pulmonaires

Une embolie pulmonaire survient lorsqu'un thrombus se loge dans une artère pulmonaire. L'incidence de cet événement est estimée entre 0,6 et 1,2 cas par 1 000 personnes-année et est fréquemment associée à une hausse de décès suivant un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral [15]. Les principaux facteurs associés à un risque accru d'embolie pulmonaire sont des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, l'âge, la grossesse, l'obésité, le tabagisme, le cancer, l'insuffisance cardiaque et la prise de certains médicaments (p. ex. contraceptifs, hormone de remplacement, tamoxifène, thalidomide, érythromycine) [16]. Plus d'une personne sur trois ayant reçu un diagnostic d'événement thromboembolique veineux est susceptible de développer une embolie pulmonaire [17]. De plus, près de 10 % des embolies pulmonaires symptomatiques sont fatales.

Les échelles de probabilité clinique de Wells [10] et de Genève révisée [18] sont celles qui sont les plus souvent utilisées lorsqu'un diagnostic d'embolie pulmonaire est suspecté (Tableau 3).

Tableau 3. Description, interprétation et valeur pronostique des échelles Wells et Genève révisée pour le dépistage des embolies pulmonaires [11]

Échelles d'évaluation	Wells	Genève révisée
Items évalués (pointage attribué)	<ul style="list-style-type: none"> • symptômes d'une thrombose veineuse profonde (+3) • autres diagnostics envisagés moins probables qu'une embolie pulmonaire (+3) • fréquence cardiaque >100/min. (+1,5) • immobilisation ou chirurgie dans les 4 dernières semaines (+1,5) • antécédent thromboembolique (+1,5) • hémoptysie (+1) • cancer (dans les 6 derniers mois) (+1) 	<ul style="list-style-type: none"> • âge > 65 ans (+1) • antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire (+3) • chirurgie ou fracture récente < 1 mois (+2) • cancer évolutif (+2) • douleur à une jambe (+3) • hémoptysie (+2) • rythme cardiaque de 75 à 94 battements/min. (+3) • rythme cardiaque ≥ 95 battements/min (+5) • douleur à la palpation des veines profondes et œdème unilatéral d'une jambe (+4)
Interprétation du résultat (% de risque d'embolie pulmonaire)¹	<ul style="list-style-type: none"> • Score < 2 : probabilité faible (15 %) • Score entre 2 à 6 : probabilité intermédiaire (29 %) • Score > 6 : probabilité élevée (59 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Score de 0 à 3 : probabilité faible (8 %) • Score de 4 à 10 : probabilité intermédiaire (28%) • Score ≥ 11 : probabilité élevée (74 %)

¹Tiré de Stein *et al.* (2007) [19] et Le Gal *et al.* (2006) [18].
min. minute

Les principales méthodes d'imagerie utilisées lorsqu'une embolie pulmonaire est suspectée incluent la scintigraphie pulmonaire, la TDM hélicoïdale ou l'angiographie pulmonaire. Le traitement anticoagulant par héparine non fractionnée administrée pour une durée minimale de trois mois représente la règle pour la prise en charge de l'embolie pulmonaire sans gravité clinique immédiate [16].

4.2 Les D-dimères

4.2.1 Informations générales sur le test

Les D-dimères sont des produits de la dégradation du fibrinogène formés par l'action séquentielle de trois enzymes soit la thrombine, le facteur XIII et la plasmine (Figure 1) [20].

Figure 1. Schéma explicatif décrivant la formation des D-dimères à partir du fibrinogène

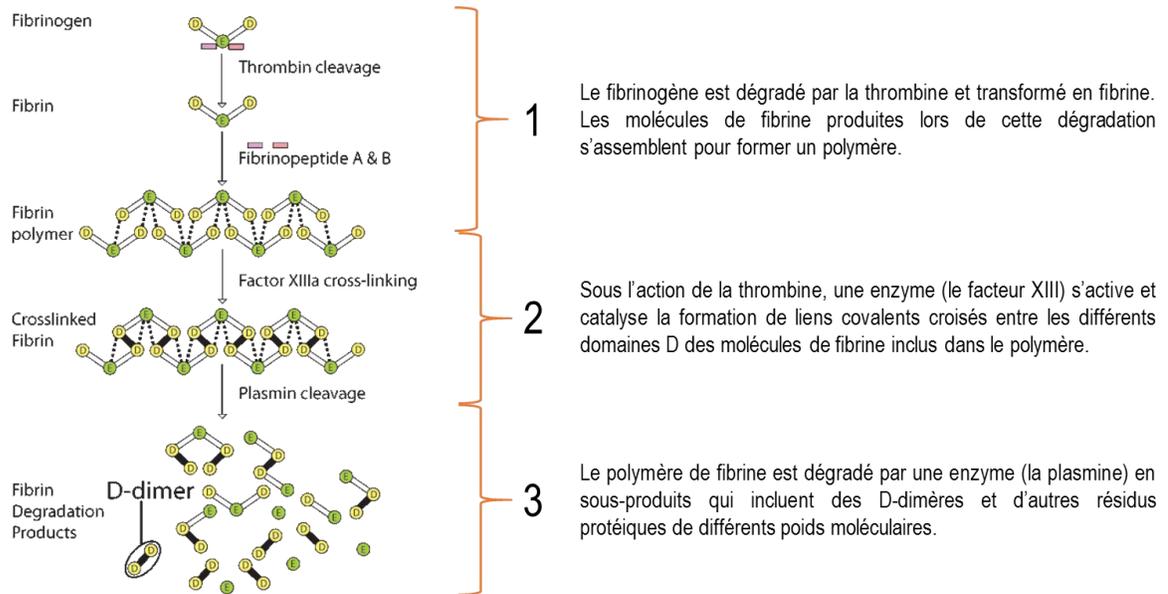
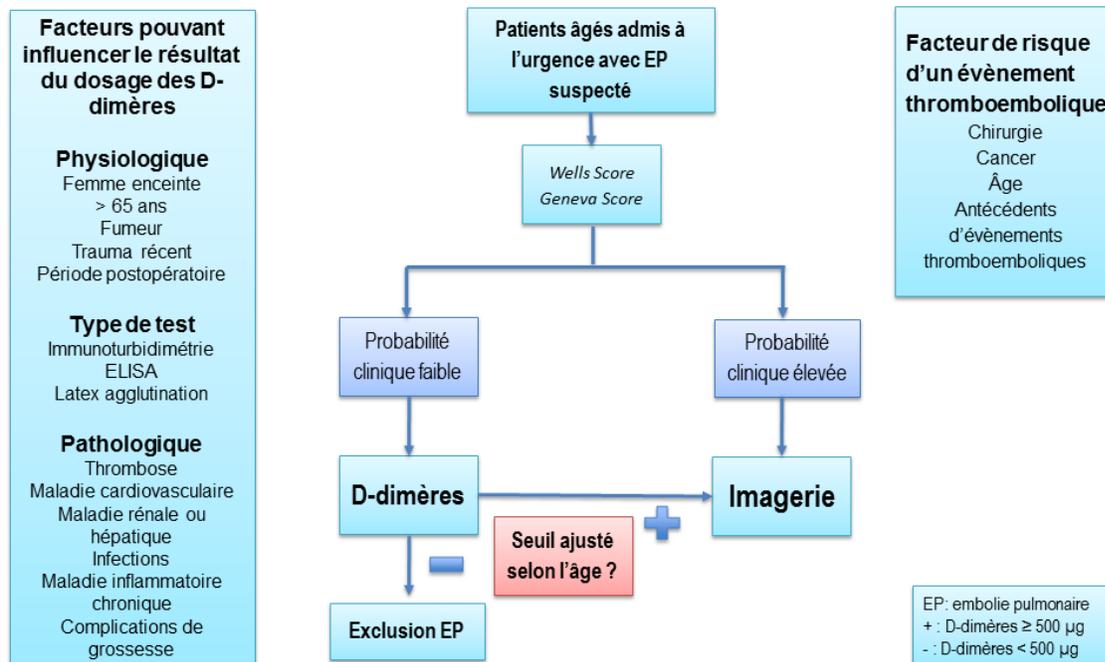


Figure tirée et adaptée de <https://ahdc.vet.cornell.edu/sects/coag/test/Ddimer.cfm>

En situation clinique, les D-dimères sont mesurés dans le plasma lorsqu'il y a un risque faible ou intermédiaire de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou un problème disséminé de coagulation intravasculaire [20]. Toutefois, différentes conditions médicales peuvent provoquer une élévation de la quantité de D-dimères dans le sang (Figure 2) [1]. Celles-ci incluent la présence d'un événement thrombotique, d'un cancer, d'une infection, d'une complication liée à la grossesse ainsi qu'une maladie cardiovasculaire, rénale, hépatique ou inflammatoire chronique. La littérature scientifique suggère également que le niveau plasmatique basal des D-dimères augmente avec l'âge sans qu'il y ait d'anomalie de la coagulation [21, 22]. Ce phénomène s'expliquerait par une prévalence plus élevée chez les personnes âgées de conditions proinflammatoires, d'anomalies lipidiques, d'anémie et d'infections. Cela affecte la performance diagnostique du test, particulièrement la spécificité, en augmentant le taux de résultats faux positifs chez les personnes âgées [21, 22]. Par exemple, chez les personnes âgées de plus de 80 ans, la spécificité du test de D-dimères varie de 0 à 18 % tandis qu'elle se situe entre 49 et 67 % chez les personnes âgées de 50 ans et plus [23, 24].

Figure 2. Résumé de la démarche clinique en présence d'une embolie pulmonaire suspectée



4.2.2 Méthodes de dosage

Le dosage des D-dimères s'effectue à partir de méthodes d'immunoessais qui utilisent un anticorps monoclonal spécifique au domaine D des différentes molécules de fibrinogène liées de façon croisée [1]. Combiné à une mesure de probabilité clinique faible ou modérée de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, un résultat de D-dimères inférieur au seuil de positivité ($500 \mu\text{g/L}$ équivalent fibrinogène (FEU)) permet d'exclure le diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux avec une sensibilité supérieure à 95 % [1]. Toutefois, tel que rapporté au Tableau 4, la performance diagnostique de ce test varie en fonction de la méthode de détection utilisée. Ces variations peuvent s'expliquer par la taille des D-dimères (les produits de dégradation ne sont pas tous égaux), les épitopes antigéniques reconnus par les anticorps monoclonaux, le format de l'essai, le standard de calibration ou l'instrumentation utilisée [20].

On retrouve sur le marché plusieurs méthodes différentes de détection des D-dimères telles que l'agglutination sur billes de latex, l'immunoturbidimétrie de même que des méthodes immunoenzymatiques de type ELISA (Tableau 4) [1]. Les méthodes immunoenzymatiques de type ELISA (avec ou sans fluorescence) ainsi que les essais quantitatifs sur billes de latex produisent des résultats reproductibles de dosage des D-dimères [25]. La méthode immunoenzymatique de type ELISA sur microplaques nécessite de travailler plusieurs échantillons à la fois, demande plus de travail technique et prend plusieurs heures avant qu'un résultat soit disponible [25]. Les méthodes effectuées avec de la fluorescence (ELFA) produisent des résultats à l'intérieur de 35 minutes et peuvent être réalisées un échantillon à la fois [25]. Il en est de même avec les essais quantitatifs sur billes de latex dont le temps de réalisation est par contre plus rapide, soit environ 15 minutes [25].

Tableau 4. Sommaire de la performance diagnostique des différentes méthodes d'évaluation des D-dimères pour la détection des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires

Méthode de détection	Exemples de produits	Type d'échantillon	Thrombose veineuse profonde		Embolie pulmonaire		[réf]
			Sensibilité % (IC à 95 %)	Spécificité % (IC à 95 %)	Sensibilité % (IC à 95 %)	Spécificité % (IC à 95 %)	
Méthodes immunoenzymatiques de type ELISA							
sur microplaque	<i>Asserachrom DDI, Enzygnost</i>	plasma	94 (86 à 97)	53 (38 à 68)	95 (84 à 99)	50 (29 à 71)	[25]
sur membrane	<i>Instantia, Nycocard</i>	plasma	89 (76 à 95)	53 (37 à 68)	91 (73 à 98)	50 (29 à 72)	[25]
avec fluorescence	<i>VIDAS DD, AxSym D-dimer, Stratus D-dimer</i>	plasma	96 (89 à 98)	46 (31 à 61)	97 (88 à 99)	43 (23 à 65)	[25]
avec chimioluminescence	<i>Pathfast, Immulite</i>	plasma	100 (NR)	62 (NR)	---	---	[26]
Agglutination sur billes de latex							
Méthode qualitative	<i>Clearview Simplify D-dimer, SimpliRed</i>	Sang complet	69 (27 à 93)	99 (94 à 100)	75 (25 à 96)	99 (92 à 100)	[25]
Méthode semi-quantitative	<i>Dimertest latex, Fibrinosticon, DDI latex</i>	plasma	85 (68 à 93)	68 (53 à 81)	88 (66 à 97)	66 (3 à 83)	[25]
Immunoturbidimétrie							
Méthode quantitative	<i>TinaQuant, Liatest, Automated Dimertest, Turbiquant, Innovance® D-dimer</i>	plasma	93 (89 à 95)	53 (46 à 61)	95 (88 à 98)	50 (36 à 64)	[25]

Tableau adapté de Di Nisio *et al.* (2006) [25], Adam *et al.* 2009 [20] et Fukuda *et al.* 2007 [26]

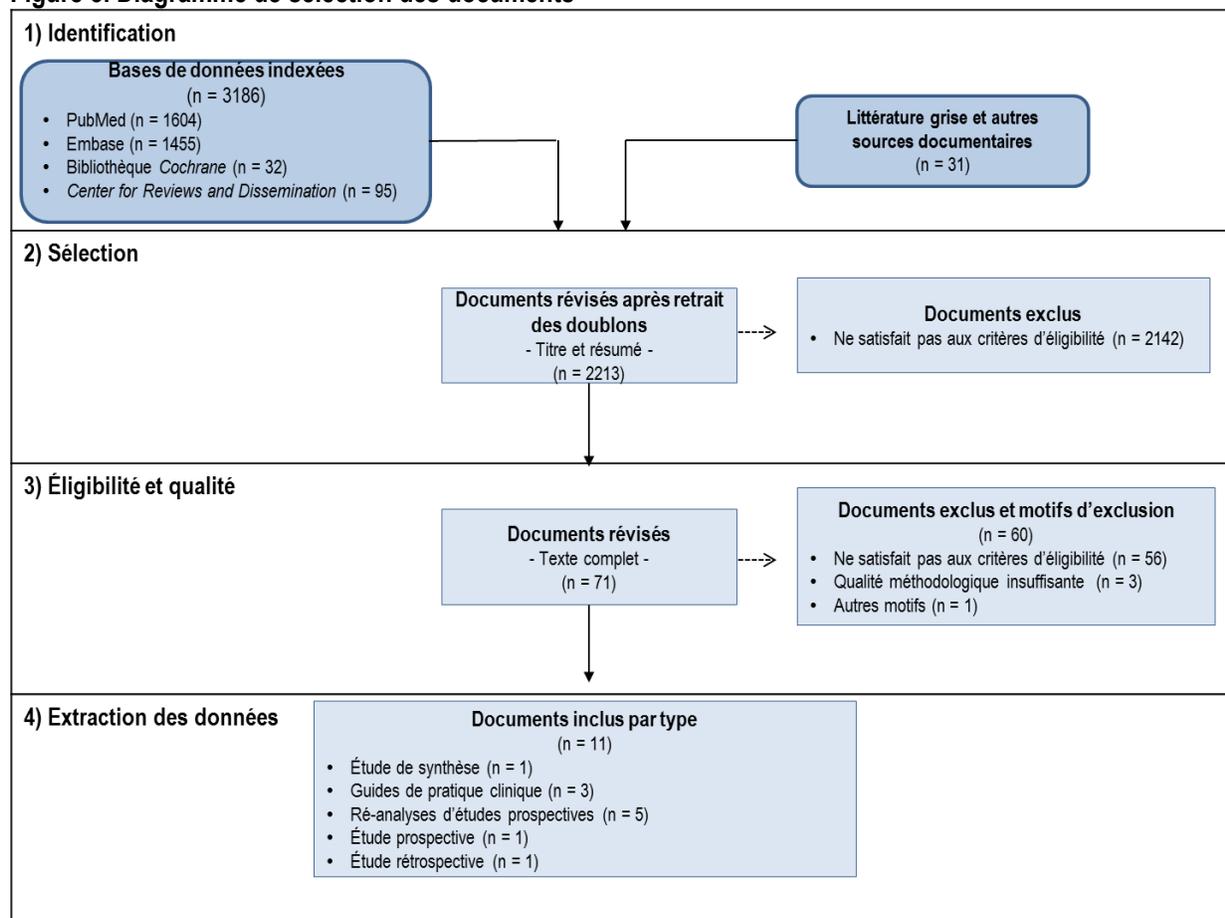
4.3 Le dosage des D-dimères à l'IUCPQ

À l'IUCPQ, 2500 dosages des D-dimères sont réalisés annuellement. Ce test est effectué pour la clientèle adulte inscrite à l'urgence, principalement des personnes âgées ayant des problématiques cardiaques ou respiratoires, dans le but d'éliminer la possibilité d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse profonde. Le test de D-dimères est prescrit de façon séquentielle suivant l'évaluation de la probabilité clinique à l'aide de l'échelle d'évaluation de Wells. Le dosage est effectué dans le plasma selon une méthode quantitative d'immunoturbidimétrie. Il s'agit du test *Innovance® D-Dimer* de la compagnie Siemens.

5. RÉSULTATS

La stratégie de recherche sur l'efficacité et la sécurité d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge a mené à la révision des titres et résumés de 3217 publications. Suivant les étapes de révision des critères d'éligibilité et d'évaluation de la qualité, 11 documents ont été retenus (Figure 3). Il s'agit d'une étude de synthèse [27], de trois guides de pratique [28-30], de cinq réanalyses d'études primaires [31-35], d'une étude rétrospective [35] et d'une étude prospective [36]. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 3.

Figure 3. Diagramme de sélection des documents



5.1 Efficacité et sécurité

5.1.1 Étude de synthèse

Schouten *et al.* (2013)

L'objectif de l'analyse de Schouten *et al.* était d'évaluer si l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères constituait une stratégie plus efficace et sécuritaire que l'utilisation d'un seuil conventionnel pour exclure la possibilité d'événements thromboemboliques veineux chez les personnes âgées [27]. Sur les 2696 documents répertoriés, cinq études observationnelles ont été retenues par les auteurs à la suite de l'évaluation de l'éligibilité et de la qualité [31-34, 37]. Les principaux critères d'éligibilités étaient : 1) adultes de plus de 50 ans, 2) événements thromboemboliques veineux suspects et 3) mesure des D-dimères effectuée en fonction d'un seuil de positivité conventionnel (500 µg/L) ou ajustée selon l'âge (âge X 10 µg/L FEU). Les indicateurs de résultats incluaient la prévalence d'événements thromboemboliques veineux ainsi que la sensibilité et la spécificité associées à l'utilisation d'un seuil ajusté ou non de D-dimères. Les analyses

ont majoritairement porté sur les résultats de patients ayant une faible probabilité d'évènements thromboemboliques veineux et en fonction de catégories d'âge prédéfinies (moins de 50 ans, 51 à 60 ans, 61 à 70 ans, 71 à 80 ans et plus de 80 ans). Une des particularités de cette méta-analyse est de considérer comme études primaires des réanalyses de bases de données provenant d'une ou plusieurs études de cohortes prospectives déjà publiées. Les résultats sont issus de 14 études prospectives dont l'objectif initial n'était pas d'évaluer l'ajustement des D-dimères en fonction de l'âge [38-50]. Les résultats de l'une d'entre elles n'ont pas été publiés à ce jour (Tan *et al.*, non publiée). De plus, dans l'une des réanalyses [31], les auteurs ont agrégé les résultats de deux cohortes [44, 45], ce qui explique qu'il y a 13 cohortes analysées dans la méta-analyse au lieu de 14. Ces cohortes totalisent 22 608 patients et une faible probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux était retrouvée chez un peu plus de la moitié de ces participants (n = 12 630). À l'exception d'une étude [50], le principal objectif de ces études prospectives était d'évaluer, dans un contexte d'unité d'urgence, l'usage d'algorithmes décisionnels pour établir un diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux. Huit d'entre elles portent sur des cas suspectés d'embolie pulmonaire [37, 40, 45-48, 50] alors que les six autres ciblent des cas de thrombose veineuse profonde [38, 41-43, 49]. Le niveau de D-dimères des participants a été évalué à l'aide d'une méthode immunoenzymatique de type ELISA utilisant de la fluorescence (ELFA) [43, 45, 46], un test d'agglutination sur bille de latex [38, 41, 49] ou avec l'une ou l'autre de ces deux méthodes [37, 40, 42, 47, 48, 50]. Les participants dont le score au test de probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux était faible et le résultat de D-dimères négatif ont été libérés sans autre examen diagnostique et suivis sur une période de trois mois. Les principales caractéristiques de ces études de cohortes sont présentées au Tableau 5.

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que la spécificité du test de D-dimères au regard de la détection des évènements thromboemboliques veineux diminue avec l'âge, et ce, peu importe l'ajustement ou non du seuil de positivité en fonction de l'âge. L'ajustement du résultat en fonction de l'âge est toutefois associé à une réduction de l'effet de ce facteur et une amélioration, par conséquent, de la spécificité du test. Même si, globalement, les résultats ne suggèrent pas d'impact de l'âge des patients sur la sensibilité du test, l'ajustement du seuil de positivité selon l'âge a pour effet de diminuer légèrement la sensibilité comparativement à l'utilisation du seuil de positivité conventionnel. Une des explications possibles est une augmentation du taux d'échec qui est observée lorsque le seuil est ajusté. L'impact sur la performance diagnostique d'ajuster le résultat pour l'âge a aussi été évalué en fonction de la méthode utilisée pour réaliser le test de D-dimères. Les résultats de cette sous-analyse suggèrent que la sensibilité du test en fonction d'un ajustement du seuil de positivité pour l'âge varie moins dans les études où une méthode immunoenzymatique de type ELFA a été utilisée pour le dosage des D-dimères.

Les auteurs ont conclu que, chez les patients de 51 ans et plus, l'utilisation d'un seuil ajusté pour l'âge, combinée à une faible probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux, augmente la spécificité du test de D-dimères sans en modifier la sensibilité. Toutefois, puisque l'application de cette stratégie a été évaluée uniquement dans le cadre d'analyses rétrospectives, les auteurs suggèrent qu'une étude coût-efficacité ou même une étude prospective serait requise pour confirmer l'utilité et l'acceptabilité de cette approche avant de l'introduire dans la pratique clinique courante. Ils invitent d'ailleurs à la prudence dans l'interprétation de ces résultats pour la population âgée de 80 ans et plus en raison du petit nombre de sujets dans ce sous-groupe.

Tableau 5. Caractéristiques des études de cohortes incluses dans la méta-analyse de Schouten et al. [27]

Auteurs, années [réf] (pays)	Population	ETV recherché	n total (n analysés)	Prétest de probabilité clinique (seuil)	D-dimères méthode analytique	Méthode de confirmation	Suivi (durée en mois)
Douma et al. (2010) [31]							
Perrier et al. 2004 [44] (Suisse/France)	urgence ou clinique externe	EP	1290 (965)	Prediction rule (≤ 4)	ELISA	TDM	Médecin + Appel téléphonique (3)
Perrier et al. 2005 [45] (Suisse/France)			1014 (756)	Wells (≤ 4)	latex		
Van Belle et al. 2006 [50] (Pays-Bas)	hospitalisés ou électifs		3503 (3306)	Wells (≤ 4)	ELISA		Visite en clinique externe ou appel téléphonique (3)
Righini et al. 2008 [46] (France/Belgique/Suisse)	urgence ou clinique externe		2864 (2684)	Genève révisée (≤ 10)	ELISA	TDM	Médecin + Appel téléphonique (3)
Penaloza et al. (2012) [33]							
Roy et al. 2006 [48] (France/Belgique)	urgence ou clinique externe	EP	1560 (1529)	Genève révisée (≤ 10)	NR	TDM, V/Q scan, EVC, AP, autopsie	Classification à l'insu des ETV mortels ou non (3)
Roy et al. 2009 [47] (France)			1768 (1645)	Genève révisée (≤ 10)	ELISA, latex	V/Q scan, TDM	NR
Kline et al., 2008 [40] (États-Unis)		EP + TVP	8138 (8138)	Genève révisée (≤ 10)	D-dimères quantitatif	TDM, V/Q scan, EVC AP, autopsie	Appel téléphonique, dossier médical, certificat de décès (1,5)
Van Es et al. (2012) [37]							
Douma et al. 2011 [39] (Pays-Bas)	hospitalisés ou électifs	EP	1023 (807)	Wells (≤ 4) Wells simplifiée (≤ 1) Genève révisée (≤ 5) Genève révisée simplifiée (≤ 2)	Immunoturbidimétrie, ELISA	TDM	Appel téléphonique (3)
Schouten et al. (2012) [34]							
Oudega et al. 2005 [42] (Pays-Bas)	soins primaires	TVP	1295 (1295)	Wells (≤ 1)	ELFA, latex	EVC	NR (NR)
Douma et al. (2012) [32]							
Schutgens et al. 2003 [49] (Pays-Bas)	urgence ou clinique externe	TVP	827 (812)	Wells (≤ 2)	Latex	EVC	Visite, appel téléphonique ou médecin traitant (3)
Perrier et al. 1999 [43] (Suisse/Canada)		EP ou TVP	1102 (918)	Score clinique ($< 80\%$)	ELISA	EVC, phlébo.	Médecin de famille ou appel téléphonique (3)
Legnani et al. 2010 [41] (Italie/Canada/France/Afrique du Sud)			NR (747)	Wells (≤ 2)	Latex, turbidimétrie	EVC, plethysmo.	NR (3)
Bates et al. 2003 [38] (Canada)		TVP	943 (556)	Wells (≤ 2)	Latex	EVC, phlébo.	Appel téléphonique (3)
Tan et al. (non publiée) (Pays-Bas)			698 (617)	Wells (< 2)	Latex, immunoturbidimétrie	EC	NR (NR)

AP : angiographie pulmonaire, écho : échographie, EVC : échographie veineuse de compression, ELFA : méthode ELISA utilisant de la fluorescence, ELISA : méthode immunoenzymatique de type ELISA, EP : embolie pulmonaire, ETV : événement thromboembolique veineux, phlébo. : phlébographie, plethysmo. : pléthysmographie, TDM : tomodensitométrie, TVP : thrombose veineuse profonde, V/Q scan : scintigraphie pulmonaire de perfusion-ventilation; NR : non rapporté

Appréciation de la méta-analyse

Du point de vue méthodologique, les questions de recherche sont claires et définies et les études incluses sont adéquatement décrites. Aussi, des outils validés d'évaluation de la qualité ont été utilisés pour l'appréciation des études sélectionnées. Dans l'ensemble, la qualité de cette étude de synthèse a été jugée satisfaisante. Cependant, un niveau important d'hétérogénéité clinique a été noté entre les études de cohortes incluses, ce qui questionne d'ailleurs la pertinence d'avoir agrégé ces résultats. Les différences observées se rapportent principalement au choix de l'échelle de probabilité clinique (Wells, Wells simplifiée, Genève, Genève Révisée et Genève Révisée simplifiée), au seuil utilisé pour déterminer un faible niveau de probabilité d'évènements thromboemboliques veineux, à la méthode analytique pour le dosage des D-dimères, au choix des examens complémentaires en imagerie médicale pour la confirmation du diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux ainsi qu'à la méthode de suivi des évènements thromboemboliques veineux. On remarque également que les études observationnelles incluses ont été réalisées majoritairement par trois groupes de recherche, incluant l'auteur principal et un co-auteur de la méta-analyse. Ce dernier élément soulève la possibilité d'un conflit d'intérêt intellectuel et des impacts de ce facteur sur l'objectivité dans l'interprétation des résultats. Enfin, les auteurs de la méta-analyse ajoutent que l'inclusion d'études ayant porté sur des populations suspectées d'embolie pulmonaire, mais aussi de thrombose veineuse profonde, pourrait avoir contribué à la variabilité observée entre les études.

Un élément distinctif de cette étude est le type d'études observationnelles incluses dans la méta-analyse. Il est inhabituel que les résultats d'une étude primaire agrégés dans une méta-analyse proviennent de l'amalgame de plusieurs autres études primaires. En effet, la méta-analyse comprend cinq études primaires qui sont le résultat de la réanalyse rétrospective de 14 études de cohortes prospectives différentes. Cette conception inhabituelle d'une étude de synthèse invite à la prudence quant à l'interprétation des résultats et à la généralisation des conclusions. Afin de mieux apprécier les résultats issus de cette méta-analyse, une analyse détaillée de chacune des études originales de cohorte incluses dans la méta-analyse a été réalisée.

5.1.2 Études de cohortes de la méta-analyse

Les caractéristiques des études originales de cohorte sont présentées aux tableaux 5, 6, 8 et 10 alors que les résultats du dosage des D-dimères ajustés et non ajustés pour l'âge sont disponibles aux tableaux 7, 9 et 11. Sauf indication contraire, toutes les études de cohortes originales ont effectué un suivi d'évènements thromboemboliques veineux après trois mois auprès des patients.

5.1.2.1 Embolie pulmonaire

Douma et al. (2010)

La réanalyse de Douma *et al.* avait pour objectif de vérifier si l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères (âge X 10 µg/L FEU) selon l'âge des participants permettrait d'exclure, chez des patients de 50 ans et plus, la possibilité d'une embolie pulmonaire [31]. Les bases de données de quatre études prospectives ont été analysées rétrospectivement afin de vérifier l'impact de l'ajustement du seuil de positivité sur la proportion d'embolies pulmonaires pouvant être exclues et le taux de résultats faux positifs. Aucune de ces études n'avait pour objectif d'évaluer l'ajustement du test de D-dimères pour l'âge (tableaux 5 et 6). Deux études ont servi de cohortes de dérivation [44, 45], tandis que les deux autres ont servi de cohortes de validation [46, 50]. Les analyses effectuées par les auteurs suggèrent que l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères chez les personnes âgées de 70 ans et plus peut permettre d'exclure de façon sécuritaire la possibilité d'embolie pulmonaire (Tableau 7). Toutefois, selon les auteurs, une validation de ces résultats devrait être effectuée dans le cadre d'une étude prospective avant de mener à l'introduction d'un changement dans la pratique clinique.

Tableau 6. Objectif et caractéristiques de l'intervention évaluée dans les études de cohortes réanalysées dans Douma *et al.* (2010)

Auteurs, années [réf]	Objectif	Interventions évaluées
Perrier <i>et al.</i> 2004 [44]	Évaluer une stratégie diagnostique séquentielle combinant une évaluation clinique, un test de D-dimères, une échographie des veines des membres inférieurs et une TDM pour la détection des EP	Stratégie diagnostique séquentielle: 1. Évaluation de la probabilité clinique d'EP 2. Dosage des D-dimères 3. Échographie des veines des membres inférieurs 4. TDM
Perrier <i>et al.</i> 2005 [45]	Évaluer si l'utilisation d'un test de D-dimères et une TDM sans avoir recours à une échographie veineuse de compression (EVC) des membres inférieurs peut exclure la possibilité d'EP efficacement et de façon sécuritaire	Stratégie diagnostique séquentielle en fonction de l'évaluation de la probabilité clinique d'EP : Patients à faible risque: - D-dimères négatifs : aucune intervention supplémentaire - D-dimères positifs : TDM + EVC des membres inférieurs Patients à risque élevé: TDM ± EVC des membres inférieurs ± angiographie pulmonaire (selon les résultats des tests)
Van Belle <i>et al.</i> 2006 [50]	Évaluer l'efficacité clinique d'un algorithme simplifié utilisant une règle de décision clinique, un dosage des D-dimères et une TDM chez les personnes suspectées d'avoir une EP	Stratégie diagnostique séquentielle en fonction de la probabilité clinique d'EP : Patients à faible probabilité: - D-dimères négatifs : aucune intervention supplémentaire - D-dimères positifs : EVC + TDM Résultats négatifs aux deux tests : aucune intervention supplémentaire Résultat positif à l'un des deux tests : anticoagulation Patients à probabilité élevée: EVC + TDM Résultat positif à l'un des deux tests : anticoagulation Résultats négatifs aux deux tests : angiographie pulmonaire Randomisation après évaluation de la probabilité clinique : Groupe 1 : D-dimères + TDM Patients à risque faible ou modéré et D-dimères négatifs : aucune intervention supplémentaire Patients à risque faible ou modéré et D-dimères positifs ou patient à risque élevé: <ul style="list-style-type: none"> • TDM : <ul style="list-style-type: none"> ○ positif pour une EP = anticoagulation ○ négatif pour une EP = pas d'anticoagulant et fin de l'investigation ○ non concluant = scintigraphie (V/Q scan) <ul style="list-style-type: none"> ▪ risque d'EP élevé à la scintigraphie = anticoagulation ▪ risque d'EP faible à la scintigraphie = fin de l'investigation ▪ non diagnostic à la scintigraphie = angiographie pulmonaire Groupe 2 : D-dimères + (EVC) + TDM Patients à faible risque et D-dimères négatifs : aucune intervention supplémentaire Patients à faible risque et D-dimères positifs ou patient à risque élevé: <ul style="list-style-type: none"> • EVC : si TVP proximale = anticoagulation et fin des tests, sinon TDM • TDM : positif pour une EP = anticoagulation, sinon fin des investigations <ul style="list-style-type: none"> ○ négatif pour une EP = pas d'anticoagulant et fin de l'investigation ○ non concluant = scintigraphie (V/Q scan) <ul style="list-style-type: none"> ▪ risque d'EP élevé à la scintigraphie = anticoagulation ▪ risque d'EP faible à la scintigraphie = fin de l'investigation ▪ non diagnostic à la scintigraphie = angiographie pulmonaire
Righini <i>et al.</i> 2008 [46]	Comparer deux stratégies diagnostiques pour le dépistage des EP	

EP : embolie pulmonaire, TDM : tomodensitométrie; EVC : échographie veineuse de compression

Tableau 7. Synthèse des résultats rapportés par Douma *et al.* (2010) sur la fréquence de résultats négatifs et faux négatifs au test de D-dimères chez les personnes à faible risque d'embolie pulmonaire selon l'âge des participants et l'ajustement ou non du seuil de positivité avec l'âge

Auteurs, années [réf.] D-dimères	51 à 60 ans			61 à 70 ans			71 à 80 ans			> 80 ans		
	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]
Van Belle <i>et al.</i> (2006) [50]												
Seuil conventionnel ^a	358	160 (45)	0 / (0) [0,0 à 2,3]	270	69 (26)	0 / (0) [0,0 à 5,3]	245	40 (16)	0 / (0) [0,0 à 8,8]	166	25 (15)	0 / (0) [0,0 à 13]
Seuil ajusté ^b		179 (50)	0,6 / (1) [0,1 à 3,1]		96 (36)	2,1 / (2) [0,6 à 7,3]		81 (33)	1,2 / (1) [0,2 à 6,7]		48 (29)	2,1 / (1) [0,4 à 11]
Perrier <i>et al.</i> (2004 - 2005) [44, 45]												
Seuil conventionnel ^a	189	97 (51)	0 / (0) [0,0 à 3,8]	211	63 (30)	0 / (0) [0,0 à 5,8]	265	40 (15)	0 / (0) [0,0 à 8,8]	198	11 (6)	0 / (0) [0,0 à 26]
Seuil ajusté ^b		102 (54)	0 / (0) [0,0 à 3,6]		76 (36)	0 / (0) [0,0 à 4,8]		75 (28)	1,3 / (1) [0,2 à 7,2]		41 (21)	0 / (0) [0,0 à 8,6]
Righini <i>et al.</i> (2008) [46]												
Seuil conventionnel ^a	189	97 (51)	0 / (0) [0,0 à 3,8]	211	63 (30)	0 / (0) [0,0 à 5,8]	265	40 (15)	0 / (0) [0,0 à 8,8]	198	11 (6)	0 / (0) [0,0 à 26]
Seuil ajusté ^b		102 (54)	0 / (0) [0,0 à 3,6]		76 (36)	0 / (0) [0,0 à 4,8]		75 (28)	1,3 / (1) [0,2 à 7,2]		41 (21)	0 / (0) [0,0 à 8,6]

FEU : *fibrinogen equivalent unit*

^a Seuil conventionnel : 500 µg/L FEU

^b Seuil ajusté : > 50 ans: âge en années X 10 µg/L FEU

Penaloza et al. (2010)

La réanalyse de Penaloza *et al.* visait à valider l'effet de l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge (âge X 10 µg/L FEU) à partir d'études antérieures de cohortes de patients réalisées en Europe et en Amérique du Nord [33]. Les bases de données de deux études prospectives européennes [47, 48] et d'une étude prospective américaine [40] ont été analysées par les auteurs pour déterminer la proportion de patients ayant un résultat négatif au test de D-dimères, le taux d'échec ainsi que le nombre de sujets à traiter (*Number needed to treat* (NNT)) pour exclure une embolie pulmonaire en fonction du seuil de positivité utilisé. Une description des caractéristiques de ces trois études de cohortes prospectives est présentée aux tableaux 5 et 8. La réanalyse des résultats par Penaloza *et al.* suggère que l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères avec l'âge des patients ne semble pas affecter le rapport de vraisemblance (*likelihood ratio*) d'obtenir un résultat négatif au test quel que soit la provenance de la population ou le type de test utilisé.

Le taux d'échec observé suivant l'ajustement du seuil a varié de 0,5 % à 1 % selon le pays d'où origine la cohorte de patients. On observe également au Tableau 9 une légère augmentation du taux d'échec en fonction de l'âge des patients. Malgré des limites telles que la réanalyse d'études prospectives non conçues pour évaluer la performance diagnostique du test de D-dimères et l'absence de standardisation de la stratégie diagnostique, les auteurs ont conclu que l'ajustement du seuil de positivité des D-dimères selon l'âge des patients pourrait être utilisé comme stratégie afin d'éliminer la possibilité d'embolie pulmonaire. Néanmoins, comme l'ont mentionné certains auteurs des réanalyses, la confirmation de ces résultats dans une large étude prospective est nécessaire.

Tableau 8. Objectif et caractéristiques de l'intervention évaluée dans les études de cohortes réanalysées dans Penaloza et al. (2010)

Auteurs, années [réf]	Objectif	Interventions évaluées
Roy <i>et al.</i> 2006 [48]	Mesurer la pertinence des critères diagnostiques utilisés de façon routinière dans des urgences afin d'inclure ou d'exclure la possibilité d'EP	Critères diagnostiques basés, entre autres, sur les recommandations de l' <i>American College of Emergency Physicians</i> [51], de la <i>British Thoracic Society</i> [52], et de l' <i>European Society of Cardiology</i> [53]
Kline <i>et al.</i> 2008 [40]	Évaluer si les patients considérés comme à très faible risque d'EP selon les résultats combinés de deux tests de probabilité préclinique (gestalt et PERC) ont une incidence d'ETV ou de mortalité à 45 jours inférieure à 2 %	Basées sur l'histoire du patient, son examen physique et les données consignées au dossier médical à l'urgence. Les participants sont testés ou non avec un test qualitatif de D-dimères. -D-dimères négatifs : aucune intervention supplémentaire -D-dimères positifs : TDM et angiographie ou scintigraphie (V/Q scan)
Roy <i>et al.</i> 2009 [47]	Évaluer l'efficacité d'un système d'aide à la décision clinique afin d'améliorer la démarche diagnostique de suspicion d'EP chez les patients de l'unité d'urgence	<u>Support informatique :</u> Saisie d'informations relatives au test de probabilité clinique de Genève révisé. Système informatique proposant une série d'interventions diagnostiques appropriées selon les données cliniques du patient. <u>Support papier :</u> Utilisation de tableaux permettant d'estimer la probabilité clinique d'EP à l'aide de la grille de Genève révisée, présentant des algorithmes de stratégies diagnostiques basés sur la probabilité clinique, le niveau de D-dimères et les résultats des examens de confirmation (échographie, TDM).

EP : embolie pulmonaire, TDM : tomodensitométrie; PERC : *pulmonary embolism rule-out criteria* (critères pour exclure une embolie pulmonaire); ETV: événement thromboembolique veineux

Tableau 9. Synthèse des résultats rapportés par Penalzoza *et al.* (2010) sur la fréquence de résultats négatifs et faux négatifs au test de D-dimères chez les personnes à faible risque d'embolie pulmonaire selon l'âge des participants et le seuil de positivité ajusté pour l'âge

D-dimères	51 à 65 ans n patients = 1031		66 à 75 ans n patients = 186		> 75 ans n patients = 259	
	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]
Seuil conventionnel (500 µg/L FEU)	535 (51,9)	0,2 / (1) [0 à 0,9]	20 (10,8)	-	13 (5,1)	-
Seuil ajusté (> 50 ans: âge (années) X 10 µg/L FEU)	597 (57,9)	0,2 / (1) [0 à 0,8]	66 (35,5)	0 / (0) [0,0 à 5,4]	77 (30)	3,9 / (3) [0,8 à 11,0]

FEU : fibrinogen equivalent unit

Van Es *et al.* (2012)

L'étude de Van Es *et al.* visait à évaluer, chez des patients de 50 ans et plus chez qui on suspecte une embolie pulmonaire, la performance et la sécurité reliées à l'utilisation de quatre règles de décision clinique (échelle de Wells, l'échelle de Genève révisée, l'échelle simplifiée de Wells et l'échelle de Genève révisée et simplifiée) combinées à un résultat de D-dimères ajusté selon l'âge (Tableau 10) [37]. Le dosage des D-dimères a été réalisé parmi un choix possible de quatre trousse diagnostiques qui dépendait des pratiques locales des établissements participants. Cette réanalyse a été effectuée à partir d'une cohorte majoritairement ambulatoire (80 %) de 807 patients âgés de 18 ans et plus provenant de sept hôpitaux néerlandais [39]. L'analyse a été effectuée sur la base des résultats de l'évaluation de la probabilité clinique des quatre règles de décision clinique ainsi que sur le résultat de D-dimères.

Tableau 10. Objectif et caractéristiques de l'intervention évaluée dans l'étude de cohorte réanalysée dans Van Es *et al.* (2012)

Auteurs, années [réf]	Objectif	Interventions évaluées
Douma <i>et al.</i> 2011 [39]	Comparer la performance de quatre RDC combinées à un dosage des D-dimères pour exclure une EP.	<p>Stratégie diagnostique séquentielle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Évaluation de la probabilité clinique d'ETV Dosage des D-dimères TDM <p><u>Patients à faible risque d'EP selon les 4 RDC</u> -D-dimères négatifs : suivi à trois mois</p> <p><u>Patients à risque élevé d'EP (résultats selon au moins une des 4 RDC)</u> -D-dimères positifs : TDM pour confirmer le diagnostic EP confirmée à la TDM : anticoagulothérapie</p>

EP : embolie pulmonaire; ETV : évènement thromboembolique veineux; RDC : règle de décision clinique

Les résultats de cette étude suggèrent que le seuil de positivité du test de D-dimères ajusté pour l'âge chez les patients de 50 ans et plus ayant une faible probabilité clinique d'embolie pulmonaire s'accompagne d'une augmentation de la probabilité d'exclure un diagnostic d'embolie pulmonaire, et ce, quelle que soit la règle de décision clinique utilisée (Tableau 11). Il en est de même pour les patients de 70 ans et plus ayant une faible probabilité clinique d'embolie pulmonaire. Le taux d'échec suite à l'ajustement du seuil de positivité du test demeure sensiblement le même chez les patients de 50 ans et plus et pourrait même diminuer chez les 70 ans et plus (Tableau 11). Les variations observées ne semblent pas influencées par l'une ou l'autre des règles de décision clinique utilisées. À la lumière des résultats, les auteurs de cette étude ont conclu que, indépendamment de la règle de décision clinique utilisée, l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge des patients augmente substantiellement le nombre de personnes âgées de 50 ans et plus chez qui une embolie pulmonaire peut être exclue. Ils recommandent également qu'une validation de cette stratégie soit effectuée dans le cadre d'un devis d'étude prospectif.

Tableau 11. Synthèse des résultats rapportés par Van Es *et al.* (2012) sur la fréquence de résultats négatifs et le taux d'échec au test de D-dimères chez les personnes ayant une probabilité clinique faible d'embolie pulmonaire selon l'âge des participants, le seuil de positivité ajusté pour l'âge et l'échelle de probabilité clinique

D-dimères	Wells		Wells simplifiée		Genève révisée		Genève révisée et simplifiée	
	> 50 ans n = 414	> 70 ans n = 132	> 50 ans n = 414	> 70 ans n = 132	> 50 ans n = 414	> 70 ans n = 132	> 50 ans n = 414	> 70 ans n = 132
Seuil conventionnel								
Tests négatifs n (%)	60 (14,5)	8 (6,1)	55 (13,3)	7 (5,3)	57 (13,8)	4 (3,0)	57 (13,8)	4 (3,0)
Tests faux négatifs n (%)	1,7 / (1) [0 à 8,9]	12,5 / (1) [0 à 53]	1,8 / (1) [0 à 9,7]	14,3 / (1) [0 à 58]	1,8 / (1) [0 à 9,3]	25 / (1) [0 à 81]	1,8 / (1) [0 à 9,3]	25 / (1) [0 à 81]
[IC à 95 %]								
Seuil ajusté								
Tests négatifs n (%)	92 (22,2)	28 (21)	80 (19,3)	23 (17,4)	79 (19,1)	16 (12,0)	79 (19,1)	16 (12)
Tests faux négatifs n (%)	2,2 / (2) [0 à 7,6]	3,6 / (1) [0 à 18]	2,5 / (2) [0 à 8,7]	4,3 / (1) [0,1 à 22]	2,5 / (2) [0 à 8,9]	6,3 / (1) [0 à 30]	2,5 / (2) [0 à 8,9]	6,3 / (1) [0 à 30]
[IC à 95 %]								

FEU : fibrinogen equivalent unit

Seuil conventionnel : 500 µg/L FEU

Seuil ajusté : > 50 ans: âge (années) X 10 µg/L FEU

5.1.2.2 Thromboses veineuses profondes

Douma et al. (2012)

L'étude de Douma *et al.* visait à valider rétrospectivement l'efficacité d'un test de probabilité clinique combiné à un dosage des D-dimères ajusté selon l'âge pour l'exclusion d'une thrombose veineuse profonde [32]. Cinq études de cohortes prospectives, pour un total de 2818 patients, ont été réanalysées à cet effet [38, 41, 43, 49]. Une d'entre elles, Tan *et al.*, n'était pas publiée au moment de la publication de l'étude de Douma *et al.* L'objectif et les principales caractéristiques de ces études de cohortes sont présentés aux tableaux 5 et 12. Cette réanalyse des données montre que la proportion de résultats négatifs au test de D-dimères augmente avec l'utilisation d'un seuil de positivité ajusté selon l'âge des participants, et ce, peu importe le groupe d'âge des participants et la cohorte étudiée (Tableau 13). On remarque également au Tableau 13 une augmentation du taux de résultats négatifs avec l'âge pour l'ensemble des cohortes étudiées tant avec un seuil conventionnel qu'ajusté. L'ajustement du seuil de positivité semble, par ailleurs, avoir peu d'impact sur le taux d'échec au test de D-dimères (nombre de résultats faux négatifs par rapport au nombre de résultats négatifs) pour la détection d'une thrombose veineuse profonde. Toutefois, les résultats de cette réanalyse suggèrent que le taux d'échec au test aurait tendance à s'accroître dans les groupes d'âge plus avancé lorsqu'un seuil ajusté pour l'âge est utilisé (Tableau 13). Malgré les différences rapportées entre les cohortes de patients analysées pour les stratégies diagnostiques, la prévalence des thromboses veineuses profondes et les méthodes analytiques pour le dosage des D-dimères, les auteurs de cette étude soutiennent que l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge des patients pourrait être une méthode efficace et sécuritaire pour exclure la possibilité d'une thrombose veineuse profonde chez les patients à faible risque. Toutefois, ils recommandent, avant d'implanter cette méthode d'ajustement à même les diverses stratégies séquentielles couramment utilisées pour établir le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde, qu'une validation soit effectuée dans le cadre d'une étude prospective.

Tableau 12. Objectif et caractéristiques de l'intervention évaluée dans les études de cohortes réanalysées dans Douma *et al.* (2012)

Auteurs, années [réf]	Objectif	Interventions évaluées
Schutgens <i>et al.</i> 2003 [49]	Investiguer la sécurité de la combinaison d'un score de faible probabilité clinique de TVP et un résultat de D-dimères négatif en remplacement d'une échographie pour le dépistage des TVP	<p>Stratégie diagnostique en fonction du résultat de D-dimères</p> <p><u>Résultats D-dimères négatifs</u>: - faible probabilité clinique : aucune intervention supplémentaire - probabilité clinique élevée : une échographie</p> <p><u>Résultats D-dimères positifs</u> : deux échographies à une semaine d'intervalle</p>
Perrier <i>et al.</i> 1999 [43]	Valider un algorithme pour la détection d'ETV combinant une évaluation de la probabilité clinique, un test rapide de D-dimères, une échographie veineuse des membres inférieurs et un scan pulmonaire afin de réduire le besoin d'effectuer une phlébographie et une angiographie	<p>Stratégie diagnostique en fonction du résultat de D-dimères, du résultat de l'échographie et du type d'ETV suspecté</p> <p><u>Résultats D-dimères négatifs</u>: aucune intervention supplémentaire</p> <p><u>Résultats D-dimères positifs</u> : échographie veineuse des membres inférieurs</p> <p><u>Échographie positive</u> : anticoagulation</p> <p><u>Échographie négative</u> :</p> <p>Si TVP suspectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faible probabilité + D-dimères négatifs : aucune intervention supplémentaire • Probabilité élevée : phlébographie + anticoagulation selon le résultat <p>Si EP suspectée : examen par TDM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Résultat TDM positif : anticoagulation • Résultat TDM négatif : <ul style="list-style-type: none"> ○ Si faible risque d'EP : aucune intervention supplémentaire ○ Si risque intermédiaire ou élevé d'EP : angiographie pulmonaire + anticoagulothérapie selon le résultat
Legnani <i>et al.</i> 2010 [41]	Évaluation d'un nouveau test de détection de D-dimères (HemosIL® D-dimer HS 500) pour le dépistage des ETV chez les personnes inscrites à l'urgence	<p>Stratégie diagnostique en fonction du résultat de D-dimères et de la probabilité clinique d'ETV</p> <p><u>Faible probabilité d'ETV + D-dimères négatifs</u> : aucune intervention supplémentaire</p> <p><u>Résultats D-dimères positifs ou probabilité élevée d'ETV</u> : imagerie médicale (impédance, pléthysmographie, échographie de compression, TDM, scintigraphie pulmonaire)</p> <p><u>Résultats D-dimères négatifs + probabilité intermédiaire d'ETV</u> : imagerie médicale à la discrétion du médecin</p> <p>Si résultat d'imagerie non concluant : veinographie ou angiographie afin d'infirmier ou de confirmer le diagnostic de TVP ou d'EP</p>
Bates <i>et al.</i> 2003 [38]	Déterminer si un résultat de D-dimères négatif élimine le besoin d'investigation supplémentaire chez les personnes présentant un risque faible ou modéré de TVP	<p>Stratégie diagnostique en fonction du résultat de D-dimères</p> <p><u>Probabilité faible ou modérée de TVP + D-dimères négatifs</u> : aucune intervention supplémentaire</p> <p><u>Résultats D-dimères positifs ou probabilité élevée de TVP</u> : échographie de compression</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si échographie positive : anticoagulant • Si échographie négative : aucune intervention supplémentaire
Tan <i>et al.</i> (non publiée)	Évaluation d'un algorithme pour la détection des TVP	<p>Stratégie diagnostique en fonction du résultat de D-dimères</p> <p><u>Résultats D-dimères négatifs + faible probabilité de TVP</u> : aucune intervention supplémentaire</p> <p><u>Résultats D-dimères négatifs + probabilité élevée de TVP</u> : échographie des membres inférieurs</p> <p><u>Résultats D-dimères positifs</u> : deux échographies des membres inférieurs à une semaine d'intervalle</p>

EP : embolie pulmonaire, ETV : évènement thromboembolique veineux, TDM : tomodensitométrie, TVP : thrombose veineuse profonde

Tableau 13. Synthèse des résultats rapportés dans Douma *et al.* (2012) sur la fréquence de résultats négatifs et faux négatifs au test de D-dimères chez les personnes ayant un faible risque de thrombose veineuse profonde selon l'âge des participants et le seuil de positivité ajusté pour l'âge

Auteurs, années (réf) D-dimères	51 à 60 ans			61 à 70 ans			71 à 80 ans			> 80 ans		
	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	n patients	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]
Schutgens (2003)												
Seuil conventionnel	93	37 (39,8)	0 / (0) [0 à 9,5]	65	20 (30,8)	0 / (0) [0 à 17]	79	18 (22,8)	0 / (0) [0 à 19]	46	10 (21,7)	0 / (0) [0 à 31]
Seuil ajusté		39 (41,9)	0 / (0) [0 à 9,0]		25 (38,5)	0 / (0) [0 à 14]		27 (34,2)	0 / (0) [0 à 13]		21 (45,7)	4,8 / (1) [0,1 à 24]
Perrier (1999)												
Seuil conventionnel	64	26 (40,6)	0 / (0) [0 à 13]	77	21 (27,3)	0 / (0) [0 à 16]	72	11 (15,3)	0 / (0) [0 à 29]	65	1 (1,5)	0 / (0) [0 à NR]
Seuil ajusté		30 (46,9)	0 / (0) [0 à 12]		30 (39,0)	0 / (0) [0 à 12]		21 (29,2)	0 / (0) [0 à 16]		15 (23,1)	0 / (0) [0 à 22]
Legnani (2010)												
Seuil conventionnel	34	22 (64,7)	0 / (0) [0 à 15]	57	31 (54,4)	0 / (0) [0 à 12]	92	30 (32,6)	0 / (0) [0 à 12]	60	11 (18,3)	9,1 / (1) [0,2 à 41]
Seuil ajusté		23 (67,6)	0 / (0) [0 à 15]		38 (66,7)	2,6 / (1) [0,1 à 14]		42 (45,7)	0 / (0) [0 à 8,4]		27 (45,0)	3,7 / (1) [0,1 à 19]
Bates (2003)												
Seuil conventionnel	80	54 (67,5)	0 / (0) [0 à 6,6]	117	67 (57,3)	0 / (0) [0 à 5,4]	118	60 (50,8)	0 / (0) [0 à 6,0]	51	22 (43,1)	0 / (0) [0 à 15]
Seuil ajusté		58 (72,5)	0 / (0) [0 à 6,2]		75 (64,1)	0 / (0) [0 à 4,9]		87 (73,7)	0 / (0) [0 à 4,2]		35 (68,6)	0 / (0) [0 à 9,9]
Tan (non publiée)												
Seuil conventionnel	44	22 (50,0)	0 / (0) [0 à 13]	43	11 (25,6)	0 / (0) [0 à 24]	14	2 (14,3)	0 / (0) [0 à 78]	22	2 (9,1)	0 / (0) [0 à 78]
Seuil ajusté		24 (54,5)	0 / (0) [0 à 12]		14 (32,6)	0 / (0) [0 à 19]		5 (35,7)	0 / (0) [0 à 45]		11 (50,0)	0 / (0) [0 à 24]

FEU : fibrinogen equivalent unit
 Seuil conventionnel : 500 µg/L FEU
 Seuil ajusté : > 50 ans: âge (années) X 10 µg/L FEU

Schouten *et al.* (2012)

L'étude de Schouten *et al.* avait comme objectif de comparer différents seuils de positivité au test de D-dimères sur le taux d'exclusion des thromboses veineuses profondes et le taux d'échec parmi les résultats négatifs lorsqu'une thrombose veineuse profonde est suspectée. Les comparaisons portent sur le seuil conventionnel (500 µg/L FEU), modifié à partir de 60 ans (750 µg/L FEU) ou ajusté quel que soit l'âge [34]. Une réanalyse des données de trois études de cohortes prospectives, totalisant 2086 participants avec une suspicion clinique de thrombose veineuse profonde, a été effectuée par les auteurs. Les principales caractéristiques d'une étude [42] sur les trois incluses étaient disponibles et sont présentées au Tableau 5. En ce qui concerne les deux autres références [54, 55], il s'agit d'études de validation d'une nouvelle règle de décision diagnostique utilisant le dosage des D-dimères pour exclure la possibilité d'une thrombose veineuse profonde. L'objectif et les interventions de ces études sont présentés au Tableau 14.

Seuls les résultats des participants présentant un résultat de D-dimères et une faible probabilité clinique de thrombose veineuse profonde (674 sur 2086) ont été analysés par Schouten *et al.* Les résultats de la réanalyse indiquent que le taux de tests négatifs diminue avec l'âge des patients, et ce, peu importe le seuil de positivité utilisé par les auteurs (Tableau 15). Toutefois, on observe généralement, pour chacune des catégories d'âge, une augmentation de la proportion de tests négatifs de D-dimères avec l'utilisation d'un seuil ajusté pour l'âge ou fixé à 750 µg/L FEU pour les patients de 60 ans et plus en comparaison avec le seuil conventionnel (Tableau 15). Globalement, la proportion de résultats négatifs dans l'ensemble des participants ayant une faible probabilité clinique de thrombose veineuse profonde s'élevait à 42 % (272 sur 647; IC à 95 % : 38,2 % à 46,0 %) avec le seuil conventionnel comparativement à 47,8 % (309 sur 647; IC à 95 % : 43,9 % à 51,7 %) avec un seuil ajusté pour l'âge et 47,4 % (307 sur 647 ; IC à 95 % : 43,5 % à 51,4 %) avec un seuil fixe à partir de 60 ans. Le taux d'échec au test de D-dimères relié à la présence d'une thrombose veineuse profonde, parmi tous ceux qui avaient un résultat négatif, demeurait en deçà de 1 % peu importe le seuil utilisé et la catégorie d'âge des patients. Les auteurs de cette étude ont toutefois remarqué que le taux d'échec était plus grand lorsque le seuil de positivité du test était ajusté selon l'âge (Tableau 15).

Les limites de ces analyses sont l'exclusion de 34 % des participants des études originales en raison de l'absence du dosage des D-dimères, le recours à différentes méthodes analytiques de laboratoire pour la mesure des D-dimères, l'utilisation de l'échographie de compression comme mesure de référence et le petit nombre de patients dans les sous-groupes plus âgés. En prenant ces limites en considération, les auteurs ont conclu que, pour l'interprétation du dosage des D-dimères, l'utilisation d'un seuil de positivité ajusté selon l'âge ou modifié à partir de 60 ans lorsque combiné à une faible probabilité clinique de thrombose veineuse profonde permettait d'exclure efficacement et de façon sécuritaire la possibilité d'une thrombose veineuse profonde. Ils recommandent toutefois que cette stratégie soit validée dans le cadre d'une étude prospective avant de l'intégrer à la pratique clinique courante.

Tableau 14. Objectif et caractéristiques de l'intervention évaluée dans les études de cohortes réanalysées dans la publication de Schouten *et al.* (2012)

Auteurs, années [réf]	Objectif	Interventions évaluées
Oudega <i>et al.</i> 2005 [42]	Développer et valider une règle de décision diagnostique simple permettant d'exclure de façon sécuritaire la présence de TVP chez les patients	Stratégie diagnostique : -Évaluation médicale du patient (physique et historique) -Test de D-dimères -EVC de tous les patients après la prise de sang pour le test de D-dimères -Second EVC après 7 jours si le premier était négatif -Un résultat anormal à l'un des deux tests EVC signifiait la présence d'une TVP
Toll <i>et al.</i> 2006 [54]	Évaluer l'exactitude d'une règle de décision diagnostique à exclure de façon sécuritaire la possibilité de TVP chez une cohorte de patients évalués en soins primaires	
Toll <i>et al.</i> 2008 [55]	Déterminer l'applicabilité d'une règle de décision diagnostique à différents sous-groupes de patients en fonction de l'âge, du sexe et des antécédents d'ETV	

ETV : évènement thromboembolique veineux; TVP : thrombose veineuse profonde; EVC : échographie veineuse de compression

Tableau 15. Synthèse des résultats rapportés dans Schouten *et al.* (2012) sur la fréquence de résultats négatifs et tests faux-négatifs de D-dimères chez les personnes ayant un faible risque de thrombose veineuse profonde selon l'âge des participants et différents seuils de positivité

D-dimères	51 à 60 ans (n patients = 126)		61 à 70 ans (n patients = 107)		70 à 80 ans (n patients = 111)		≥ 81 ans (n patients = 62)	
	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]*	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]*	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]*	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]*
Seuil conventionnel (500 µg/L FEU)	59 (46,8)	0 / (0) [NR]	35 (32,7)	2,9 / (1) [0,07 à 14,92]	34 (30,6)	0 / (0) [NR]	13 (21,0)	0 / (0) [NR]
Seuil ajusté (> 50 ans: âge (années) X 10 µg/L FEU)	64 (50,8)	1,6 / (1) [0,0 à 7,5]	42 (39,3)	2,4 / (1) [0,03 à 11,95]	50 (45,0)	0 / (0) [NR]	22 (35,5)	0 / (0) [NR]
Seuil fixé à 750 µg/L FEU à partir de 60 ans	59 (46,8)	0 / (0) [NR]	45 (42,1)	2,2 / (1) [0,04 à 11,41]	51 (45,9)	0 / (0) [NR]	21 (33,9)	0 / (0) [NR]

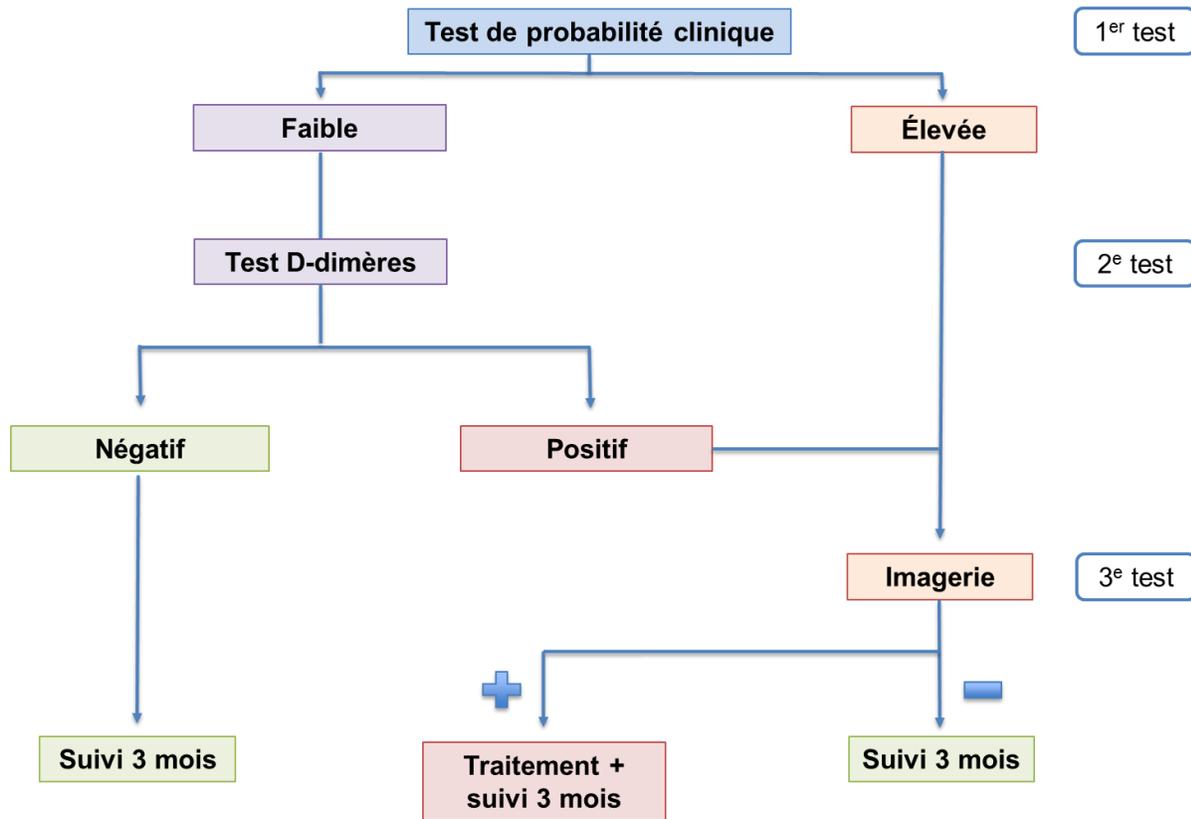
FEU : fibrinogen equivalent unit

*Taux d'échec recalculés par l'UETMIS avec la formule suivante : (n patients ayant eu une thrombose veineuse profonde malgré un résultat de D-dimères négatif / n patients ayant eu un test de D-dimères négatif) X 100. Les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) ont été calculés à l'aide de l'outil disponible sur le site Internet suivant : https://www.medcalc.org/calc/test_one_proportion.php

Appréciation des études observationnelles de la méta-analyse

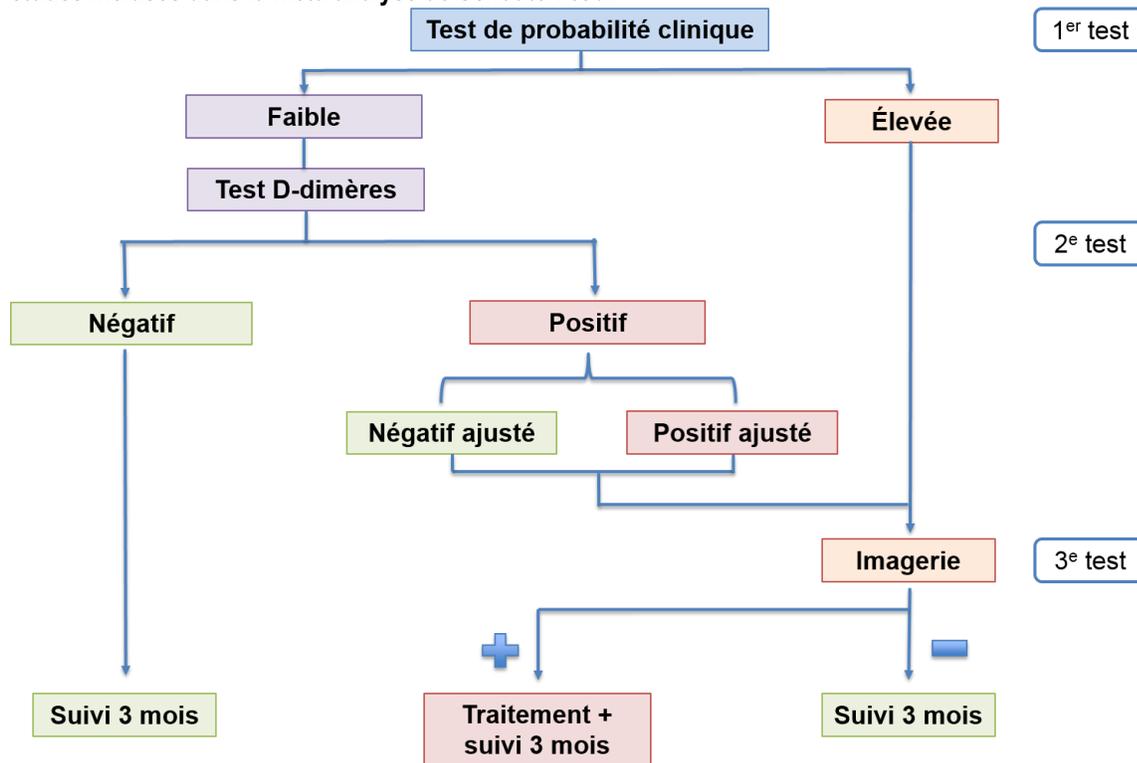
L'examen plus approfondi des cinq études incluses dans la méta-analyse de Schouten *et al.* révèle que l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères a été effectué *a posteriori* en se basant sur les données de 14 études prospectives dont l'objectif premier était de procéder à la validation d'algorithmes décisionnels cliniques pour le diagnostic d'événements thromboemboliques veineux tel que le montre la Figure 4. Aucune de ces études n'avait pour objet d'évaluer la performance diagnostique du dosage des D-dimères en ajustant le seuil de positivité pour l'âge.

Figure 4. Algorithme décisionnel représentatif des 14 études prospectives réanalysées dans les études incluses dans la méta-analyse de Schouten *et al.*



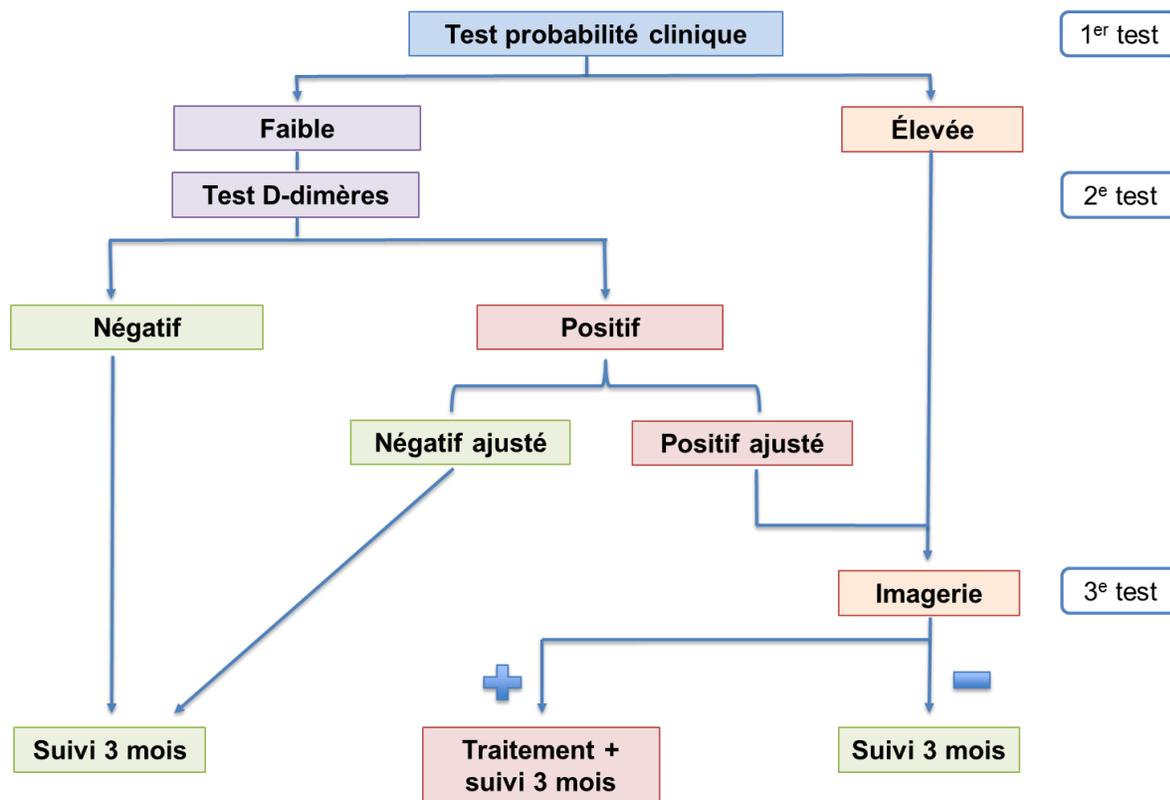
L'ajustement *a posteriori* du seuil de positivité des D-dimères selon l'âge à partir de la réanalyse des données d'études originales, alors que cet enjeu n'avait pas été considéré au moment de leur réalisation, soulève des questions sur la validité et la fiabilité des résultats publiés à ce jour. Dans le cas présent, on ne peut éliminer la possibilité d'une surestimation de la mesure d'effet liée à la performance diagnostique du dosage des D-dimères en raison de la conception initiale des études. La Figure 5 présente une schématisation de l'algorithme décisionnel reflétant le processus d'analyse effectué dans les cinq études observationnelles incluses dans la méta-analyse de Schouten *et al.* Le schéma montre que les patients classés *a posteriori* dans la catégorie « D-dimères négatifs » à la suite du réajustement du seuil de positivité ont tout de même été investigués en imagerie médicale afin d'éliminer la possibilité d'un évènement thromboembolique veineux.

Figure 5. Algorithme décisionnel intégrant un ajustement *a posteriori* du test de D-dimères selon l'âge dans les études incluses dans la méta-analyse de Schouten *et al.*



Ainsi, on ne peut exclure qu'une proportion de ces patients qui avaient un résultat positif de D-dimères avant la réanalyse ait été mise sous anticoagulothérapie en raison d'une investigation complémentaire par imagerie comme la règle de décision clinique évaluée le prévoyait dans les études prospectives originales. Dans l'hypothèse où le bassin de population à risque de développer un événement thromboembolique veineux lors du suivi à trois mois s'en trouve diminué dans le groupe D-dimères négatifs (avant ou après ajustement pour l'âge) suite à la réanalyse des données, on peut déduire raisonnablement que le taux d'échec au test serait par conséquent plus faible que prévu suggérant qu'il soit sécuritaire de procéder à l'ajustement. La Figure 6 illustre un exemple de scénario mieux adapté pour la conception d'une étude prospective dans laquelle la règle de décision clinique, suivant un résultat négatif de D-dimères ajusté pour l'âge, conduit à faire un suivi à trois mois sans procéder à des examens complémentaires en imagerie. Cet élément, en ajout à ceux liés à l'hétérogénéité clinique des études, soulève des incertitudes sur la fiabilité et la validité des données actuellement disponibles, mais également des enjeux de sécurité pour les patients liés à l'ajustement du seuil de positivité du D-dimères selon l'âge.

Figure 6. Algorithme décisionnel proposé pour évaluer la performance diagnostique de l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères



5.1.3 Mise à jour de la méta-analyse

La stratégie de recherche utilisée afin d'effectuer la mise à jour de la méta-analyse a mené à l'inclusion d'une étude rétrospective [35] et d'une étude prospective [36].

5.1.3.1 Woller *et al.* (2014)

L'étude rétrospective de Woller *et al.* visait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'ajuster selon l'âge (âge X 10 ng/mL FEU) le seuil de positivité du test de D-dimères [35]. Pendant une période d'un an, tous les patients inscrits à l'urgence, ayant une suspicion d'embolie pulmonaire et qui ont subi un examen d'angiographie pulmonaire par TDM étaient éligibles à participer à condition de rencontrer les critères suivants : 1) être âgés de 50 ans et plus, 2) avoir un résultat de D-dimères et 3) un score de probabilité clinique, évalué avec l'échelle de Genève révisée, égal ou inférieur à 10 points [35]. Le score de probabilité clinique a été calculé *a posteriori* à partir des données disponibles au dossier médical. Parmi 1745 dossiers médicaux révisés, 923 patients étaient éligibles. La comparaison de la proportion de tests de D-dimères négatifs avant et après ajustement pour l'âge représentait l'indicateur d'efficacité. Les auteurs ont également mesuré le taux d'échec au résultat du test de D-dimères tel que défini par la somme des résultats faux négatifs sur le total des résultats négatifs au test. Les cas d'embolie pulmonaire étaient identifiés à partir du résultat initial de l'angiographie par TDM ou à l'intérieur d'une période de suivi de 90 jours en consultant le dossier médical.

La proportion de résultats négatifs au test de D-dimères avec ajustement pour l'âge s'élève à 29,6 % [IC à 95 % : 26,6 % à 32,6 %] comparativement à 11,3 % [IC 95 % : 9,3 % à 13,4 %] avec un seuil conventionnel. Toutefois, le taux d'échec au test à 90 jours est plus élevé après ajustement (quatre cas d'embolie pulmonaire sur 271 tests négatifs pour un total de 1,5 % [IC à 95 % : 0,4 % à 3,7 %] comparativement à 0 sur 105 [IC à 95 % : 0,4 % à 2,8 %] pour le seuil conventionnel). Parmi ces quatre cas d'embolie pulmonaire, deux ont été diagnostiqués initialement par TDM. Le Tableau 16 présente les résultats stratifiés pour différents groupes d'âge. Ceux-ci suggèrent, pour l'ensemble des groupes

d'âge, une augmentation de la proportion de résultats négatifs avec l'ajustement du seuil selon l'âge. Ces résultats s'accompagnent cependant d'une augmentation du taux d'échec, particulièrement pour le groupe de patients âgés de 75 ans et plus (Tableau 16). D'ailleurs, trois des quatre cas d'embolie pulmonaire qui auraient été manqués par l'ajustement sont survenus dans ce groupe d'âge.

Quelques limites ont été identifiées dans cette étude comme la nature rétrospective du devis de recherche utilisé. Les auteurs de l'étude mentionnent également comme limites additionnelles l'utilisation des codes CIM-9 pour vérifier les caractéristiques des patients de même que leur approche rétrospective à partir de dossiers médicaux pour le calcul des scores selon l'échelle de Genève Révisée. Ils ajoutent que des erreurs de classification pourraient être survenues puisque certains symptômes cliniques, lorsqu'ils étaient absents des dossiers, n'ont pas été considérés. Un biais de vérification est aussi possible car seulement une portion des participants a eu une vérification des résultats de leurs tests de D-dimères par un test d'imagerie. À la lumière des résultats analysés, les auteurs de cette étude ont conclu que l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge est associé à une faible prévalence d'échec lorsque le résultat du test est négatif. Selon eux, cet ajustement permettrait d'augmenter l'efficacité des stratégies utilisées pour détecter la présence d'embolie pulmonaire et d'éviter d'exposer les patients à des radiations inutiles en diminuant le nombre d'exams d'imagerie. Toutefois, en raison des limites de leur étude, les auteurs suggèrent qu'une étude prospective soit entreprise avant d'introduire ce changement dans la pratique clinique.

Tableau 16. Proportion de tests de D-dimères négatifs et faux négatifs taux d'échec selon différents seuils de positivité chez les personnes ayant un faible de risque d'embolie pulmonaire rapportés dans l'étude de Woller *et al.* (2014)

Seuils	51 à 65 ans n patients = 480		66 à 74 ans n patients = 186		≥ 75 ans n patients = 259	
	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]	Tests négatifs n (%)	Tests faux négatifs n (%) [IC à 95 %]
Conventionnel ($< 500 \mu\text{g/L}$ FEU)	71 (14,8)	-	20 (10,8)	-	13 (5,1)	-
Ajusté (> 50 ans: âge (années) $\times 10 \mu\text{g/L}$ FEU)	130 (27,1)	0,8 / (1) [0,02 à 4,2]	66 (35,5)	0 (0) [0,0 à 5,4]	77 (30)	3,9 / (3) [0,8 à 11,0]

FEU : fibrinogen equivalent unit

5.1.3.2 Righini *et al.*, 2014

L'objectif de l'étude de Righini *et al.* était d'évaluer si l'utilisation d'un seuil ajusté selon l'âge (âge $\times 10 \mu\text{g/L}$ FEU) est associée à une augmentation de la capacité diagnostique du test de D-dimères chez les personnes âgées de 50 ans et plus chez qui une embolie pulmonaire est suspectée [36]. L'étude s'est déroulée dans 19 hôpitaux situés en France, en Belgique, en Suisse et en Hollande. Les patients se présentant à l'urgence avec des signes cliniques d'embolie pulmonaire depuis moins de 24 heures (épisode aigu ou aggravé d'essoufflement, douleur thoracique sans étiologie évidente) étaient éligibles. Les patients anticoagulés, allergiques aux agents de contraste, ayant une fonction rénale altérée ou dont l'espérance de vie était de moins de trois mois ont été exclus.

Les principaux indicateurs évalués étaient le taux d'échec de la stratégie diagnostique¹, la proportion de patients ayant une probabilité clinique faible ou improbable dont le résultat de D-dimères se situait entre le seuil conventionnel et le seuil ajusté selon l'âge, de même que la performance diagnostique du test avec un seuil ajusté selon l'âge chez la clientèle âgée de 75 ans et plus. Un test de probabilité clinique, soit l'échelle de Genève révisée (version simplifiée) ou l'échelle de Wells (à deux niveaux), a été réalisé chez tous les sujets éligibles. Le test de D-dimères était effectué chez les personnes présentant une probabilité clinique faible ou modérée d'embolie pulmonaire. Six différents tests de D-dimères ont été utilisés dans l'étude. L'angiographie pulmonaire par TDM était réservée aux personnes ayant un score de probabilité clinique élevé d'embolie pulmonaire ou un test positif de D-dimères ajusté pour l'âge. Aucun test supplémentaire ni prise de médicaments anticoagulants n'a été prescrit chez les personnes présentant un résultat de D-dimères négatif soit moins

¹ Défini comme étant le taux d'événements thromboemboliques veineux à trois mois survenus chez des personnes n'ayant pas reçu de médicaments anticoagulants et ayant un résultat négatif de D-dimères selon le seuil ajusté pour l'âge.

de 500 µg/L FEU chez les moins de 50 ans (seuil conventionnel), ou ajusté pour l'âge chez les autres participants. Les sujets à l'étude ont été suivis pendant une période de trois mois.

Au total, 3 324 sujets ont été inclus dont 2 898 (87,2 %) ayant une probabilité clinique faible ou modérée d'embolie pulmonaire. La prévalence globale d'embolie pulmonaire pour l'ensemble de la cohorte de patients admis dans cette étude était de 19 % (631 sur 3 324) [IC à 95 % : 17,7 % à 20,4 %]. Un résultat négatif au test de D-dimères a été observé chez 1 154 des sujets ayant une probabilité clinique faible ou modérée d'embolie pulmonaire (39,8 %). Les principaux résultats de cette étude sont présentés au Tableau 17.

Tableau 17. Synthèse des résultats de la publication de Righini *et al.* sur le nombre d'évènements thromboemboliques veineux survenus à trois mois chez les personnes de 50 ans et plus ayant une probabilité clinique faible à modérée d'embolie pulmonaire

Résultats de D-dimères	n inclus / n analysés	n ETV	Risque d'ETV à 3 mois % [IC à 95 %]
< 500 µg/L FEU	817 / 810	1	0,1 [0,0 à 0,7]
Entre 500 µg/L FEU et le seuil ajusté selon l'âge ^a	337 / 331	1	0,3 [0,1 à 1,7]

ETV : Évènement thromboembolique veineux, IC à 95 % : Intervalle de confiance à 95 %

^a Seuil de positivité ajusté selon l'âge de D-dimères : âge X 10 µg/L FEU

Les résultats présentés au Tableau 17 indiquent que, chez les personnes ayant une probabilité faible à modérée d'embolie pulmonaire et un niveau de D-dimères inférieur à 500 µg/L FEU, le risque d'évènements thromboemboliques veineux à trois mois est de 0,1 % [IC à 95 % : 0,0 % à 0,7 %]. Pour les personnes ayant une probabilité faible à modérée d'embolie pulmonaire et un résultat de D-dimères se situant entre 500 µg/L FEU et le niveau ajusté selon l'âge (n = 337), le risque d'évènements thromboemboliques veineux à trois mois est de 0,3 % [IC à 95 % : 0,1 % à 1,7 %]. Chez les personnes âgées de plus de 75 ans (n = 766), 87,9 % avaient une probabilité faible ou modérée d'embolie pulmonaire. La proportion de résultats négatifs au test de D-dimères, lorsque le seuil de positivité était ajusté pour l'âge, s'élevait à 29,7 % (200 sur 673) dans ce groupe soit un ajout de 157 patients en comparaison avec l'utilisation d'un seuil conventionnel pour lequel le taux s'élevait à 6,4 % (43 sur 673). Aucun cas d'évènement thromboembolique veineux n'a été observé durant le suivi chez les personnes qui avaient un niveau de D-dimères plus faible que le seuil ajusté selon l'âge. À la lumière de ces résultats, les auteurs de cette étude ont conclu que la combinaison d'un test d'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire et d'un seuil de positivité ajusté pour l'âge au résultat du test de D-dimères permet d'augmenter la proportion de personnes chez qui une embolie pulmonaire peut être exclue tout en étant associée à une faible probabilité d'évènements thromboemboliques veineux subséquents. Les auteurs concluent toutefois que l'utilité clinique de cet ajustement, de même que son coût-efficacité et son impact sur la qualité des soins prodigués, devraient être évalués dans les prochaines études.

L'étude de Righini *et al.* est de bonne qualité méthodologique. Les résultats présentés sont d'un grand intérêt mais questionnent la faisabilité d'appliquer dans la pratique clinique courante l'ajustement du seuil de positivité du test des D-dimères en raison des limites de cette étude. Les données disponibles indiquent que l'ajustement du seuil de positivité des D-dimères pourrait potentiellement bénéficier à environ 12 % (337 sur 2898) de la population testée ayant une probabilité clinique faible à modérée d'embolie pulmonaire. En effet, les patients dont le résultat était déjà négatif avec le seuil conventionnel (< 500 µg/L FEU) ou positif avec un seuil ajusté pour l'âge ne seraient pas touchés par cette nouvelle pratique. On note également de l'hétérogénéité au plan clinique qui limite la portée des résultats. L'hétérogénéité concerne principalement l'usage dans les divers hôpitaux participants de deux échelles de probabilité clinique (échelle de Wells ou de Genève) pour évaluer les cas et de six tests de laboratoire pour effectuer le dosage des D-dimères. On ignore d'ailleurs jusqu'à quel point, suite à un ajustement du seuil de positivité pour l'âge, le taux d'échec au test pourrait être influencé par la méthode de dosage des D-dimères. Bien qu'un seul cas de résultat faux négatif après ajustement pour l'âge ait été rapporté avec une des méthodes de dosage utilisées (test *Innovance® D-Dimer*), les présents résultats et leurs limites ne permettent pas de tirer de conclusion à ce sujet. La méthode de confirmation des cas et du suivi des patients à 90 jours est également questionnable et pourrait avoir contribué à sous-estimer le nombre de cas d'embolie pulmonaire. Les auteurs rapportent aussi ne pas avoir toujours respecté le devis d'étude alors que trois patients dont le résultat de D-dimères était négatif ont été anticoagulés pendant la période de suivi.

Une autre limite possible est l'absence d'un test de référence (étalon de mesure) pour valider le résultat obtenu au test de D-dimères. Dans la présente étude, la recherche d'embolie pulmonaire à l'aide d'un examen d'angiographie pulmonaire par TDM était réservée uniquement aux patients dont le résultat de D-dimères était supérieur au seuil ajusté selon l'âge ou chez ceux ayant une probabilité clinique élevée d'embolie pulmonaire. Comme aucun examen d'imagerie n'a été réalisé au départ pour infirmer ou confirmer les cas, il n'est pas possible de déterminer le nombre réel de cas d'embolie pulmonaire manqués de même que leur gravité. Par conséquent, la performance diagnostique associée au changement de seuil de positivité du test de D-dimères ne peut pas être examinée selon les standards habituels pour évaluer un test diagnostique. Cependant, l'examen d'angiographie pulmonaire par TDM comme standard de référence pour évaluer la performance diagnostique du test de D-dimères ne fait pas l'unanimité dans la littérature scientifique. En effet, cette technique d'imagerie pourrait surestimer les cas d'embolie pulmonaire parmi les patients à faible risque alors qu'une sous-estimation serait également possible chez ceux à risque élevé [56, 57]. Un autre élément à souligner dans l'étude de Righini *et al.* concerne la visée de l'évaluation de l'ajustement du test de D-dimères qui a davantage une valeur pronostique que diagnostique. En effet, un résultat négatif de D-dimères servait à établir dans quelle mesure un patient libéré de l'urgence, sans anticoagulothérapie et examen complémentaire, était à risque de développer un événement thromboembolique au cours des trois mois suivants. Or, en pratique, les cliniciens utilisent ce test comme un outil diagnostique pour déterminer dans l'immédiat si le patient est atteint ou non d'une embolie pulmonaire.

Un autre élément porte sur la prévalence d'embolie pulmonaire qui n'a pas été rapportée dans la population d'intérêt, soit les patients âgés de 75 ans et plus, alors que le taux dans l'ensemble de la population à l'étude s'élève à 19 %. La valeur prédictive du test de D-dimères est influencée par le niveau de probabilité clinique donc la prévalence d'embolie pulmonaire dans un groupe. Le risque de résultats faux négatifs a tendance à augmenter (diminution de la valeur prédictive négative) en fonction du niveau de probabilité clinique d'événements thromboemboliques [56]. Puisque la prévalence de l'embolie pulmonaire augmente avec l'âge, les résultats obtenus par les auteurs, qui suggèrent une augmentation du nombre de résultats négatifs avec l'ajustement des D-dimères dans la sous-population de 75 ans et plus ayant une probabilité clinique faible à modérée, ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une augmentation de résultats faux négatifs.

L'ensemble de ces limites soulève des enjeux de sécurité puisque les résultats observés dans l'étude Righini *et al.* pourraient surestimer l'efficacité de la méthode d'ajuster le seuil de positivité du test des D-dimères selon l'âge des patients. D'ailleurs, contrairement à la prétention des auteurs, il n'est pas possible d'exclure que certains des cas de décès rapportés pourraient avoir été causés par une embolie pulmonaire. La sous-estimation possible des cas d'événements thromboemboliques veineux invite par conséquent à la prudence au regard de l'introduction de cette pratique clinique dans les urgences des hôpitaux.

5.1.4 Guides de pratique clinique

Une synthèse des principales recommandations issue de guides de pratique clinique sur l'ajustement du seuil de D-dimères en fonction de l'âge dans le cadre d'une stratégie diagnostique chez les patients ayant une probabilité clinique faible à modérée d'embolie pulmonaire est présentée au Tableau 18.

European Society of Cardiology (ESC), 2014 [30]

Ce guide de pratique représente la position officielle de l'ESC concernant le diagnostic et la prise en charge de l'embolie pulmonaire. Il s'agit d'une mise à jour d'une version publiée en 2008. Plusieurs experts et associations médicales ont participé à son élaboration. Cependant, peu de détails ont été rapportés quant à la méthodologie utilisée pour la recension des preuves scientifiques.

American College of Physicians (ACP), 2015 [28]

L'objectif de ce guide est de présenter une stratégie fondée sur les données probantes pour le diagnostic des embolies pulmonaires chez les adultes, hospitalisés ou non, suspectés d'avoir une embolie pulmonaire. Le guide a été développé pour le Comité des guides de pratique clinique de l'ACP et approuvé par le conseil d'administration de cet organisme. Bien que la méthodologie de la recherche documentaire soit présentée, les auteurs précisent que le guide ne repose pas sur une revue systématique formelle mais qu'il vise plutôt à offrir des conseils pratiques sur la base des preuves disponibles.

Les auteurs de ce guide présentent un algorithme décisionnel qui comprend, en plus du jugement clinique, l'application d'un prétest de probabilité (Wells ou Genève) pour l'ensemble des patients chez qui une embolie pulmonaire est suspectée. Pour les patients classés à faible risque, ils ajoutent l'utilisation d'un outil développé récemment, soit la règle de décision clinique PERC (*Pulmonary Embolism rule-out Criteria*). Cet outil a pour objectif d'aider les cliniciens à identifier parmi les patients à faible risque ceux pour qui le risque associé à l'ajout d'examen complémentaires (D-dimères, imagerie) est supérieur à celui d'une embolie pulmonaire.

Association des médecins d'urgence du Québec (AMUQ) et Association des spécialistes en médecine d'urgence du Québec (ASMUQ), 2015 [29]

Ce document présente la position conjointe de l'AMUQ et de l'ASMUQ sur l'investigation de l'embolie pulmonaire à l'urgence qui a été adaptée à partir du consensus européen de l'ESC [30]. La méthodologie pour le développement du guide, incluant les informations sur la recherche documentaire, n'a pas été rapportée. Une étape essentielle selon les auteurs est la détermination de la probabilité clinique à l'aide du jugement clinique ou d'une règle de décision clinique (Wells ou Genève). Ils indiquent également que le clinicien doit ajouter d'autres éléments à son évaluation prétest de l'embolie pulmonaire, soit la règle PERC et le dosage des D-dimères, et ce, afin de cesser les investigations subséquentes. La règle PERC permet aux cliniciens de mieux classer les patients qui sont à plus faible probabilité d'embolie pulmonaire et éviter ainsi le dosage des D-dimères. Sans en faire une recommandation, l'ajustement du seuil des D-dimères est intégré à l'intérieur d'un algorithme où le clinicien a le choix d'utiliser le seuil de 500 µg/L FEU ou encore de l'ajuster ($10 \mu\text{g/L} \times \text{âge}$).

Les guides de pratique répertoriés traitent du sujet de l'ajustement du seuil de positivité des D-dimères en fonction de l'âge en s'appuyant sur les résultats de la méta-analyse de Schouten *et al.* [27] et de l'étude prospective de Righini *et al.* [36]. Toutefois, aucune analyse critique de ces données n'est rapportée par les auteurs dans l'un ou l'autre de ces guides alors que ces études comportent de nombreuses limites qui questionnent la pertinence d'ajuster selon l'âge le seuil de positivité du test de D-dimères. L'importance d'intégrer le dosage des D-dimères à l'intérieur d'un algorithme décisionnel est un élément qui fait consensus dans ces guides. En plus du jugement clinique, cet algorithme prévoit l'application systématique d'un test de probabilité clinique (Wells ou Genève) qui doit précéder la décision de mesurer les D-dimères. Un autre élément d'intérêt concerne l'utilisation de la règle PERC chez les patients à faible risque au test de probabilité clinique, comme le propose le guide de l'ACP et celui de l'AMUQ, et ce, avant même d'envisager également le dosage des D-dimères.

Tableau 18. Synthèse de l'information sur l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge issue des guides de pratique clinique et consensus d'experts portant sur l'évaluation de l'embolie pulmonaire

Organismes ou associations	Type de document	Méthodologie de recherche rapportée ¹	Éléments d'informations en lien avec l'ajustement du test D-dimères	Recommandation relative à l'ajustement du seuil de positivité	Références appuyant la position de l'organisme
ESC (2014) [30]	GPC	NR	Les preuves récentes suggèrent d'utiliser un seuil de positivité du test ajusté selon l'âge (âge x 10 µg/L chez les 50 ans et plus) pour améliorer la performance du test de D-dimères chez les personnes âgées	NON	[27, 31, 33, 36]
ACP (2015) [28]	GPC	Oui	Les cliniciens devraient ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge chez les patients > 50 ans (âge x 10 ng/mL)	OUI	[27, 36]
AMUQ / ASMUQ (2015) [29]	CE	NR	Une méta-analyse récente a démontré qu'un seuil de D-dimères ajusté selon l'âge (âge x 10 µg/L au-dessus de 50 ans) permettrait d'augmenter la spécificité du test tout en conservant une sensibilité à plus de 97 %.	NON Ajustement suggéré à l'intérieur d'un algorithme décisionnel	[27, 33, 36]

GPC : guides de pratique clinique; CE : consensus d'experts; NR : non rapporté; EP : embolie pulmonaire

ESC : *European Society of Cardiology*, ACP : *American College of Physicians*, AMUQ : Association des médecins d'urgence du Québec, ASMUQ : Association des spécialistes en médecine d'urgence du Québec

¹ évaluée par les agents de l'UETMIS à l'aide de l'outil d'évaluation AGREE II.

5.1.5 Études en cours ou non publiées

Un protocole de revue de synthèse ainsi qu'un protocole d'étude originale correspondant aux critères d'éligibilité de la population, de l'intervention, du comparateur et des indicateurs visés ont été répertoriés (Tableau 19). À notre connaissance, aucun résultat issu de ces études n'a été publié à ce jour.

Tableau 19. Protocoles d'études en cours

Identification	Devis	Indicateur		n patients anticipés	Date prévue de fin
		primaire	secondaire		
CRD42015016868 (Collaboration Cochrane)	Étude de synthèse	Sensibilité et spécificité d'un test de D-dimères à exclure la possibilité d'embolie pulmonaire en clinique externe (soins ambulatoires)	Effets de différentes sources d'hétérogénéité sur l'indicateur primaire	----	Décembre 2015
NCT02384135	Étude prospective	Risque d'évènements thromboemboliques veineux chez les personnes ayant une thrombose veineuse profonde suspectée et un niveau de D-dimères entre le seuil conventionnel et le seuil ajusté selon l'âge	NR	3 300	Mars 2018
NCT02601846	Étude prospective	Incidence d'évènements thromboemboliques symptomatiques durant la période de suivi chez les patients ayant un niveau de D-dimères inférieur au seuil ajusté selon l'âge	Proportion de patients ayant un résultat faible au test de probabilité clinique et un niveau de D-dimères entre le seuil conventionnel et le seuil ajusté selon l'âge	1 100	Mars 2019

6. DISCUSSION

Le Comité ETMIS de l'IUCPQ a été sollicité afin de réviser les preuves scientifiques en lien avec l'utilisation d'un seuil de positivité ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères lors de la détermination du risque d'évènements thromboemboliques veineux chez les personnes âgées. L'objectif du présent rapport était d'évaluer la validité, la sécurité et les impacts organisationnels associés à un tel ajustement pour la clientèle ambulatoire se présentant à l'urgence de l'IUCPQ. En raison de l'incertitude qui persiste sur la sécurité de cette pratique, les impacts organisationnels n'ont pas été évalués. L'ensemble de l'information qui a été révisée et les échanges avec le groupe de travail conduisent aux constats suivants :

1- Les D-dimères : une des composantes d'un algorithme clinique décisionnel lors de l'évaluation du risque d'évènements thromboemboliques veineux à l'urgence

La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont des évènements thromboemboliques veineux relativement fréquents en milieu hospitalier qui peuvent également survenir peu de temps après le départ du patient de l'hôpital [22]. Il s'agit aussi d'une cause fréquente de consultation à l'urgence dans la population ambulatoire. Afin d'établir le niveau de risque d'évènements thromboemboliques veineux chez ces patients, le clinicien procède, selon un ordre prédéterminé, à une série d'évaluations et de tests médicaux qui sont regroupés dans un algorithme décisionnel. Les guides de pratique clinique et consensus d'experts recensés dans le cadre du présent rapport d'évaluation font consensus à ce sujet et notamment sur l'utilisation d'un prétest de probabilité clinique [28-30]. L'étape initiale consiste à évaluer à l'aide d'une échelle de probabilité clinique, le risque d'évènements thromboemboliques veineux en se basant sur la symptomatologie et l'historique médical du patient. Un risque élevé conduit à poursuivre l'investigation à l'aide d'imagerie médicale afin de confirmer le diagnostic. Pour les patients à risque faible ou même modéré, dépendamment des protocoles, l'utilisation de la règle de PERC s'ajoute et, selon le cas, un dosage des D-dimères est prescrit afin de déterminer si l'évaluation clinique doit être poursuivie en imagerie médicale. Un résultat positif au test de D-dimères implique l'ajout d'un ou de plusieurs examens radiologiques complémentaires afin de confirmer ou d'infirmer la présence d'évènements thromboemboliques veineux. Un résultat négatif conduit à cesser l'investigation clinique puisque ce type de test est reconnu pour avoir une bonne valeur prédictive négative, c'est-à-dire très peu de résultats faux négatifs. Toutefois, la valeur prédictive négative du test de D-dimères pourrait être surestimée chez les patients à faible risque d'évènements thromboemboliques en raison de la faible prévalence d'embolie pulmonaire dans ce groupe [56]. De plus, le test de D-dimères, dont la validité est questionnée par un auteur, pourrait contribuer au surdiagnostic de cas d'embolie pulmonaire qui sont cliniquement de faible importance chez les jeunes patients en meilleure santé [56].

Bien que chacune des composantes de l'algorithme clinique décisionnel (échelle de probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux, règle PERC, dosage des D-dimères, examens radiologiques) ait sa propre performance diagnostique, elles forment un ensemble indissociable qui permet d'améliorer la détection d'évènements thromboemboliques veineux. En effet, le résultat de chaque test influence la conduite clinique subséquente et leur utilisation séquentielle permet ainsi d'améliorer globalement la sensibilité et la spécificité de l'algorithme pour la détection d'un évènement thromboembolique veineux potentiel. Le résultat ajusté ou non du test de D-dimères ne constitue alors qu'un des éléments dans la prise de décision. L'interprétation de la performance diagnostique des D-dimères, incluant le taux d'échec, doit nécessairement prendre en considération un ensemble de facteurs liés à l'utilisation de l'algorithme décisionnel incluant la validité de l'échelle, de la méthode de dosage des D-dimères, des examens d'imagerie de même que le contexte clinique.

2- L'ajustement du seuil de positivité des D-dimères en fonction de l'âge des patients : une pratique dont la pertinence clinique n'a pas été démontrée à ce jour

La recherche documentaire effectuée a permis de retracer une revue systématique portant sur l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères selon l'âge des patients [27]. Trois guides de pratique clinique et consensus d'experts se sont également prononcés sur la question de l'ajustement selon l'âge de seuil de positivité du test de D-dimères en se basant essentiellement sur les conclusions de cette revue systématique [28-30]. La conclusion générale de la revue systématique est à l'effet que l'application d'un seuil ajusté pour l'âge augmenterait la spécificité du test sans en modifier la sensibilité, améliorant ainsi son utilité clinique chez les personnes âgées de plus de 50 ans ayant une probabilité clinique faible d'évènements thromboemboliques veineux. Toutefois, les conclusions de cette méta-analyse sont basées

sur une réanalyse de données d'études originales prospectives dont l'objectif premier était d'évaluer l'efficacité d'algorithmes décisionnels pour le diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux en fonction de l'utilisation d'un seuil conventionnel pour l'interprétation des résultats au test de D-dimères. Conséquemment, un résultat de D-dimères positif ($\geq 500 \mu\text{g/L}$ FEU) dans ces études conduisait à des tests complémentaires d'imagerie médicale et, selon le cas, à un traitement avec des agents anticoagulants. Ainsi, la réanalyse des données des études originales basée sur un ajustement *a posteriori* du seuil de positivité du test des D-dimères selon l'âge ne peut conduire qu'à une surestimation des bénéfices de cette pratique en diminuant le bassin de population à risque de développer un évènement thromboembolique veineux lors du suivi à trois mois. D'ailleurs, les auteurs de la méta-analyse ont conclu en la nécessité de valider ces résultats dans le cadre d'un devis prospectif avant de procéder à une implantation du seuil ajusté dans la pratique clinique. L'impact d'ajuster *a priori* la valeur du test de D-dimères sur la décision clinique de poursuivre ou non l'investigation en imagerie chez des patients âgés de 50 ans et plus et présentant un faible risque d'embolie pulmonaire a été évalué dans le cadre d'une étude prospective [36]. Bien qu'il s'agisse d'un premier pas dans la validation des résultats de la méta-analyse, de l'incertitude demeure quant à la sécurité de cette pratique en milieu clinique. Plusieurs facteurs ayant pu contribuer à une sous-estimation du nombre de cas d'évènements thromboemboliques veineux (p. ex. l'usage de quatre échelles d'évaluation du risque, de six trousse de dosage des D-dimères, de même que la méthode de confirmation des cas lors du suivi à trois mois) limitent la portée des résultats de cette étude. Un autre argument concerne le petit nombre de patients étudiés avec la caractéristique recherchée ($n = 337$), c'est-à-dire dont la valeur du résultat de D-dimères se situait entre le seuil conventionnel et celui ajusté pour l'âge.

L'ensemble de ces résultats doit être interprété à la lumière des limites des études répertoriées tant au plan de l'hétérogénéité méthodologique que clinique. Tout d'abord, la détection initiale des cas suspectés d'évènements thromboemboliques veineux est effectuée à partir d'échelles d'évaluation clinique qui varient selon les études. La classification des patients en fonction de leur niveau de risque d'évènements thromboemboliques veineux et les erreurs de classification qui en découlent sont dépendants de la performance diagnostique qui est propre à chacune de ces échelles. Par exemple, l'échelle de *Wells* repose sur six critères et celle de Genève sur 13 et peu de critères sont similaires entre ces échelles. Seule l'échelle de Genève semble avoir été spécifiquement développée et validée dans un contexte d'utilisation dans une salle d'urgence [58]. De plus, le poids accordé aux quelques critères communs varie aussi en fonction de l'échelle. Le seuil servant à déterminer le niveau de risque d'évènements thromboemboliques veineux diffère également non seulement en fonction de l'échelle utilisée, mais aussi entre les études. Comme la classification des patients en fonction de leur niveau de risque est dépendante de l'échelle et du seuil utilisés, il devient alors difficile de comparer entre eux les résultats des études. À l'hétérogénéité associée à l'évaluation de la probabilité clinique s'ajoute celle liée à l'utilisation de diverses méthodes de laboratoire pour le dosage des D-dimères qui accroît la difficulté de comparer les études entre elles. Différentes méthodes de détection ont été utilisées dans les études pour effectuer le dosage des D-dimères dans le sang alors que la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive varient en fonction de chacun de ces tests [25]. De plus, une grande diversité des tests a également été observée à l'intérieur d'une même étude [36]. La décision des auteurs d'avoir agrégé ces résultats dans une méta-analyse est questionnable dans ce contexte puisque la performance de chacun des tests peut varier selon la méthode de détection, l'unité de mesure et le seuil de positivité utilisés.

Les méthodes d'imagerie pour établir le diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux représentent également une source d'hétérogénéité entre les études qui peut avoir un impact sur la capacité de détection des cas. Par exemple, l'usage de l'angiographie pulmonaire par TDM chez les patients à faible risque serait associé au surdiagnostic d'embolies pulmonaires avec un taux de résultats faux positifs pouvant atteindre 42 % [56]. Son usage comme étalon standard pourrait ainsi mener à une surestimation de l'utilité du test de D-dimères comme outil diagnostique dans le dépistage d'embolie pulmonaire. À cela s'ajoutent les différentes méthodes mises en place (p. ex. : relance téléphonique, questionnaire, révision dossier médical) pour assurer le suivi des patients à trois mois et celles liées à la confirmation des cas d'évènements thromboemboliques veineux. Enfin, ajoutons que les résultats concernant les cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont souvent été combinés dans les études, ce qui pourrait être une source additionnelle d'hétérogénéité. En effet, on ne peut exclure la possibilité que l'impact d'ajuster le seuil sur la performance du test soit dépendant du type d'évènements thromboemboliques évalués. L'analyse des études répertoriées soulève également un questionnement quant à la possibilité, à tout le moins, d'un conflit d'intérêt intellectuel. On remarque que les données disponibles sont majoritairement issues de trois groupes de recherche partageant essentiellement le même point de vue concernant l'utilité de l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères chez les personnes de 50 ans et plus.

Une pluralité d'opinions et de points de vue scientifiques contribue généralement à diminuer le risque que les conclusions sur l'état des connaissances actuelles puissent être biaisées.

L'ajustement du résultat des D-dimères en fonction de l'âge soulève des questions de pertinence, mais aussi de sécurité et en particulier pour les patients âgés de 75 ans et plus, alors qu'avec le seuil conventionnel, plus de 90 % d'entre eux auront un résultat positif au test. Un des bénéfices attendus de l'ajustement du seuil des D-dimères pourrait se traduire par une augmentation de 23 % du nombre de résultats négatifs dans ce groupe d'âge selon les données de l'étude prospective de Righini *et al.* [36]. Par le fait même, on peut anticiper une diminution du nombre d'examen demandés en imagerie médicale avec des conséquences positives sur l'exposition non nécessaire à des radiations, mais aussi sur les risques associés à l'administration de substances de contraste chez les personnes âgées, notamment sur la fonction rénale. À cela s'ajoute la détection de microembolies pulmonaires non symptomatiques avec le recours à l'imagerie sans parler des risques que posent l'anticoagulothérapie. Par ailleurs, il est difficile de prévoir si la diminution de demandes d'examen en imagerie pourrait se traduire par une diminution de coûts plutôt que par une meilleure accessibilité au service. Malgré les effets positifs anticipés, l'ajustement des D-dimères soulève des préoccupations au sujet de la possibilité, en situation d'urgence, de manquer un diagnostic d'événements thromboemboliques veineux et des conséquences pour le patient. Dans l'une des études rétrospectives où tous les patients ont eu une angiographie par TDM, trois des quatre cas d'embolie pulmonaire détectés avec un résultat négatif de D-dimères suite à l'ajustement du seuil de positivité sont survenus chez des patients de 75 ans et plus [35]. Ainsi, on ne peut ignorer, dans la prise de décision menant à l'implantation d'une pratique d'ajuster le test de D-dimères selon l'âge, de prendre en considération la balance des risques et des bénéfices dans le meilleur intérêt de la sécurité des soins pour les patients.

Le test de D-dimères utilisé à l'IUCPQ, soit l'*Innovance® D-Dimer*, a été très peu évalué dans les études répertoriées sur l'ajustement du seuil de positivité selon l'âge. Dans ce contexte, il serait imprudent de généraliser les données actuellement disponibles à l'environnement et à la clientèle de l'IUCPQ. Pour l'ensemble de ces raisons et sur la base de l'analyse des données disponibles, il semble pour le moment prématuré d'envisager l'implantation d'un seuil de référence ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères chez la clientèle ambulatoire de l'unité d'urgence de l'IUCPQ.

7. RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant,

- que la revue systématique recensée inclut des études qui n'avaient pas pour objectif premier d'évaluer l'ajustement du résultat au test de D-dimères selon l'âge, mais plutôt la validation d'algorithmes décisionnels pour le diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux;
- que les résultats d'une étude prospective ayant évalué l'efficacité de l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge comporte des limites et ne sont pas généralisables au contexte de l'IUCPQ;
- que les données sont hétérogènes en ce qui concerne les échelles de probabilité clinique, les tests de D-dimères et les examens d'imagerie utilisés;
- que les résultats de la performance diagnostique des tests de D-dimères ne sont pas dissociables de ceux des autres composantes d'un algorithme décisionnel pour la détection des évènements thromboemboliques veineux;
- qu'il persiste de l'incertitude entourant la sécurité de la pratique d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge, en particulier chez les patients de 75 ans et plus;
- que les données disponibles proviennent majoritairement de trois groupes de recherche;
- que la méthode d'analyse des D-dimères en usage à l'IUCPQ a été peu étudiée en relation avec l'ajustement pour l'âge;

Il est recommandé à l'IUCPQ 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.

Recommandation 2

Considérant,

- qu'une seule étude a défini *a priori* l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge;
- que deux échelles différentes ont été utilisées pour évaluer la probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux;
- que le dosage des D-dimères dans la population d'intérêt étudiée a été réalisé avec six trousse de détection différentes;
- qu'aucune étude n'a évalué l'ajustement du seuil de D-dimères en fonction de l'âge en ayant un groupe de comparaison;
- qu'il y a peu de données disponibles sur la performance du test de D-dimères lorsque le seuil de positivité est ajusté pour l'âge dans la population des patients de 75 ans et plus;
- que les patients à faible risque d'embolie pulmonaire ayant un test de D-dimères négatif (avec ou sans ajustement selon l'âge) n'ont pas d'examen radiologique pour confirmer la présence ou non d'une embolie pulmonaire.

Il est recommandé à l'IUCPQ d'explorer la faisabilité de mener une étude prospective pour évaluer à l'urgence la performance diagnostique reliée à l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge.

Les éléments suivants seraient à prendre en considération dans le développement du devis de l'étude:

- cibler les patients de plus de 50 ans ayant une probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux faible;
- évaluer la probabilité clinique d'évènements thromboemboliques veineux des participants avec la même échelle;
- utiliser la même méthode de laboratoire pour le dosage des D-dimères pour l'ensemble des patients;
- prévoir une méthode d'imagerie médicale pour la confirmation du diagnostic d'évènements thromboemboliques veineux pour l'ensemble des patients (valeur diagnostique des D-dimères).

8. CONCLUSION

L'objectif du présent projet était d'évaluer la sécurité et les impacts organisationnels liés à l'utilisation d'un seuil de référence ajusté selon l'âge pour le dosage des D-dimères à l'urgence lors de la détermination du risque d'évènements thromboemboliques veineux. À la lumière de la révision des données probantes disponibles, il persiste de l'incertitude au plan scientifique quant à la sécurité de la pratique à l'urgence d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge en particulier chez les patients de 75 ans et plus. L'ensemble des données est hétérogène et plusieurs lacunes aux plans méthodologique et clinique limitent la portée des résultats. Il ressort également de cette analyse que le test de D-dimères est l'une des composantes d'un algorithme clinique décisionnel et qu'il fait partie intégrante d'un ensemble indissociable permettant d'améliorer la détection d'évènements thromboemboliques veineux à l'urgence.

À la lumière de la présente analyse, il n'est pas recommandé d'introduire à l'urgence de l'IUCPQ la pratique d'ajuster le seuil de positivité du test de D-dimères en fonction de l'âge. De plus, la généralisation des résultats au contexte de l'IUCPQ est actuellement limitée en raison du peu de données disponibles en relation avec la méthode d'analyse des D-dimères en usage courant dans l'établissement et l'ajustement du seuil selon l'âge. Néanmoins, la paucité des données sur l'ajustement du seuil de positivité du test de D-dimères mérite que la communauté scientifique prête une attention à ce domaine de recherche qui pourrait contribuer à améliorer la pertinence des soins en réduisant le recours à des examens d'imagerie.

ANNEXES

ANNEXE 1. Sites Internet consultés pour la recherche de la littérature grise

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Mots-clés				
Sites en anglais : "Fibrin Fibrinogen Degradation Products", "d-dimer", "Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels"				
Sites en français : d-dimères, "produit de la dégradation de la fibrine"				
Sites Internet généraux visités				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	http://www.cadth.ca/fr	1
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality	États-Unis	http://www.ahrq.gov/	1
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	France	http://ansm.sante.fr/	0
AHTA	Adelaide Health Technology Assessment	Australie	http://www.adelaide.edu.au/ahta/	0
CEBM	Center for Evidence-based Medicine	Royaume-Uni	http://www.cebm.net/	0
ETMIS-CHUM	Direction de la qualité, de l'évaluation, de la performance et de la planification stratégique du Centre hospitalier universitaire de Montréal	Canada (Québec)	http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions-du-chum/dqepps/etmis	0
GPC-ETS	Groupe pancanadien de collaboration sur les ETS	Canada	http://www.crd.york.ac.uk/PanHTA/	0
HAS	Haute Autorité de Santé	France	http://www.has-sante.fr/	0
HSAC	Health Services Assessment Collaboration	Nouvelle-Zélande	http://www.healthsac.net/aboutus/aboutus.htm	0
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	Canada (Québec)	http://www.inesss.qc.ca/	0
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	http://www.kce.fgov.be/	0
MSAC	Medical Services Advisory Committee	Australie	http://www.msac.gov.au/	0
NGC	National Guidelines Clearinghouse	États-Unis	http://www.guidelines.gov/	8
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	Royaume-Uni	http://www.nice.org.uk/	1
NIHR HTA	National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme	Royaume-Uni	http://www.hta.ac.uk/	0
NZHTA	New Zealand Health Technology Assessment	Nouvelle-Zélande	http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/	0
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee	Canada (Ontario)	http://www.hqontario.ca/evidence	0
OMS	Organisation mondiale de la Santé	International	http://www.who.int/fr/	0
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Écosse	http://www.sign.ac.uk/	1
TAU-MUHC	Technology Assessment Unit-McGill University Health Center	Canada (Québec)	http://www.mcgill.ca/tau/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
UETMIS-CHUS	UETMIS du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	Canada (Québec)	http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/	0
UETMIS-CHUSJ	UETMIS du CHU Sainte-Justine	Canada (Québec)	http://www.chu-sainte-justine.org/Pro/micro-portails.aspx?AxelD=16	0
VORTAL	HTAi vortal	États-Unis	http://vortal.htai.org/?q=search_websites	5
Sites Internet d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet				
ASH	<i>American Society of Hematology</i>	États-Unis	http://www.hematology.org/	0
EHA	<i>European Hematology Association</i>	Europe	http://www.ehaweb.org/	0
BSH	<i>British Society for Haematology</i>	Royaume-Uni	http://www.b-s-h.org.uk/	0
CHS	<i>Canadian Hematology Society</i>	Canada	http://www.canadianhematologysociety.org/	0
ISH	<i>International Society of Hematology</i>	International	http://www.ishworld.org/	0
ISLH	<i>International Society for Laboratory Hematology</i>	International	http://www.islh.org/web/index.php	0
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS				17

Dernière recherche effectuée le : 5 février 2016

Recherche complémentaire (bibliographie et sources complémentaires)

Noms	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Mots-clés		
Sites en anglais : age-adjusted "D-dimer" cut off meta-analysis systematic review		
<i>Google Scholar</i>	http://scholar.google.ca/	10
<i>Open Access journals</i>	http://www.scirp.org	1
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS		11

Dernière recherche effectuée le : 5 février 2016

ANNEXE 2. Stratégies de recherche documentaire dans les bases de données indexées

Medline

Recherche	Stratégies
1	"Fibrin Fibrinogen Degradation Products"[Mesh] OR "Fibrin Fibrinogen Degradation Products" OR "d-dimer" OR d-dimer [Substance Name] OR "fibrin fragment D"[Substance Name]
2	"Venous Thromboembolism"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism" OR "Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "pulmonary embolism" OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "embolism"[Mesh Terms] OR "embolism"[Title/Abstract] OR "emboli"[Title/Abstract] OR "embolic"[Title/Abstract] OR "embolus"[Title/Abstract] OR "pe"[Title/Abstract] OR "dvt"[Title/Abstract] OR "thrombosis"[Title/Abstract] OR "thrombose"[Title/Abstract] OR "thrombosed"[Title/Abstract] OR "thromboemboli"[Title/Abstract] OR "thromboembolic"[Title/Abstract] OR "vte"[Title/Abstract]
3	#1 AND #2
4	"Aged"[Mesh] OR elderly OR "aged"[Title/Abstract] OR "elderly"[Title/Abstract] OR "geriatric"[Title/Abstract] OR "old persons"[Title/Abstract] OR "age group*"[Title/Abstract] OR "older adult*"[Title/Abstract] OR "older patient*"[Title/Abstract] OR "senior*"[Title/Abstract] OR "elder population"[Title/Abstract] OR "Aged, 80 and over"[Mesh] OR "Frail Elderly"[Mesh]
5	3 AND 4 + Filtres Anglais, français

- Recherche effectuée le 4 mars 2015 : 1577 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 4 mars 2015 et le 30 juin 2015 : 8 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 30 juin 2015 et le 4 novembre 2015 : 13 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 4 novembre 2015 et le 5 février 2016 : 6 documents recensés

EMBASE

Recherche	Stratégies
1	'D dimer'/exp OR 'D dimer' OR 'fibrin degradation product'/exp OR 'fibrin degradation product'
2	'venous thromboembolism'/exp OR 'venous thromboembolism' OR 'lung embolism'/exp OR 'lung embolism' OR embolism:ab,ti OR emboli:ab,ti OR embolic:ab,ti OR embolus:ab,ti OR pe:ab,ti OR dvt:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR thrombose:ab,ti OR thrombosed:ab,ti OR thromboemboli:ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR vte:ab,ti
3	#1 AND #2
4	'aged'/exp OR 'aged' OR 'elderly patient' OR aged:ab,ti OR elderly:ab,ti OR geriatric:ab,ti OR 'old persons':ab,ti OR 'age groups':ab,ti OR 'older adults':ab,ti OR 'older patients':ab,ti OR seniors:ab,ti OR 'elder population':ab,ti
5	3 AND 4 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim

- Recherche effectuée le 4 mars 2015 : 1323 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 4 mars 2015 et le 30 juin 2015 : 68 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 30 juin 2015 et le 4 novembre 2015 : 64 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 4 novembre 2015 et 5 février 2016 : 0 documents recensés

Bibliothèque Cochrane

Recherche	Stratégies
1	Mesh descriptor: [Fibrin Fibrinogen Degradation Products] explode all trees
2	"Fibrin Fibrinogen Degradation Products" or "d-dimer"
3	#1 OR #2
4	Mesh descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees
5	Mesh descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees
6	"Venous Thromboembolism" or "Pulmonary Embolism"
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7
9	"aged" or "elderly patient"
10	#8 and #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

- Recherche effectuée le 4 mars 2015 : 27 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 4 mars 2015 et le 30 juin 2015 : 3 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 30 juin 2015 et le 4 novembre 2015 : 0 document recensé
- Recherche effectuée entre le 4 novembre 2015 et le 5 février 2016 : 2 document recensé

Centre for reviews and dissemination

Recherche	Stratégies
1:	Mesh descriptor: [Fibrin Fibrinogen Degradation Products] explode all trees
2:	"Fibrin Fibrinogen Degradation Products" or "d-dimer"
3:	#1 OR #2
4:	Mesh descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees
5:	Mesh descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees
6	"Venous Thromboembolism" or "Pulmonary Embolism"
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7
9	"aged" or "elderly patient"
10	#8 and #9

- Recherche effectuée le 4 mars 2015 : 15 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 4 mars 2015 et le 30 juin 2015 : 80 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 30 juin 2015 et le 4 novembre 2015 : 0 document recensé
- Recherche effectuée entre le 4 novembre 2015 et le 5 février 2016 : 0 document recensé

ANNEXE 3. Sites Internet consultés pour la recherche de protocoles publiés

Nom	Organisation	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Études de synthèse			
Mots-clés : "Fibrin Fibrinogen Degradation Products", "d-dimer"			
PROSPERO	Center for Reviews and Dissemination	http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/	1 (CRD42015016868)
Cochrane	The Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	1
ECR			
Mots-clés : "Fibrin Fibrinogen Degradation Products", "d-dimer"			
	U.S. National Institute for Health Research	http://www.Clinicaltrials.gov	2 (NCT02384135, NCT02601846)
	ISRCTN registry	http://www.isrctn.com/	0
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS			3

- Recherche effectuée le 4 mars 2015 : 3 documents recensés
- Recherche effectuée entre le 4 mars 2015 et le 30 juin 2015 : 0 document recensé
- Recherche effectuée entre le 30 juin 2015 et le 4 novembre 2015 : 0 document recensé
- Recherche effectuée entre le 4 novembre 2015 et le 5 février 2016 : 1 document recensé

ANNEXE 4. Raisons d'exclusions

Ne satisfait pas aux critères d'éligibilité

- Adams D, Welch JL, Kline JA. Clinical utility of an age-adjusted D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. *Annals of emergency medicine*. 2014; 64(3): 232-4.
- Aguilar C, Martinez A, Martinez A, Del Rio C, Vazquez M. Diagnosis of deep venous thrombosis in the elderly: a higher D-dimer cut-off value is better? *Haematologica*. 2001; 86(10): E28.
- Andro M, Righini M, Le Gal G. Adapting the D-dimer cutoff for thrombosis detection in elderly outpatients. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2013; 11(6): 751-9.
- Bokobza J, Aubry A, Nakle N, Vincent-Cassy C, Pateron D, Devilliers C, et al. Pulmonary Embolism Rule-out Criteria vs D-dimer testing in low-risk patients for pulmonary embolism: a retrospective study. *The American journal of emergency medicine*. 2014; 32(6): 609-13.
- Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Birmingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer = test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2002; 40(2): 133-44.
- Carrier M, Le Gal G, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. D-dimer testing is useful to exclude deep vein thrombosis in elderly outpatients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008; 6(7): 1072-6.
- Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thrombosis and haemostasis*. 2009; 101(5): 886-92.
- Chen C, Li G, Liu YD, Gu YJ. A new D-dimer cutoff value to improve the exclusion of deep vein thrombosis in cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014; 15(4): 1655-8.
- Chopra N, Doddamreddy P, Grewal H, Kumar PC. An elevated D-dimer value: A burden on our patients and hospitals. *International Journal of General Medicine*. 2012; 5: 87-92.
- Cini M, Legnani C, Frascaro M, Sartori M, Cosmi B, Palareti G. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: a comparative analysis of three different approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed in D-dimer units. *International journal of laboratory hematology*. 2014; 36(5): 541-7.
- Crichlow A, Cuker A, Mills AM. Overuse of computed tomography pulmonary angiography in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2012; 19(11): 1219-26.
- Crop MJ, Siemes C, Berendes P, van der Straaten F, Willemsen S, Levin MD. Influence of C-reactive protein levels and age on the value of D-dimer in diagnosing pulmonary embolism. *European journal of haematology*. 2014; 92(2): 147-55.
- Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood*. 2003; 101(4): 1243-8.
- Der Sahakian G, Claessens YE, Allo JC, Kansao J, Kierzek G, Pourriat JL. Accuracy of D-dimers to rule out venous thromboembolism events across age categories. *Emergency Medicine International*. 2010; 2010.
- Douketis J, Tsetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2010; 153(8): 523-31.
- Flores J, Lancha C, Perez Rodriguez E, Garcia Avello A, Bollo E, Garcia Frade LJ. Efficacy of D-dimer and total fibrin degradation products evaluation in suspected pulmonary embolism. *Respiration; international review of thoracic diseases* 1995; 62(5): 258-62.
- Geersing GJ. Age-Adjusted D-dimer Cutoff for Reducing CT Pulmonary Angiography Tests in Elderly Patients With Suspected Pulmonary Embolism: Improvement or Restoration Back to Normal? *Chest*. 2014; 146(6): 1423-4.
- Geersing GJ, Janssen KJ, 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 (Clinical research ed)*. 2009; 339: b2990.
- Granziera S, Rechichi A, De Rui M, De Carlo P, Bertozzo G, Marigo L, et al. A new D-dimer cutoff in bedridden hospitalized elderly patients. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013; 24(2): 109-12.
- Gupta A, Raja AS, Ip IK, Khorasani R. Assessing 2 d-dimer age-adjustment strategies to optimize computed tomographic use in ED evaluation of pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2014.

- Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH, Laterveer RH, Klufft C. Diagnostic possibilities of specific fibrin(ogen) degradation products in relation to venous thromboembolism. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013; 24(3): 297-304.
- Haase C, Joergensen M, Ellervik C, Joergensen MK, Bathum L. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age. *Thrombosis research*. 2013; 132(6): 676-80.
- Hager K, Platt D. Fibrin degradation product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*. 1995; 41(3): 159-65.
- Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Internal medicine journal*. 2007; 37(9): 607-13.
- Hoo GW, Wu CC, Vazirani S, Li Z, Barack BM. Does a clinical decision rule using D-dimer level improve the yield of pulmonary CT angiography? *AJR American journal of roentgenology*. 2011; 196(5): 1059-64.
- Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Jr., Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2010; 17(6): 589-97.
- Legnani C, Cini M, Cosmi B, Carraro P, Tripodi A, Erba N, et al. Age and gender specific cut-off values to improve the performance of D-dimer assays to predict the risk of venous thromboembolism recurrence. *Internal and emergency medicine*. 2013; 8(3): 229-36.
- Legnani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Toso A, Tripodi A. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica*. 2008; 93(6): 900-7.
- Leng O, Sitaraaman HB. Application of age-adjusted D-dimer threshold for exclusion thromboembolism (PTE) in older patients: a retrospective study. *Acute medicine*. 2012; 11(3): 129-32.
- Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, Morelli B, Testa S, Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014; 52(5): 621-8.
- Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2011; 155(7): 448-60.
- Mazzolai L, Haesler E, Milesi I, Hayoz D. D-dimers testing is not recommended for the exclusion of deep vein thrombosis in outpatients with lower limb erysipelas. *Thrombosis and haemostasis*. 2002; 88(5): 880.
- Mullier F, Vanpee D, Jamart J, Dubuc E, Bailly N, Douxfils J, et al. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2014; 25(4): 309-15.
- Nata S, Hiromatsu S, Shintani Y, Ohno T, Akashi H, Tanaka H. D-dimer value more than 3.6 (mu)g/ml is highly possible existence deep vein thrombosis. *Kurume Medical Journal*. 2014; 60(2): 47-51.
- Osorio J. New d-dimer cut-off value helps rule out pulmonary embolism in the elderly. *Nature reviews Cardiology*. 2010; 7(7): 358.
- Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Goekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thrombosis research*. 2010; 125(4): e123-7.
- Polo Friz H, Pasciuti L, Meloni DF, Crippa M, Villa G, Molteni M, et al. A higher d-dimer threshold safely rules-out pulmonary embolism in very elderly emergency department patients. *Thrombosis research*. 2014; 133(3): 380-3.
- Raviv B, Israelit SH. Shifting up cutoff value of D-dimer in the evaluation of pulmonary embolism: A viable option? Possible risks and benefits. *Emergency Medicine International*. 2012; 2012.
- Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2004; 164(22): 2483-7.
- Righini M, de Moerloose P, Reber G, Perrier A, Bounameaux H. Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thrombosis and haemostasis*. 2001; 85(4): 744.
- Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. 2000; 109(5): 357-61.

- Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53(6): 1039-45.
- Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007; 5(9): 1869-77.
- Righini M, Perrier A, Bounameaux H. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Medecine et Hygiene*. 2002; 60(2376): 167-70.
- Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly. *European journal of internal medicine*. 2014; 25(4): 343-9.
- Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GD. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006; 4(5): 982-7.
- Schrecengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons KG, Gonias SL, Rose CE, Jr., et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clinical chemistry*. 2003; 49(9): 1483-90.
- Schutgens REG, Haas FJLM, Biesma DH. Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *British journal of haematology*. 2005; 129(5): 653-7.
- Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJWB, Buller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thrombosis and haemostasis*. 2005; 94(1): 206-10.
- Taira T, Taira BR, Carmen M, Chohan J, Singer AJ. Risk of venous thromboembolism in patients with borderline quantitative D-dimer levels. *The American journal of emergency medicine*. 2010; 28(4): 450-3.
- Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging clinical and experimental research*. 2010; 22(1): 20-3.
- Urban K, Kirley K, Stevermer JJ. PURLs: It's time to use an age-based approach to D-dimer. *The Journal of family practice*. 2014; 63(3): 155-8.
- van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, 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.
- Verma N, Willeke P, Bicsan P, Lebedez P, Pavenstadt H, Kumpers P. Age-adjusted D-dimer cut-offs to diagnose thromboembolic events: Validation in an emergency department. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2014; 109(2): 121-8.
- Vossen JA, Albrektson J, Sensarma A, Williams SC. Clinical usefulness of adjusted D-dimer cut-off values to exclude pulmonary embolism in a community hospital emergency department patient population. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2012; 53(7): 765-8.
- West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). In: *QJM: an International Journal of Medicine*. 2007:763-9.

Qualité méthodologique insatisfaisante

- Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis. *American journal of hematology*. 2009; 84(8): 488-91.
- Jaffrelot M, Le Ven F, Le Roux PY, Tissot V, Rame E, Salaun PY, et al. External validation of a D-dimer age-adjusted cut-off for the exclusion of pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2012; 107(5): 1005-7.
- Laruelle M, Descamps O, Lesage V. D-dimer cut-off adjusted to age performs better for exclusion of pulmonary embolism in patients over 75 years. *Acta clinica Belgica*. 2013; 68(4): 298-302.

Autre raison – Impossibilité d'avoir accès à l'article

- Flores J, Garcia-Avello A, Ruiz A, Alonso E, Alvarez C, Navarrete O, et al. Can the tandem measurement of age adjusted d-dimer and tissue plasminogen activator improve the clinical utility of a conventional d-dimer in the pulmonary embolism diagnosis? *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2015.

RÉFÉRENCES

- [1] Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-dimer levels as a screening test for venous thromboembolism: An update. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2013; 11(5): 288-95.
- [2] Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *The open dentistry journal*. 2010; 4: 84-91.
- [3] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010; 182(18): E839-42.
- [4] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre Hospitalier Universitaire de Québec. Recherche et analyse documentaires visant la réalisation d'un rapport d'évaluation et d'un avis préliminaire. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE. 2007, 79 pages.
- [5] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371(9610): 387-94.
- [6] van Stralen KJ, Rosendaal FR, Doggen CJ. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Archives of internal medicine*. 2008; 168(1): 21-6.
- [7] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Annals of internal medicine*. 2008; 149(5): 323-33.
- [8] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 2005; 143(10): 697-706.
- [9] Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal of internal medicine*. 1992; 232(2): 155-60.
- [10] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis*. 2000; 83(3): 416-20.
- [11] Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012; 379(9828): 1835-46.
- [12] Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *Jama*. 2006; 295(2): 199-207.
- [13] Orbell JH, Smith A, Burnand KG, Waltham M. Imaging of deep vein thrombosis. *The British journal of surgery*. 2008; 95(2): 137-46.
- [14] <http://www.nhs.uk/Conditions/Deep-vein-thrombosis/Pages/Complications.aspx> Accessed [18 mars 2015].
- [15] Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, de Roos A, Huisman MV. Imaging tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012; 33(2): 138-43.
- [16] http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-embolism-beyond-the-basics?source=search_result&search=pulmonary+embolism+beyond+the+basis&selectedTitle=1%7E150 Accessed [19 janvier 2015].
- [17] Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013; 346: f757.
- [18] Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*. 2006; 144(3): 165-71.

- [19] Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology*. 2007; 242(1): 15-21.
- [20] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113(13): 2878-87.
- [21] Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging clinical and experimental research*. 2010; 22(1): 20-3.
- [22] Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, Morelli B, Testa S, Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014; 52(5): 621-8.
- [23] Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Internal medicine journal*. 2007; 37(9): 607-13.
- [24] Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53(6): 1039-45.
- [25] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007; 5(2): 296-304.
- [26] 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. *Thrombosis research*. 2007; 120(5): 695-701.
- [27] Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013; 346: f2492.
- [28] Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2015; 163(9): 701-11.
- [29] Chauny JM, La Rochelle P, Mathieu B. L'investigation de l'embolie pulmonaire à l'urgence. Qui et comment investiguer à la lumière des derniers consensus? 2015: 1-14.
- [30] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)*. 2014; 35(43): 3033-73.
- [31] Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, 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 (Clinical research ed)*. 2010; 340: c1475.
- [32] Douma RA, Tan M, Schutgens REG, Bates SM, Perrier A, Legnani C, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica*. 2012; 97(10): 1507-13.
- [33] Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, G LEG, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012; 10(7): 1291-6.
- [34] Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, Geersing GJ, Janssen KJ, van Delden JJ, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012; 344: e2985.
- [35] Woller SC, Stevens SM, Adams DM, Evans RS, Lloyd JF, Snow GL, et al. Assessment of the Safety and Efficiency of Using an Age-Adjusted D-dimer Threshold to Exclude Suspected Pulmonary Embolism. *Chest*. 2014; 146(6): 1444-51.
- [36] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*. 2014; 311(11): 1117-24.

- [37] van Es J, Mos I, Douma R, Erkens P, Durian M, Nizet T, et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. *Thrombosis and haemostasis*. 2012; 107(1): 167-71.
- [38] Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L, O'Donnell M, Douketis J, et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*. 2003; 138(10): 787-94.
- [39] Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 2011; 154(11): 709-18.
- [40] Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(5): 772-80.
- [41] Legnani C, Cini M, Scarvelis D, Toulon P, Wu JR, Palareti G. Multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-dimer assay, the Hemosil D-dimer HS 500, in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2010; 125(5): 398-401.
- [42] Oudega R, Moons KG, Hoes AW. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thrombosis and haemostasis*. 2005; 94(1): 200-5.
- [43] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*. 1999; 353(9148): 190-5.
- [44] Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiér AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *The American journal of medicine*. 2004; 116(5): 291-9.
- [45] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiér AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2005; 352(17): 1760-8.
- [46] Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, 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.
- [47] Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, Legall C, Armand-Perroux A, Martino L, et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009; 151(10): 677-86.
- [48] Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 2006; 144(3): 157-64.
- [49] Schutgens REG, Ackermans P, Haas FJLM, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*. 2003; 107(4): 593-7.
- [50] van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, 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.
- [51] American College of Emergency Physicians Clinical Policies C, Clinical Policies Committee Subcommittee on Suspected Pulmonary E. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*. 2003; 41(2): 257-70.
- [52] British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development G. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003; 58(6): 470-83.
- [53] Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2000; 21(16): 1301-36.
- [54] Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, Hoes AW, Moons KG. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. *The Journal of family practice*. 2006; 55(7): 613-8.
- [55] Toll DB, Oudega R, Vergouwe Y, Moons KG, Hoes AW. A new diagnostic rule for deep vein thrombosis: safety and efficiency in clinically relevant subgroups. *Family practice*. 2008; 25(1): 3-8.
- [56] Spiegel R. The adventure of the golden standard <http://emnerd.com/adventure-golden-standard/> (consulté le 6 juillet 2015). 2014.

- [57] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(22): 2317-27.
- [58] Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *European journal of internal medicine*. 2014; 25(1): 45-8.

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

Comité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

**2725, Chemin Ste-Foy
Québec (Québec) G1V 4G5
Téléphone : 418 656-8711**