



HAL
open science

Étude de la corrélation entre CRP et D-Dimères dosés de façon synchrone dans un service d'urgence

Anne-Sophie Helbert, Adrien Machinal

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Helbert, Adrien Machinal. Étude de la corrélation entre CRP et D-Dimères dosés de façon synchrone dans un service d'urgence. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03013704

HAL Id: dumas-03013704

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03013704>

Submitted on 19 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE
Département MEDECINE

Année 2019-2020

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'État)

par

Anne-Sophie HELBERT

Née le 04/09/1991 à Lisieux

et Adrien MACHINAL

Né le 30/04/1993 à Troyes

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/10/2020

ÉTUDE DE LA CORRÉLATION ENTRE
CRP ET D-DIMÈRES DOSÉS DE FACON SYNCHRONES
DANS UN SERVICE D'URGENCE

Président du jury : *Pr Luc-Marie JOLY*

Directeur de thèse : *Dr Mehdi TAALBA*

Membres du jury : *Pr Éric DURAND,*

Pr Vincent LANDENBACH,

Dr Véronique LE CAM-DUCHEZ

LISTE DES ENSEIGNANTS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN** Virologie
M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR** Parasitologie
M. Maxime **GRAND** Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	17
PREAMBULE	18
INTRODUCTION	20
I. LES D-DIMERES.....	20
1. <i>Physiopathologie</i>	20
2. <i>Technique de dosage</i>	21
3. <i>Algorithme / Indications</i>	22
4. <i>Interprétation des résultats</i>	24
II. CRP.....	27
1. <i>Physiopathologie</i>	27
2. <i>Fonctions biologiques</i>	28
3. <i>Techniques de dosage</i>	29
4. <i>Interprétation des résultats</i>	30
III. D- DIMERES ET CRP.....	32
MATERIEL ET METHODE	34
TYPE D'ÉTUDE.....	34
POPULATION ETUDIEE.....	34
CRITERES D'INCLUSION.....	34
CRITERES D'EXCLUSION.....	34
OBTENTION DES DONNEES.....	34
DONNEES RECUEILLIES.....	35
RECUEIL DE DONNEES.....	35
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	35
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	36
ANALYSE DES DONNEES.....	36
RESULTATS	37
I. POPULATION ETUDIEE.....	37
II. STATISTIQUES DESCRIPTIVES.....	38
III. ANALYSE COMPARATIVE.....	40
1. <i>Corrélation entre la CRP et les D-dimères</i>	40
2. <i>Analyse des taux de CRP selon les D-dimères transformés en variable binaire</i>	44
3. <i>Analyse comparative du critère de jugement principal (couple de biomarqueurs)</i>	45
DISCUSSION	48
CORRELATION ENTRE CRP ET D-DIMERES.....	48
CINETIQUE DU TAUX DE CRP ET DE D-DIMERES.....	48
DOSAGES DES D-DIMERES ET DE LA CRP NEGATIFS.....	49
PATIENTS SANS DIAGNOSTIC ET TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES.....	49
SUSPICION DE MTEV.....	49
ROLE PRONOSTIC DE LA CRP ET DES D-DIMERES AUX URGENCES.....	51
INTERET DU DOSAGE DES D-DIMERES ET DE LA CRP DANS DES PATHOLOGIES SPECIFIQUES.....	52
LIMITES.....	53
CONCLUSION	54
ANNEXES	55
BIBLIOGRAPHIE	58
RESUME	65

LISTE DES ABREVIATIONS

AVK : anti-vitamine K

CHU : centre hospitalier universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CRP : protéine C-réactive (C-reactive protein)

ELISA : dosage immuno-enzymatique sur support solide (enzyme-linked immunosorbent assay)

EP : embolie pulmonaire

HTA : hypertension artérielle

IBC : institut de biologie clinique

Ig : immunoglobuline

IQ : intervalle interquartile

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

PDF : produit de dégradation de la fibrine

PERC : pulmonary embolism rule-out criteria

TAS : tension artérielle systolique

TAD : tension artérielle diastolique

TVP : thrombose veineuse profonde

PREAMBULE

En 2017, l'ensemble des structures d'urgences en France métropolitaine et dans les départements et région d'outre-mer, ont traité 21.4 millions de passages, répartis sur les 713 structures des urgences (1)(2).

Au sein du CHU Charles Nicolle, le Service des Urgences adultes comptabilise à lui seul environ 100 000 passages par an, soit une moyenne de 270 patients admis par jour.

L'augmentation constante du nombre de passages par jour nécessite une optimisation du temps de séjour des patients aux urgences et donc de l'observation médicale.

Dans ce contexte de tension et de saturation continues, la durée d'observation et d'examen médical se réduit progressivement auprès de chaque patient, et entraîne une augmentation des erreurs thérapeutiques et de la mortalité (3) (4). Pour pallier ce manque de temps clinique, on assiste à une automatisation des demandes d'examens complémentaires, en particulier devant des symptômes cliniques aspécifiques ou polymorphes (5). Le praticien va ainsi constamment essayer d'adapter ses connaissances théoriques issues de « l'evidence based medicine » à ce flux de patients importants.

Pourtant, cette profusion d'imageries ou de biologies pour un seul et même patient ne réduira pas obligatoirement le champs diagnostique du praticien et peut même être délétère à son raisonnement hypothético-déductif (6) (7).

On assiste également à une majoration du coût des urgences hospitalières avec en 2017, une moyenne de 227 euros par passage aux urgences et 80 euros des seuls actes prodigués selon la caisse nationale d'assurance maladie (8).

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de nous intéresser au lien entre deux biomarqueurs, dosés de manière pluriquotidienne au sein d'un service d'urgences adultes : La CRP et les D-dimères.

En 2017 au CHU de Rouen, 2900 patients soit environ 3% des passages annuels avaient un dosage synchrone de ces deux biomarqueurs.

Ils peuvent être dosés de manière simultanée devant un vaste éventail de plaintes et de symptomatologies cliniques : de façon non exhaustive, dans la douleur thoracique, la dyspnée et le malaise. Ces biomarqueurs considérés individuellement font évoquer des étiologies et des suites de prises en charge différentes.

Il semble alors licite de s'interroger sur la synergie d'un dosage synchrone de ces deux biomarqueurs, et d'une éventuelle corrélation entre eux. Le parcours du patient pourrait se complexifier du fait d'une interaction de la CRP sur les D-dimères, en améliorant la prise en charge globale par une facilitation diagnostique, ou, au contraire, en entraînant une errance diagnostique et une perte de chance. Par exemple, dans une pneumopathie typique, le risque d'avoir CRP et D-dimères élevés allongerait le temps de prise en charge avec l'incapacité à s'extraire de l'algorithme de l'embolie pulmonaire. Un clinicien risquerait de ne pas se contenter d'une radiographie de thorax montrant une pneumopathie franche lobaire aiguë et pousserait les investigations jusqu'à l'angioscanner thoracique.

INTRODUCTION

I. Les D-dimères

1. Physiopathologie

Les D-dimères sont des marqueurs de la dégradation de la fibrine produite lors d'un processus de thrombose. Ils sont formés à la suite de l'action de trois enzymes : la thrombine, le facteur XIIIa et la plasmine (9).

A l'état physiologique, 2 à 3% du fibrinogène plasmatique est converti en fibrine puis dégradé par la plasmine ce qui explique la présence de faibles concentrations de D-dimères chez les sujets sains (figure 1).

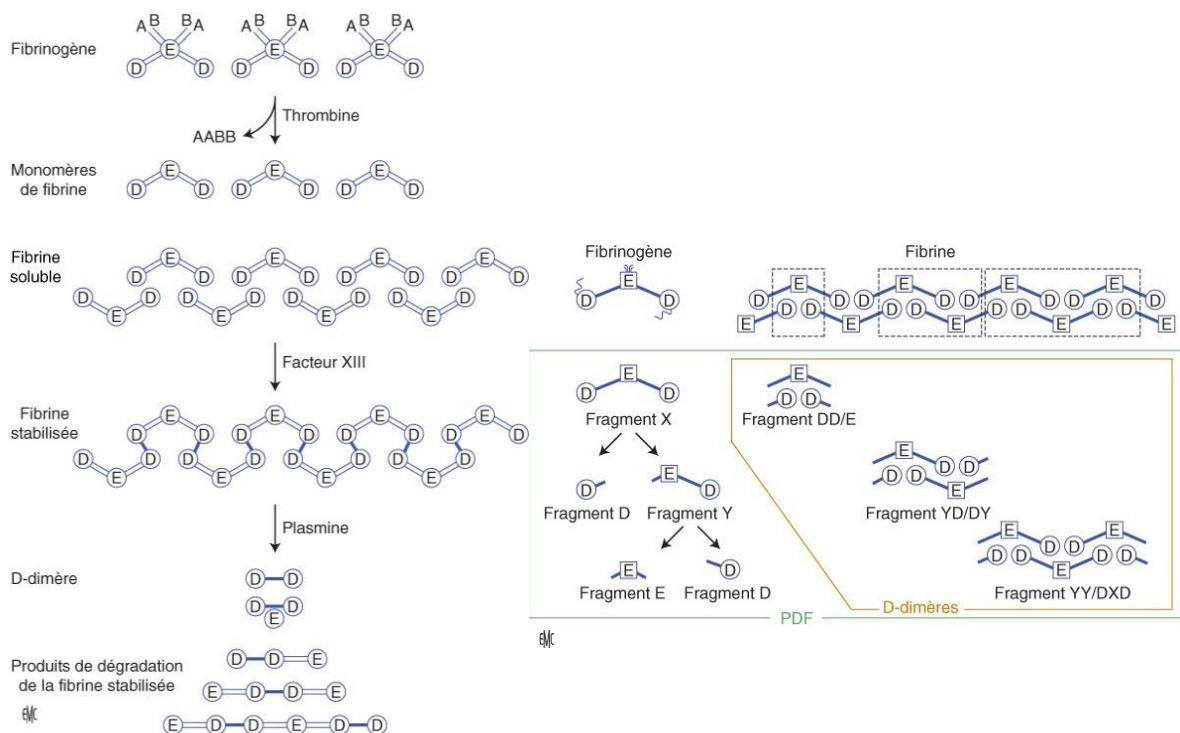


Figure 1 : Production des D-dimères (10)

Les concentrations de D-dimères sont donc augmentées dans toutes les circonstances pathologiques où de la fibrine générée est dégradée par la plasmine comme la MTEV, la CIVD, le sepsis, l'inflammation, le cancer, le traumatisme, la thrombose artérielle, ou à la suite d'un

acte de chirurgie, mais également physiologiquement avec l'âge et au cours de la grossesse (10).

Les D-dimères sont généralement détectables 1 heure après la formation du thrombus et ont une demi-vie circulante de 6 à 8 heures. Lors de la phase aiguë de la MTEV, une augmentation des D-dimères est détectable durant au moins une semaine, et de façon d'autant plus importante que le caillot est volumineux. (11)

Les D-dimères sont éliminés par le rein et le système réticuloendothélial.

2. Technique de dosage

Les D-dimères sont dosés par techniques immunologiques à l'aide d'anticorps monoclonaux reconnaissant spécifiquement le motif D-D qu'ils possèdent. Ces néoantigènes sont absents de la molécule native de fibrinogène, des produits de dégradation du fibrinogène ou des monomères de fibrine solubles. Ils présentent donc une bonne spécificité analytique mais une faible spécificité clinique. Il faut néanmoins distinguer les situations où l'activation de la coagulation reste localisée comme dans la MTEV, des cas où elle est plus généralisée comme dans la CIVD.

Aux urgences du CHU de Rouen, le dosage de D-dimères est réalisé au laboratoire biologique central : IBC. Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique de type sandwich en 2 étapes à une révélation finale en fluorescence : ELFA : Enzyme Linked Florescent Assay. C'est un test ELISA unitaire avec révélation par fluorescence.

L'analyseur utilisé est un « VIDAS D-Dimer Exclusion II » fourni par le laboratoire BIOMERIEUX.

Les autres techniques existantes sont (12) :

- Test d'agglutination au latex : 2 types : les méthodes semi-quantitatives : opérateur dépendant et les méthodes quantitatives par immuno-turbidimétrique : test automatisé rapide ayant une performance équivalente à la technique ELISA : très sensible : supérieur à 95% mais peu spécifique : environ 40%, sa valeur prédictive négative est donc très bonne.

- Test d'héماغglutination sur sang total : test rapide, réalisable au lit du patient mais non quantitatif et pas assez sensible pour exclure le diagnostic de MTEV.

Le dosage des D-dimères en laboratoire est réalisé sur des tubes de sang citraté. Les D-dimères sont stables dans le plasma pendant 24 heures à température ambiante.

Sous réserve de la qualité de la méthode de dosage utilisée, la sensibilité du test est estimée à 97% en moyenne dans les études. En revanche, la faible spécificité du test (entre 28 et 68%), liée à une proportion élevée de faux positifs, le rend classiquement inadapté pour le diagnostic positif de MTEV.

Le laboratoire BIOMERIEUX rapporte 100% de sensibilité et une spécificité de 35,7% pour le VIDAS D-Dimer Exclusion II.

3. Algorithme / Indications

Il existe 2 indications au dosage de D-dimères dans un service d'urgence : la recherche d'une CIVD et l'exclusion d'une MTEV.

a. D-dimères et CIVD

La CIVD est une activation généralisée de la coagulation et de la fibrinolyse qui peut compliquer différentes pathologies. Celles-ci représentent des situations au cours desquelles on observe une atteinte vasculaire majeure, la libération d'enzymes protéolytiques (trypsine dans la pancréatite aiguë), ou la libération de thromboplastine tissulaire (lésions traumatiques ou chirurgicales, embolie amniotique).

Le diagnostic clinique ou biologique reste difficile et s'appuie sur le calcul d'un score diagnostique et pronostique redéfini récemment par l'International Society of Thromboses and Haemostasis (ISTH) (Annexe 1). Les D-dimères ne sont pas spécifiques de la CIVD pourtant ils appartiennent à ce score et sont, dans cette indication, des marqueurs de la fibrinof formation et de la fibrinolyse. Leur élévation contemporaine de la diminution des plaquettes, du fibrinogène et de l'altération du temps de Quick est un marqueur biologique en faveur de la CIVD.

Au CHU de Rouen, les protocoles du laboratoire recommandent de doser les produits de dégradation de la fibrine (PDF) et les monomères de fibrines. Les D-dimères ne sont normalement donc pas dosés pour le diagnostic de CIVD.

b. D-dimères et MTEV

L'incidence de la MTEV a été estimée à 0,1% annuellement, allant de formes infra cliniques aux tableaux d'embolies massives, avec une mortalité globale à 1 mois atteignant 18% (13). Le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde n'est confirmé au terme de l'exploration que chez environ 25% des patients symptomatiques se présentant dans un service d'urgence. Il est donc important d'identifier rapidement les patients qui ne sont pas atteints de MTEV malgré leurs symptômes, et de confirmer la thrombose veineuse et/ou l'embolie pulmonaire chez les autres. Le dosage des D-dimères est maintenant considéré comme un paramètre essentiel permettant d'exclure rapidement le diagnostic de MTEV.

En cas de suspicion d'une MTEV chez un patient, sur l'histoire clinique et les symptômes, il est nécessaire d'estimer la probabilité clinique (figure 2). Cette dernière peut être évaluée par 2 scores qui ont été validés et reconnus : le score de Wells et le score de Genève révisé (14).

Grâce à ces scores on obtient une probabilité clinique ou probabilité pré-test. Les recommandations 2008 de l'ESC (European Society of Cardiology) suggèrent d'utiliser le dosage des D-Dimères lorsque la probabilité clinique de maladie thromboembolique est faible ou intermédiaire (15). En raison de l'excellente valeur prédictive négative, un taux plasmatique de D-dimères inférieur à 500 ng/ml permet d'exclure le diagnostic d'EP et dispense même de la réalisation d'une imagerie. Si les D-dimères sont positifs, il est recommandé de poursuivre les explorations par une imagerie : un écho-doppler veineux des membres inférieurs en cas de suspicion de TVP ou un angioscanner spiralé en cas de suspicion d'EP (16).

En revanche, si la probabilité clinique est élevée, ce dosage de D-dimères est inutile en raison de l'importance des faux-positifs dans ce groupe et il est recommandé de réaliser une imagerie d'emblée.

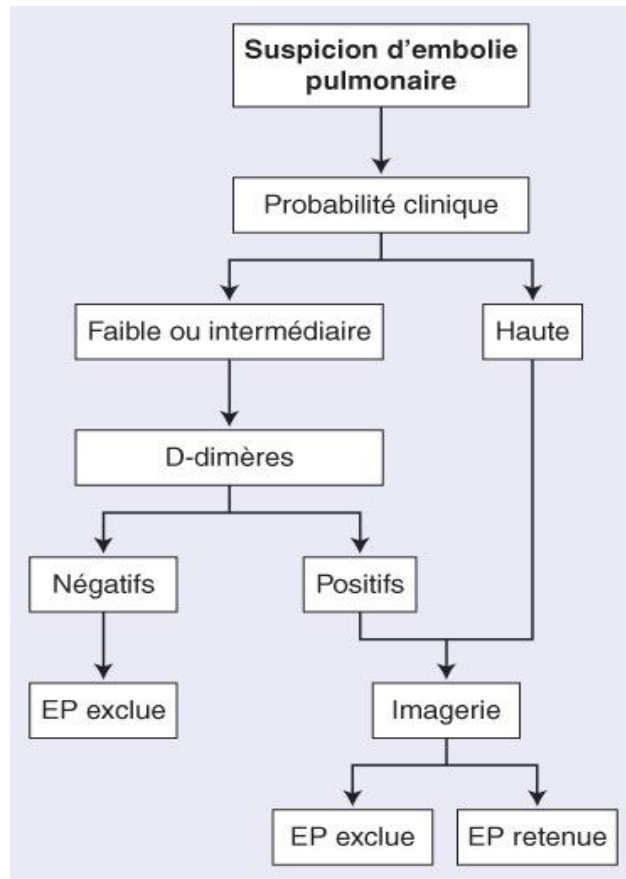


Figure 2 : Schéma diagnostique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (16)

4. Interprétation des résultats

a. Valeur seuil de D-dimères en fonction de l'âge

Une valeur seuil fixée à 500 ng/l a longtemps servi de référence pour tous les patients. Cependant, des études rétrospectives montrent l'augmentation progressive du seuil optimal par classe d'âges correspondant à la formule : seuil de D-dimères = âge x 10 à partir de 50 ans (17).

L'utilisation de la valeur seuil adaptée à l'âge a permis d'augmenter la proportion des patients avec une probabilité clinique non haute chez qui l'EP peut être écartée sur la base d'un test des D-dimères négatifs (5% d'augmentation du taux d'exclusion tous âges confondus). Cette augmentation était particulièrement marquée chez les patients les plus âgés, (14% pour les patients entre 70 et 80 ans) et ceci sans augmentation significative des faux négatifs.

En 2013, une méta-analyse comprenant treize cohortes et un total de 12 500 patients a confirmé une augmentation significative de la spécificité du test pour chaque classe d'âges quand on applique le nouveau seuil. Ainsi, la spécificité passait de 15% avec le seuil conventionnel à 35% chez les patients de plus de 80 ans avec une diminution non significative de la sensibilité de 99,6 à 97%. (18)

Afin de confirmer les résultats de ces études rétrospectives, une étude d'implémentation a été menée entre 2010 et 2013 dont les résultats ont été publiés récemment. (19) Dans cette étude multicentrique, 3346 patients avec une suspicion clinique d'EP ont été évalués aux urgences en appliquant le seuil de D-dimères adaptés à l'âge. Les D-dimères étaient mesurés par différents tests utilisant la méthode ELISA ou des tests d'agglutination de deuxième génération. Parmi les 2898 patients avec une probabilité clinique non haute, 337 (11,6%) avaient un dosage de D-dimères supérieur à 500 ng/ml mais inférieur au seuil adapté à l'âge. Le taux de récurrence de MTEV à trois mois dans ce groupe de patients non anticoagulés était de 1/331 (0,3% ; IC 95% : 0,1%-1,7%), soit similaire aux taux de faux négatifs de la stratégie diagnostique classique. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, le diagnostic d'EP pouvait être écarté sans recours à l'imagerie dans 6,4% des cas avec le seuil standard et 29,7% avec le seuil adapté à l'âge sans augmentation du nombre de faux négatifs.

b. Causes d'augmentation / Faux-positifs

Il existe de nombreuses causes d'augmentation de la concentration des D-dimères en dehors de la CIVD ou de la MTEV :

- Infection
- Inflammation
- Cancer
- Chirurgie
- Traumatisme, brûlures étendues
- Insuffisance rénale
- Antécédents de thrombose
- Troubles cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires (syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, fibrillation auriculaire, thrombose veineuse cérébrale, dissection de l'aorte).

Chez les femmes enceintes, l'utilité du test est réduite, mais les D-Dimères gardent leur place. Il est particulièrement intéressant d'éviter des examens irradiants dans ce contexte, qui ne sont cependant pas contre-indiqués et qui doivent être réalisés si les D- dimères sont positifs. (20)

Les patients hospitalisés ont donc une plus forte prévalence de pathologies qui peuvent élever le taux de D-dimères de façon non spécifique. Dans une série récente (21), seuls 7% des patients ayant présenté une suspicion d'embolie pulmonaire au cours d'un séjour hospitalier motivé par une autre affection avaient un taux de D-dimères négatifs. Le dosage des D-dimères n'est donc que très rarement justifié chez de tels patients.

Enfin, un prélèvement hémolysé est une cause de faux-positif, c'est pourquoi en cas de prélèvement hémolysé le laboratoire du CHU de Rouen ne réalise pas le dosage de D-dimères même s'il est demandé, ce dosage étant, alors, ininterprétable.

c. Causes diminution / Faux-négatifs

Les D-dimères deviennent positifs à 2 à 3h du début de la formation du thrombus. Ce délai dépend de la taille du caillot mais est aussi patient dépendant. Des D-dimères dosés de façon trop précoce sont une cause de faux-négatifs (22).

Il existe aussi une relation inverse entre la concentration de D-dimères et la durée des symptômes. Ainsi après une semaine d'évolution d'une MTEV, le taux de D-dimères peut se normaliser.

Dans les thromboses veineuses distales, le taux de D-dimères est généralement plus faible que dans les proximales (23).

Le taux de D-dimères est significativement plus bas chez les patients sous AVK que chez les patients sans AVK (24) tandis que les anticoagulants oraux n'affectent pas le taux de D-dimères (25).

II. CRP

1. Physiopathologie

La mesure du taux de CRP dans le sérum est utile pour le diagnostic précoce de diverses infections ou maladies inflammatoires, ainsi que l'évaluation du succès d'un traitement.

L'hépatocyte est le site de sécrétion principal de la CRP ; il est responsable du taux plasmatique basal de celle-ci à 1mg/l. (26)

Lors de la sécrétion basale, les monomères sont synthétisés puis assemblés en pentamères dans le réticulum endoplasmique où ils sont fixés sur deux carboxylestérases (27).

Lors de la réponse inflammatoire, le temps de sécrétion est drastiquement réduit, d'environ 20 heures à 75 minutes par réduction de l'affinité vis à vis de cette carboxylestérase.

Une régulation extra-hépatique existe également avec comme sites notables les neurones, dans certains lymphocytes et également au sein des plaques d'athérosclérose.

Lors de la phase inflammatoire, seule une faible quantité est phagocytée. La majeure partie est catabolisée au niveau hépatique.

La demi-vie de la CRP est de 19 heures, quel que soit le dosage quantitatif initial. Le principal déterminant du taux plasmatique de la CRP est donc la vitesse de synthèse et le nombre d'hépatocytes recrutés.

2. Fonctions biologiques

a. Fixation à des ligands

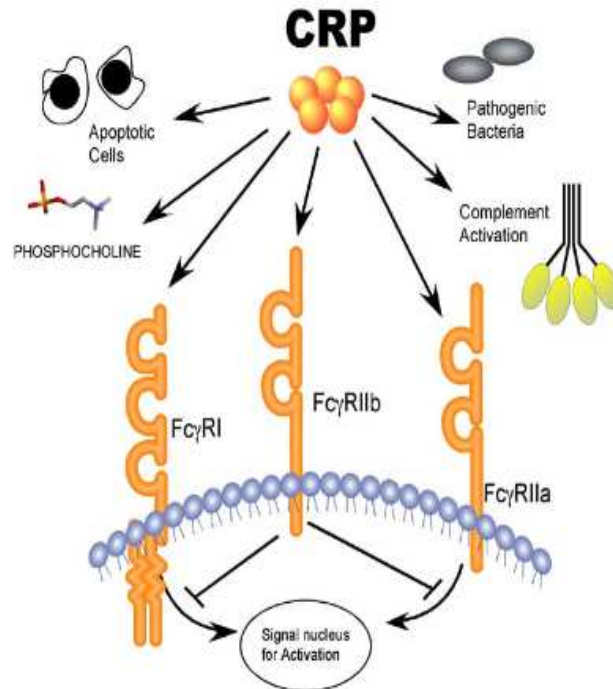


Figure 3 : Fixation de la CRP aux ligands (19)

La fixation de la CRP aux groupements phosphocholines va entraîner une reconnaissance des lipoprotéines, des bactéries et des cellules apoptotiques (figure 3).

La CRP va donc se fixer via des liaisons calcium-dépendantes avec les groupements phosphocholines présents dans les phosphatidylcholines et les sphingomyélines des membranes bactériennes et cellulaires.

C'est cette propriété qui a permis sa mise en évidence et sa caractérisation sous la forme d'une fraction protéique capable de se fixer à la fraction C du pneumocoque d'où la dénomination C-réactive protein. (28)

Les phospholipides représentent également un ligand majeur de la CRP. (29)
Les histones et les ribonucléoprotéines, constituants nucléaires, ont également été mis en évidence comme d'excellents ligands à la CRP. Ces ligands ne sont accessibles que sur les cellules en dégénérescence, après dommage membranaire.

b. Activation du complément

La fixation des ligands sur la face de reconnaissance va donc entraîner à l'aide de modifications conformationnelles de la CRP, une activation de la fraction C1q du complément puis celle de la C3-convertase.

L'activation de la voie du complément est limitée à la C3-convertase et n'affecte pas la C5-convertase (27). Cette activation va nécessiter la présence de plusieurs pentamères, de façon similaire à celui de l'activation du complément par les immunoglobulines.

Les fragments C3 et C4 ainsi formés vont permettre l'opsonisation des ligands fixés sur la face de reconnaissance de la CRP et leur captation par les phagocytes.

La sélectivité pour la C3-convertase serait due à l'affinité de la CRP pour le facteur H qui inhibe la C5-convertase. Il empêche ainsi la libération du complexe lytique du complément et prévient la lyse bactérienne ou cellulaire et la propagation de l'agression par libération du contenu intracellulaire.

3. Techniques de dosage

La technique de dosage rapide de la CRP par immuno-précipitation est devenue la technique de référence à disposition du biologiste.

L'introduction de techniques ultra-sensibles utilisant des immuno-latex permet ainsi des seuils de détection très faibles.

La technique utilisée au sein du CHU de Rouen est le test immuno-turbidimétrique in vitro ROCHE/HITAICHI Cobra c.

Ce test permet une détermination quantitative de la CRP avec comme limite de détection 0,3 mg/l (30).

4. Interprétation des résultats

a. Variations physiologiques

Les valeurs de référence de la CRP, pour l'adulte et pour l'enfant, sont rapportées comme inférieures à 5mg/L (31).

La répartition de la CRP dans une population normale est très étendue, avec des valeurs de 0.2 mg/l jusqu'à 5 mg/L (32).

Les variations interindividuelles au sein d'une population vont dépendre :

- Du sexe
- Des hormones
- Du tabagisme
- De valeurs physiologiques plus faibles

Ces variations pourront être approchées grâce à l'immuno-turbidimétrie, beaucoup plus sensible et facile que les techniques ELISA ou radio-immunologiques.

Ces techniques pourront beaucoup plus précisément définir une valeur de base pour un individu donné qui servira de référence pour l'interprétation des futures variations de la CRP.

b. Variations pathologiques et intérêt clinique

Les concentrations sériques de la CRP vont s'élever dans un temps de 6 à 12 heures avec un pic atteint au bout de 24 à 48 heures (figure 4), après début de la phase aiguë inflammatoire (33).

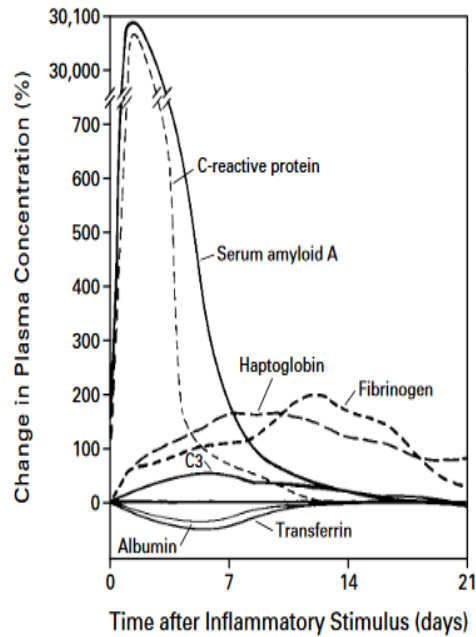


Figure 4 : Évolution du taux de CRP en cas de syndrome inflammatoire (27)

Un taux supérieur à 100 mg/L va être associé à des stimuli graves tel qu'un traumatisme majeur ou une infection grave (sepsis) (34).

Les tests de CRP vont donc ainsi servir :

- à détecter les processus inflammatoires systémiques,
- à apprécier, grâce à sa cinétique, l'efficacité d'un traitement antibiotique sur des infections bactériennes (35),
- à différencier la forme active et inactive d'une maladie avec infection concomitante,
- à surveiller l'évolution de maladies rhumatismales et l'efficacité de traitements anti-inflammatoires,
- à détecter à un stade précoce des complications post opératoires,
- à faire la distinction entre infection et réaction de rejet après une greffe de moelle osseuse,
- à détecter les infections intra-utérines en cas de rupture prématurée de membrane.

Plusieurs cas sont à noter où les variations de la CRP ne sont pas corrélées à l'inflammation (tableau 1) :

- La réponse de la CRP va être diminuée chez les patients présentant une affection hépatique, les hépatocytes étant le lieu principal de synthèse de la CRP.

- Dans de très rares cas, les gammopathies, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peuvent conduire à des résultats erronés.

	Inflammation +	Inflammation -
CRP +	Inflammation systémique Infection bactérienne Maladies rhumatismales Complications post opératoires Rejet de greffe Etc...	Gammopathies monoclonales
CRP -	Pathologie hépatique Gammopathies monoclonales	État physiologique basal

Tableau 1 : Diagnostics suspectés en fonction des D-dimères et de la CRP.

III. D- DIMERES ET CRP

Des études ont mis en évidence le rapport entre la présence d'un syndrome inflammatoire et le dosage des D-dimères (36) (37) (38). Lors d'un syndrome inflammatoire, il y a production de fibrinogène par le foie à la phase aiguë via l'interleukine-1 qui stimule la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes. Ce fibrinogène est physiologiquement dégradé en fibrine puis en produits de dégradation de la fibrine dont les D-dimères font partie.

C'est ainsi qu'en cas de syndrome inflammatoire et donc de CRP élevée, l'augmentation de fibrinogène entraîne une augmentation de D-dimères.

Le taux de D-dimères augmente proportionnellement à la CRP même en l'absence d'embolie pulmonaire. Cette étude conclut que chez les patients présentant une CRP mesurée à 60 mg/L, la valeur prédictive des D-dimères dans l'EP est alors nettement réduite (figure 5).

L'analyse des sous-groupes n'a révélé aucune corrélation entre les taux de D-dimères et de CRP chez les patients présentant des taux de CRP relativement élevés (>60 mg/L).

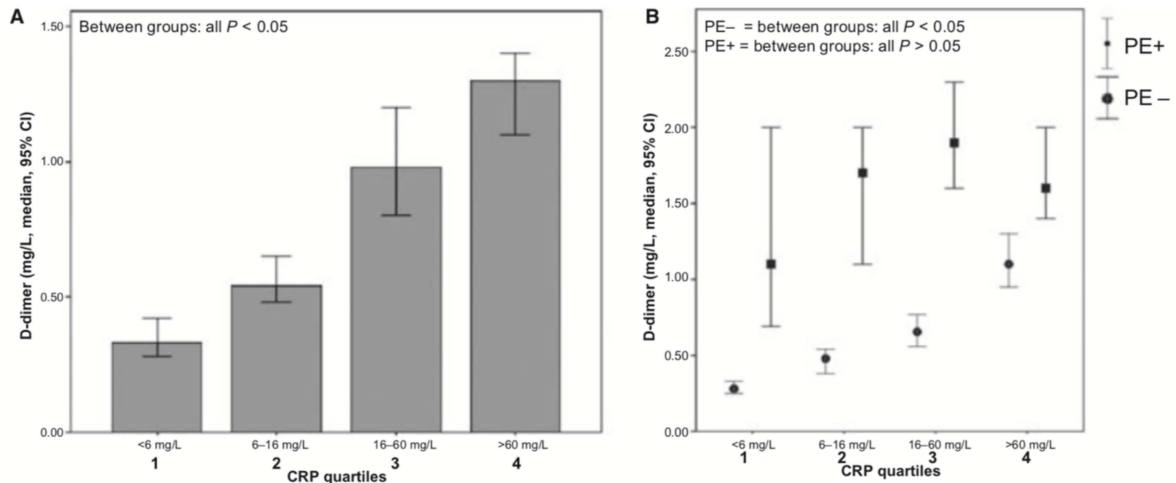


Figure 5 : Relation entre CRP et D-dimères (36)

Par ailleurs : chez les patients atteints d'EP, les taux de CRP et de D-dimères sont augmentés, l'EP active non seulement les facteurs de coagulation, mais aussi les facteurs inflammatoires, ce qui entraîne une augmentation des taux de CRP (39) (40).

Objectifs de l'étude :

L'objectif de cette étude sera donc de déterminer s'il existe une corrélation entre les dosages de CRP et des D-dimères réalisés de façon synchrone.

Nous réaliserons de l'épidémiologie descriptive des patients ayant eu un tel dosage synchrone sur une période d'un an au cours de leur passage aux urgences (motif d'admission, antécédents, constantes, symptômes, probabilité de MTEV)

Est-il rédhibitoire de réaliser un dosage des D-dimères en cas de syndrome inflammatoire clinique évident ?

Un des objectifs secondaires sera de voir si l'utilisation des scores de MTEV est colligée dans les dossiers.

MATERIEL ET METHODE

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude mono-centrique, rétrospective, observationnelle, aux Urgences adultes du CHU de Rouen, entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2017.

Population étudiée

La population étudiée correspondait à l'ensemble des patients admis aux Urgences du CHU de Rouen du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017 pour lesquels, un dosage synchrone des biomarqueurs : D-Dimères et CRP a été réalisé.

Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient les patients admis aux urgences du 1^{er} Janvier au 31 décembre 2017, âgés de 16 ans ou plus et ayant eu un dosage simultané des D-dimères et de la CRP.

Critères d'exclusion

Les patients qui avaient trop de données manquantes dans leur dossier médical et les patients dont le dosage des D-dimères était hémolysé étaient exclus.

Obtention des données

Le service de biochimie et d'hématologie du CHU de Rouen nous a transmis la liste de tous les patients correspondant aux critères d'inclusion.

Les données des patients ont été recueillies à l'aide du logiciel des urgences du CHU de Rouen : « Urqual » et le logiciel de gestion du dossier informatique des patients « CDP2 ».

Données recueillies

Les données qui ont été recueillies sont les suivantes :

- Date de consultation
- Age, sexe
- Motif de consultation
- Antécédents et traitements des patients
- Constantes à l'admission du patient
- Score de Wells ou de Genève calculé
- Valeurs de la CRP, des D-dimères, des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles
- Positivité des D-dimères en fonction de l'âge
- Délai entre l'IOA et la réalisation de la prise de sang
- Devenir du patient

Recueil de données

Nous avons recueilli les données sur une période de 6 mois au sein du service des Urgences de Rouen.

Les données ont été anonymisées. Nous avons créé un Google Form nous permettant d'obtenir notre base de données.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était basé sur le résultat du couple de biomarqueurs : D-Dimères et CRP avec une variable polytomique à 4 modalités :

- CRP positive / D-dimères positifs
- CRP positive / D-dimères négatifs
- CRP négative / D-dimères positifs
- CRP négative / D-dimères négatifs

Critères de jugement secondaires

Les scores de MTEV colligés dans les dossiers ont été recueillis. La capacité à aboutir à un diagnostic grâce à la stratégie de prélèvement des 2 biomarqueurs a été analysée.

Analyse des données

Dans un premier temps nous avons procédé à une analyse descriptive des données. Les variables quantitatives ont été exprimées en médianes et en intervalles interquartiles, les données qualitatives ont été exprimées en nombres et pourcentages.

Dans un second temps nous avons procédé à une analyse comparative des données. Les variables quantitatives ont été comparées grâce à un test de Kruskal-Wallis et les données qualitatives via un test de Fischer.

Les comparaisons multiples entre les différentes catégories du critère de jugement principal ont été réalisées grâce à un test de Dunnett avec une correction de Bonferonni.

L'analyse comparative des D-dimères exprimés sous forme d'une variable binaire (positifs, négatifs) avec la CRP quantitative a été réalisée avec un test de Wilcoxon.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel R version 4.0.2 au risque alpha consenti de 5%.

Toute variable qui présentait un taux de données manquantes supérieur à 10% a été exclue de l'analyse comparative.

RESULTATS

I. POPULATION ETUDIEE

Durant la période étudiée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2017, 2915 patients ont eu un dosage synchrone de la CRP et des D-dimères au CHU de Rouen.

Au total 24 dossiers ont été exclus parmi lesquels 17 patients présentaient une observation médicale incomplète et 7 patients avaient un dosage des D-dimères hémolysé (figure 6).

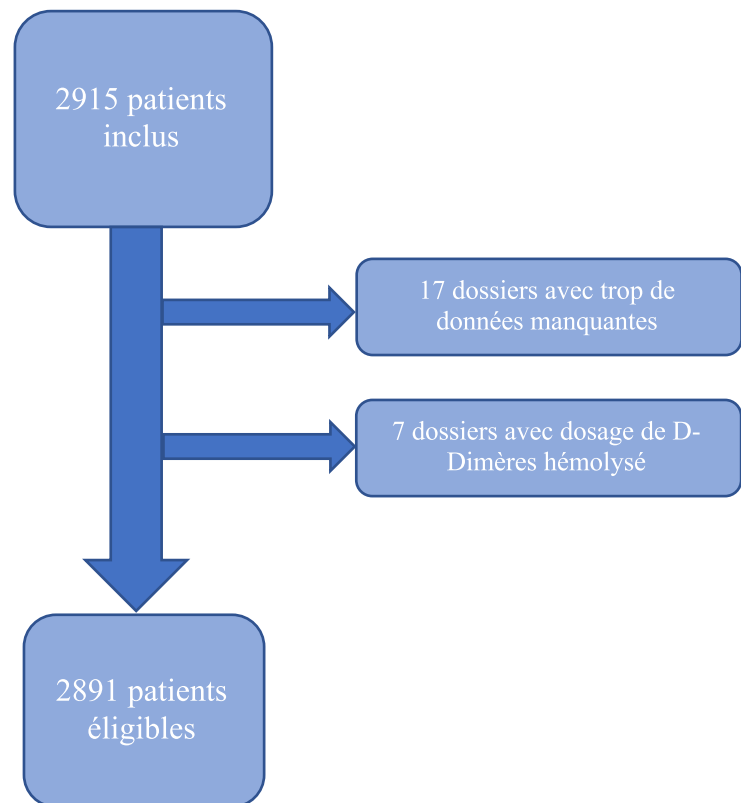


Figure 6 : Flow-chart de la population étudiée

II. STATISTIQUES DESCRIPTIVES

Un total de 2891 patients ont été inclus (tableau 2), 53,7% étaient des femmes. L'âge médian était de 54 ans [IIQ : 36-71ans]. Un tiers des patients avait plus de 65 ans. Parmi les constantes, la saturation en oxygène, la température à l'admission présentaient le plus de données incomplètes avec respectivement 41,9% et 2,9% de données manquantes.

Les motifs prédominants de consultation étaient la douleur thoracique (49,7%), la dyspnée (28.8%) et le malaise (13.9%).

En ce qui concerne le critère de jugement principal, les 4 catégories étaient représentées dans la population étudiée. Le couple « CRP - /D-dimères - » était le plus important en proportion, avec 43.5 % de la population. A l'opposé, on retrouvait le couple « CRP + / D-dimères + » dans 28 % de la population étudiée. Enfin les patients avec une association d'un des marqueurs positifs et l'autre négatif étaient de 18.5 % pour le couple « CRP + /D-dimères- » et de 9.3 % pour le couple « CRP-/D-dimères + ».

Le score de probabilité de MTEV/EP était présent dans le dossier d'un patient sur dix (12,7%).

L'ensemble des diagnostics finaux a été classé selon l'appareil concerné. Dans deux dossiers sur cinq (41,6%) la conclusion médicale ne comportait pas de diagnostic. Parmi les principaux diagnostics retenus, on dénombrait 11,3% de pathologies infectieuses (n=327), 9.5 % de cardiopathies (n =275), 9,4% de troubles musculo-squelettiques (n=274). Et 7,3% de MTEV (n=210).

Sur l'ensemble de la population étudiée, 15% des patients ont été pris en charge dans le secteur des urgences vitales.

Prélèvements synchrones CRP et D-dimères (N=2891)	Critères	Médiane	[IQ]	Données manquantes Nombre (%)	
Constantes	Âge (années)	54	[36-71]	0	
	TAS (mmHg)	139	[124-156]	23 (0,8)	
	TAD (mmHg)	80	[70-90]	23 (0,8)	
	Fréquence cardiaque (bts/mn)	86	[73-100]	56 (1,9)	
	Saturation initiale (% d'O ₂)	98	[96-100]	1211 (41,9)	
	Température (degré Celsius)	36,8	[36,4-37,4]	85 (2,9)	
	Biologie	CRP	4	[1-15,5]	0
		D-dimères	446,3	[227-1049,5]	0
		Leucocytes	8,5	[6,7-10,8]	13 (0,4)
		Polynucléaires neutrophiles	5,6	[4,1-7,8]	57 (1,9)
Temps IOA-prélèvement (mn)		209	[70-262]	33 (1,1)	
		Nombre	(%)		
Sexe	Femme (référence)	1552	(53,7)	0	
	Âge > 65 ans	975	(33,7)	0	
Motif de recours	Douleur Thoracique	1438	(49,7)	0	
	Dyspnée	834	(28,8)		
	Malaise	402	(13,9)		
	Douleur membre	264	(9,1)		
	Œdème membre inférieur	140	(4,8)		
	Hémoptysie	73	(2,5)		
	Palpitations	73	(2,5)		
	Altération de l'état général	58	(2)		
	Douleur abdominale	51	(1,8)		
	Anomalie biologique	10	(0,3)		
	Fièvre	7	(0,2)	0	
	Autres	130	(4,5)		
	Couples biomarqueurs	CRP - / D-dimères -	1257	(43,5)	0
		CRP + / D-Dimères -	534	(18,5)	
CRP - / D-Dimères +		268	(9,3)		
CRP + / D-Dimères +		832	(28,8)		
Score MTEV colligés	Wells ou Genève (dossier)	367	(12,7)		
	Pas de diagnostic	1202	(41,6)	20 (0,7)	
Diagnostiques finaux	Infectieux	327	(11,3)		
	Cardiopathies (rythmique, HTA)	275	(9,5)		
	Troubles musculo-squelettiques	274	(9,4)		
	Maladies thrombo-emboliques	210	(7,3)		
	Malaises	111	(3,8)		
	Aorte et coronaires	104	(3,6)		
	Respiratoires	98	(3,4)		
	Digestifs	93	(3,2)		
	Neurologiques	48	(1,7)		
	Psychiatriques	45	(1,6)		
	Néoplasiques	24	(0,8)		
	Autres	60	(2,1)		
Urgences vitales	Accueil urgences vitales	435	(15)		

Tableau 2 : Caractéristiques descriptives des patients

III. ANALYSE COMPARATIVE

1. Corrélation entre la CRP et les D-dimères

Dans un premier temps, l'étude de la corrélation dans la population générale (n=2891) retrouvait un coefficient de Spearman de 0,60 (figure 7).

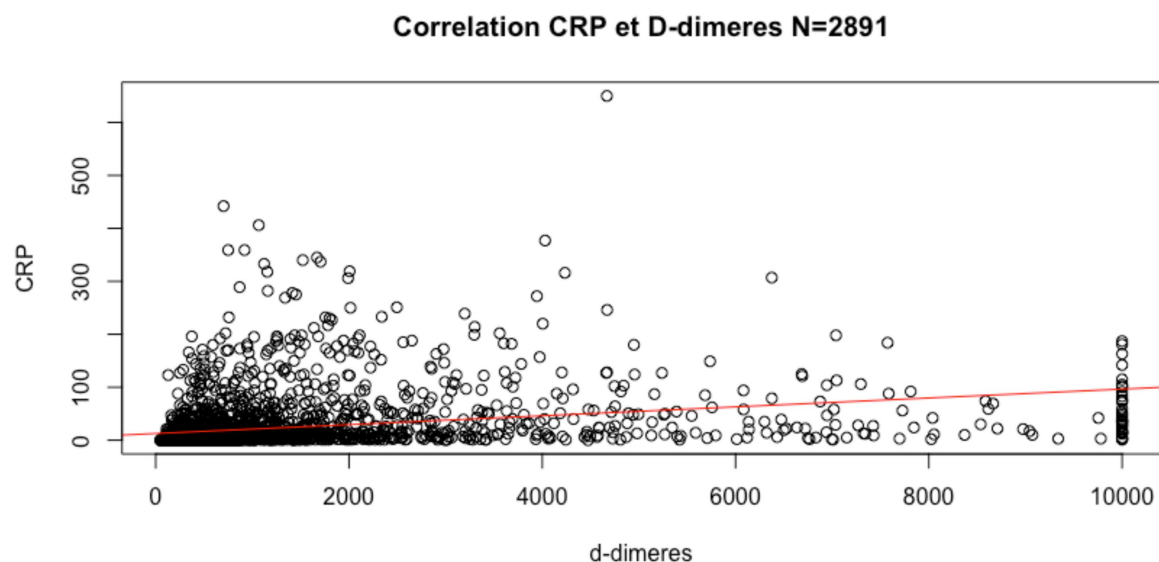


Figure 7 : Corrélation entre CRP et D-dimères, droite de régression en rouge

Dans un second temps, nous avons étudié la corrélation entre CRP et D-dimères en divisant la CRP en six sous-groupes :

- CRP [0-5 mg/L[
- CRP [5-50 mg/L[
- CRP [50-100 mg/L[
- CRP [100-150 mg/L[
- CRP [150-200 mg/L[
- CRP \geq 200 mg/L.

Pour le sous-groupe de CRP de 0 à 5mg/L, le score de Spearman était de 0,35 (figure 8).

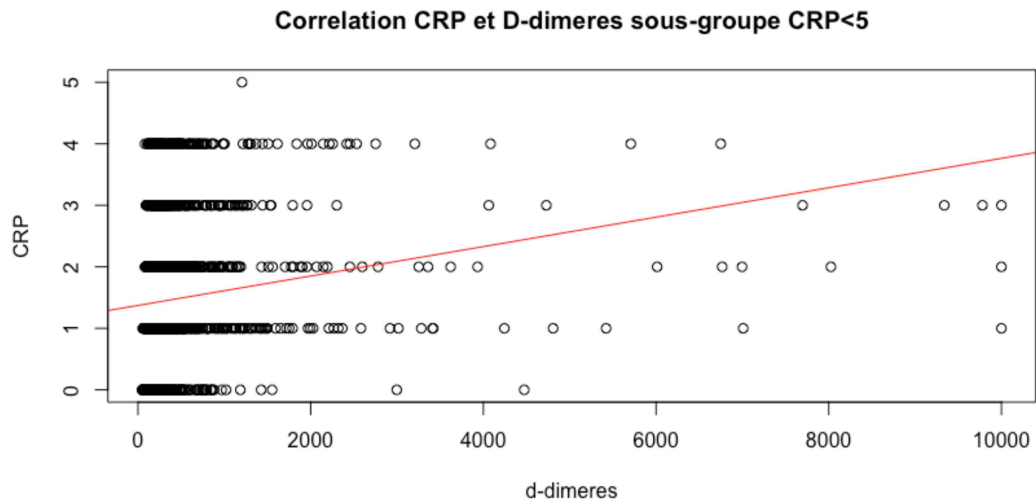


Figure 8 : Corrélation entre CRP et D-dimères (droite de régression en rouge) – Sous-groupe CRP [0-5 mg/L]

Pour le sous-groupe de CRP avec des valeurs [5-50 mg/L], le score de Spearman était de 0,28 (figure 9).

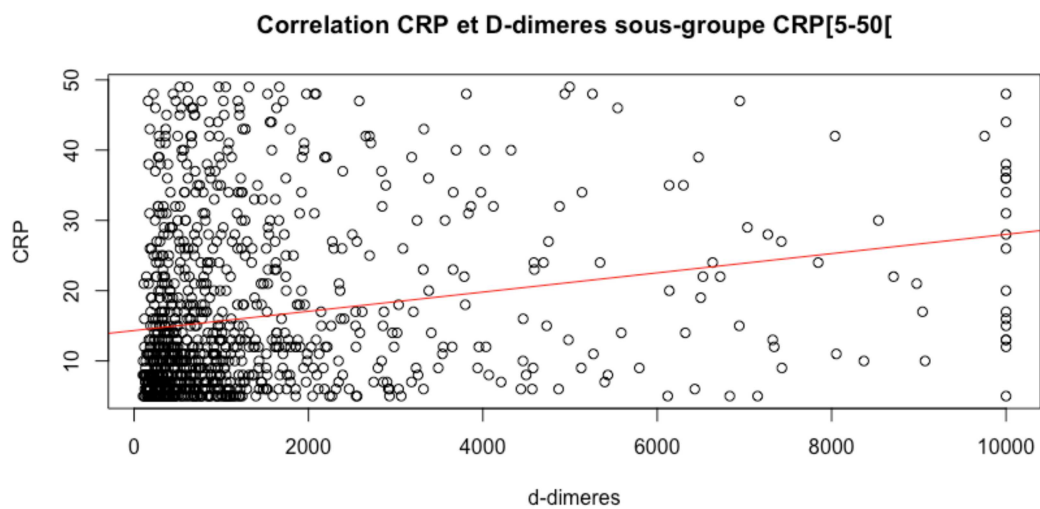


Figure 9 : Corrélation entre CRP et D-dimères (droite de régression en rouge) – Sous-groupe CRP [5-50]

Pour le sous-groupe de CRP avec des valeurs [50-100 mg/L], le score de Spearman était de 0,03 (figure 10).

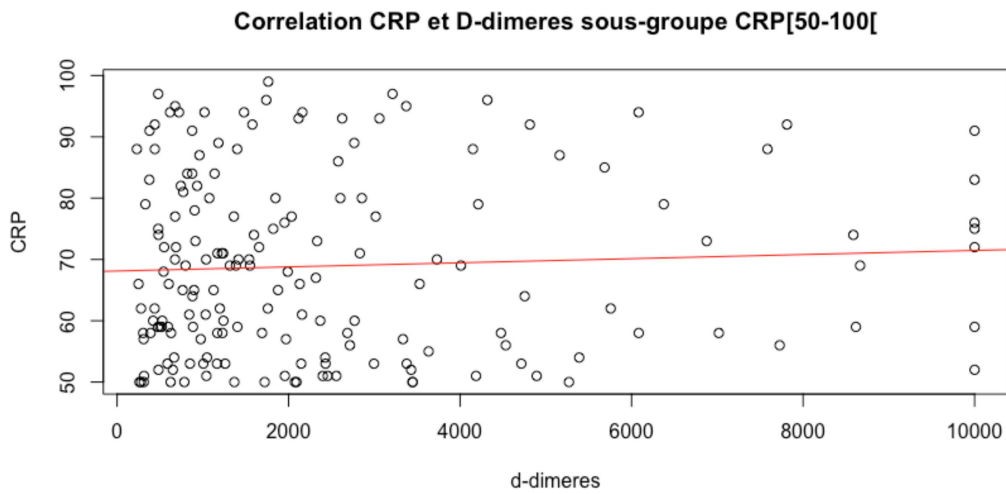


Figure 10 : Corrélation entre CRP et D-dimères (droite de régression en rouge) – Sous-groupe CRP [50-100]

Pour le sous-groupe de CRP avec des valeurs [100-150 mg/L], le score de Spearman était de 0,14 (figure 11).

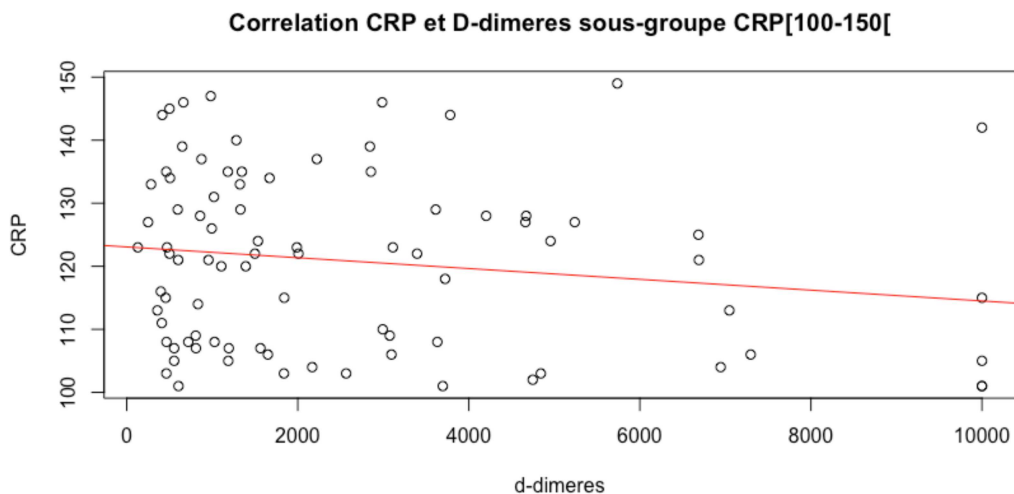


Figure 11 : Corrélation entre CRP et D-dimères (droite de régression en rouge) – Sous-groupe CRP [100-150]

Pour le sous-groupe de CRP avec des valeurs [150-200 mg/L[, le score de Spearman était de 0,13 (figure 12).

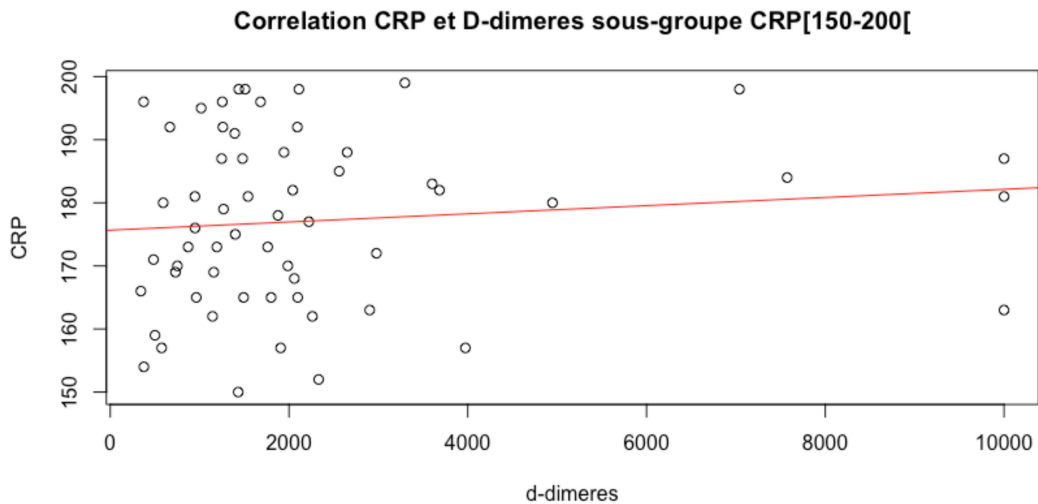


Figure 12 : Corrélation entre CRP et D-dimères (droite de régression en rouge) – Sous-groupe CRP [150-200[

Pour le sous-groupe de CRP ≥ 200 , le score de Spearman est de -0,19 (figure 13).

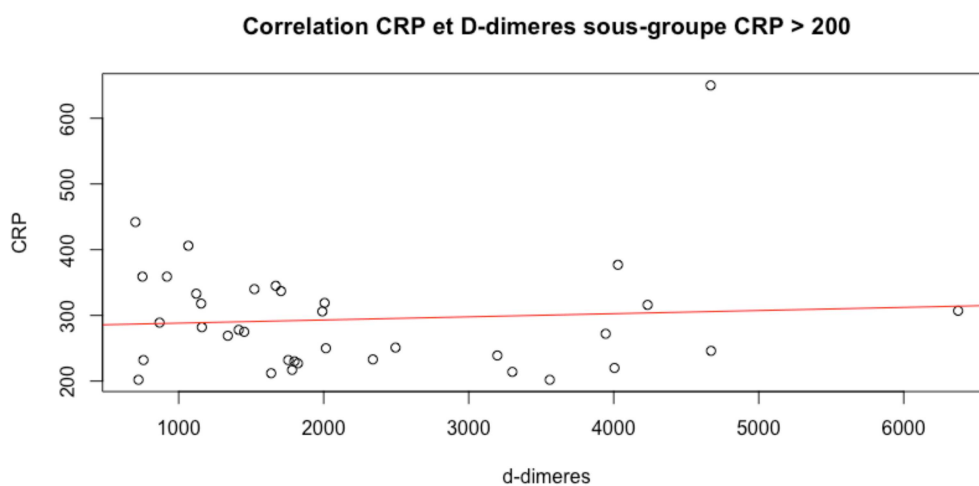


Figure 13 : Corrélation entre CRP et D-dimères (droite de régression en rouge) – Sous-groupe CRP ≥ 200

2. Analyse des taux de CRP selon les D-dimères transformés en variable binaire

Nous avons étudié la corrélation entre CRP et D-dimères en considérant les D-dimères comme une variable qualitative Oui – Non (figure 14).

La comparaison du taux de CRP entre les deux catégories de D-dimères montrait une différence significative ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$).

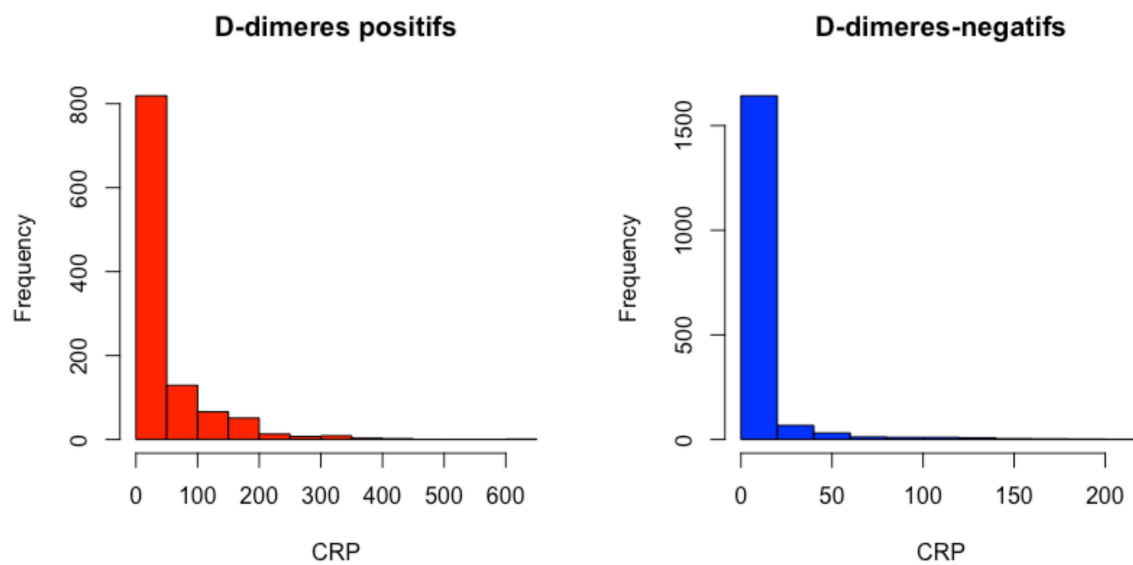


Figure 14 : Corrélation entre CRP quantitatif et D-dimères qualitatifs

3. Analyse comparative du critère de jugement principal (couple de biomarqueurs)

Nous avons ensuite comparé les 4 groupes de biomarqueurs entre eux (tableau 3).

Prélèvements synchrones CRP et D-dimères (N=2891)	CRP négative D-dimères négatifs (N=1257)	CRP positive D-dimères négatifs (N=534)	CRP négative D-dimères positifs (N=268)	CRP positive D-dimères positifs (N=832)	<i>P-valeur</i>
Médiane [IQ]					
Âge	44 [30-59]	50 [34-67]	70 [49-81]	67 [53-81]	< 0,0001
Fréquence cardiaque	81 [71-94]	88 [77-102]	83 [71-95]	93 [78-107]	< 0,0001
Température	36,7 [36,4-37,2]	36,9 [36,4-37,5]	36,6 [36,3-37]	36,8 [36,4-37,5]	< 0,0001
Leucocytes	7,8 [6,4-9,6]	9,4 [7,4-11,7]	8 [6,5-9,9]	9,4 [7,1-12,2]	< 0,0001
Polynucléaires neutrophiles	4,8 [3,7-6,5]	6,3 [4,7-8,5]	5,4 [3,9-7,1]	6,7 [4,7-9,6]	< 0,0001
Temps IOA-prélèvement (mn)	73 [43-117]	81 [48-124]	76 [41,7-122,2]	77 [43-122,2]	0,057
Durée d'hospitalisation (jours)	3 [2-6]	5 [3-10]	6 [3-9]	7 [4-12]	< 0,0001
Nombre (%)					
Sexe (femme)	668 (53,1)	291 (54,5)	159 (59,3)	434 (52,2)	0,21
Âge > 65 ans	228 (18,1)	141 (26,4)	146 (54,5)	460 (55,3)	< 0,0001
Wells ou Genève (dossier)	108 (8,6)	46 (8,6)	45 (16,8)	168 (20,2)	< 0,0001
Diagnostic final					
Nombre (%)					
Pas de diagnostic	702 (55,8)	231 (43,3)	99 (36,9)	170 (20,4)	0,0004
Infectieux	29 (2,3)	78 (14,6)	11 (4,1)	209 (25,1)	0,0004
Cardiopathies (Rythmique, HTA)	75 (6)	58 (10,9)	33 (12,3)	109 (13,1)	<0,0001
Troubles musculo-squelettiques	160 (12,7)	62 (11,6)	13 (4,9)	39 (4,7)	<0,0001
Maladies thrombo-emboliques	3 (0,2)	4 (0,7)	36 (13,4)	167 (20,1)	<0,0001
Malaises	69 (5,6)	11 (2,1)	26 (9,7)	5 (0,6)	<0,0001
Aorte et coronaires	50 (4)	18 (3,4)	13 (4,9)	23 (2,8)	0,29
Respiratoires	25 (2)	35 (6,6)	4 (1,5)	34 (4,1)	<0,0001
Digestifs	46 (3,7)	16 (3)	7 (2,6)	24 (2,9)	0,70
Neurologiques	22 (1,8)	7 (1,3)	10 (3,7)	9 (1,1)	0,04
Psychiatriques	36 (2,9)	6 (1,1)	2 (0,7)	1 (0,1)	<0,0001
Néoplasiques	2 (0,2)	1 (0,2)	4 (1,5)	17 (2)	<0,0001
Autres	22 (1,8)	5 (0,9)	9 (3,4)	24 (2,9)	0,02
NA (données manquantes)	16 (1,3)	2 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,1)	∅
Accueil urgences vitales	132 (10,5)	63 (11,8)	52 (19,4)	188 (22,6)	< 0,0001
Orientation (retour à domicile)	1074 (85,4)	399 (74,7)	169 (63,1)	280 (33,7)	0,0004
Mortalité aux urgences	2 (0,2)	3 (0,6)	1 (0,4)	8 (1)	0,055

Tableau 3 : Analyse comparative des couples de biomarqueurs de CRP et D-dimères

Il existe une différence significative d'âge entre les 4 couples de 2 biomarqueurs ($p < 0,0001$). Les analyses multiples montraient une différence significative entre la 1^{ère} catégorie « CRP - / D-dimères - » et les 3 autres catégories (p ajusté $< 0,0001$) pour l'ensemble des comparaisons (figure 15).

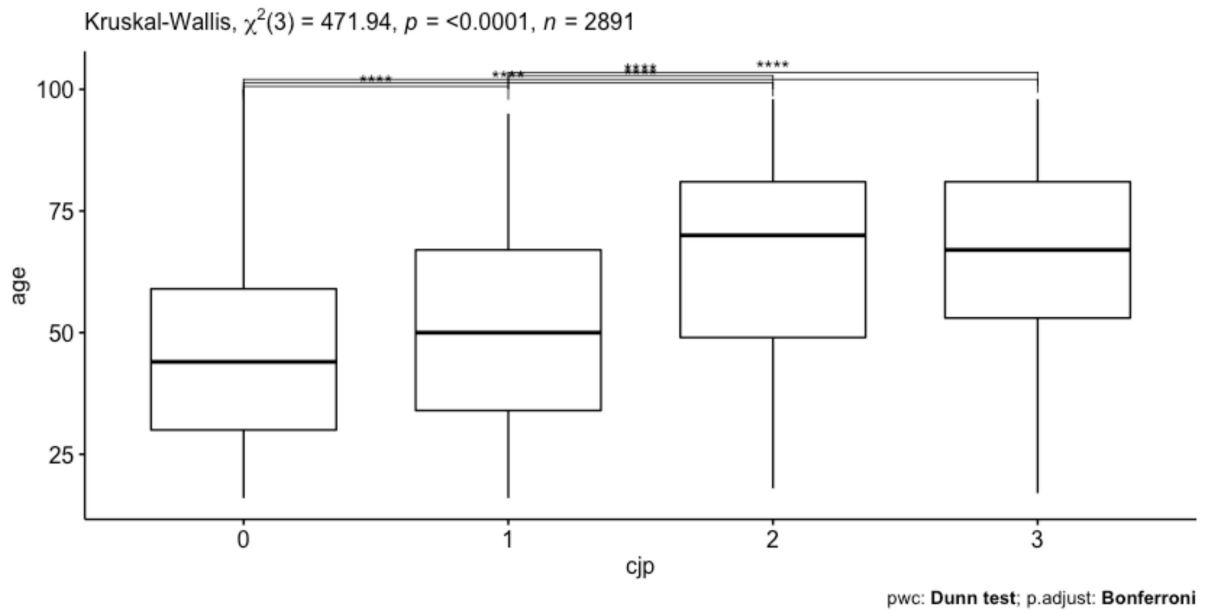


Figure 15 : Bloxpot des âges selon les catégories du couple CRP/D-dimères

La fréquence cardiaque, la température, le taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles étaient plus élevés chez les patients avec une CRP élevée.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 4 catégories du critère de jugement principal en ce qui concerne le temps entre le contact avec l'infirmière d'accueil et le prélèvement de la biologie ($p=0,057$). Il était compris entre 1h13 et 1h21 selon les sous-groupes (Figure 15).

Il n'y avait pas par ailleurs de différence significative de répartition entre les sexes selon les catégories.

La majorité d'absence de diagnostic dans le groupe « CRP - / D-dimères - » et une majorité de MTEV retrouvée dans le sous-groupe « CRP + / D-dimères + ». On retrouvait la majorité des diagnostics de pathologies infectieuses et les cardiopathies dans ce couple de biomarqueurs « CRP + / D-dimères + ».

Le pourcentage de patients pris en charge dans le secteur des urgences vitales est différent de façon significative entre les catégories ($p < 0,0001$). En réalisant l'analyse multiple du taux de passage dans le secteur vital entre les différentes catégories nous trouvons :

- Une absence de différence significative entre la catégorie « CRP - / D-dimères - » et la catégorie « CRP + / D-dimères - » (p ajusté = 1)
- Une différence significative entre « CRP - / D-dimères - » et les catégories « CRP - / D-dimères + » et « CRP + / D-dimères + » (respectivement p ajusté = 0.0007 et < 0,0001)
- Une différence significative entre « CRP + / D-dimères - » et les catégories « CRP - / D-dimères + » et « CRP + / D-dimères + » (respectivement p ajusté = 0.03 et < 0,0001)
- Une absence de différence significative entre la catégorie « CRP - / D-dimères + » et la catégorie « CRP + / D-dimères + » (p ajusté = 1).

Les patients ayant une CRP et des D-dimères négatifs rentraient à domicile pour 85,4% d'entre eux contre 33,7% des patients qui avaient une CRP et des D-dimères positifs. L'analyse multiple montrait une différence significative entre la 1^{ère} catégorie et les 3 autres (p ajusté < 0,0001).

DISCUSSION

Corrélation entre CRP et D-dimères

Durant notre étude nous avons mis en évidence une absence de corrélation entre la CRP et les D-dimères sur l'ensemble de la population avec un coefficient de Pearson de 0,60 (figure 7). En répartissant la CRP en six sous-groupes, Le calcul des coefficients de Spearman avec un découpage de la CRP en six sous-groupes ne montrait qu'une faible corrélation (Spearman entre - 0,19 et 0,35).

En 2016, une étude prospective observationnelle s'est intéressée à la corrélation entre les deux biomarqueurs chez une population de cinquante patients âgés de trente ans et atteints de maladies coronariennes. Les auteurs mettaient en évidence un coefficient de Pearson à 0.292, et concluaient ainsi à une absence de corrélation entre CRP et D-dimères (41). Ces résultats sont en adéquation avec nos résultats.

Cinétique du taux de CRP et de D-dimères

Les D-dimères sont détectables une heure après la formation d'un thrombus tandis que les taux de CRP augmentent en six à huit heures. La différence de cinétique de ces deux biomarqueurs peut donc avoir un impact sur l'étude de la corrélation selon le délai entre le début de la pathologie et la biologie.

Cela peut expliquer la présence de MTEV dans les catégories incluant des D-dimères négatifs et la présence de pathologies infectieuses dans les catégories avec une CRP négative.

L'élévation plasmatique de la CRP et des D-dimères souffrant d'un délai différent de positivité ; les conclusions d'une CRP négative pourraient être dues à un dosage trop précoce. Un prélèvement du couple de biomarqueurs itératif à six heures du premier pourrait permettre de limiter ces faux négatifs.

Dosages des D-dimères et de la CRP négatifs

Les patients du groupe « CRP- /D-dimères - » étaient les plus jeunes avec une médiane d'âge à 44 ans ($p < 0,001$). Ils n'avaient pas de diagnostic pour la majorité d'entre eux et avaient un taux de retour à domicile supérieur aux autres catégories représentant 1074 patients soit 85,4%.

On peut supposer que la stratégie du clinicien est d'utiliser ses biomarqueurs pour leur valeur prédictive négative, chez des patients jeunes afin de sécuriser le retour à domicile.

Patients sans diagnostic et troubles musculo-squelettiques

Parmi les 2891 patients, 1202 soit 41,6% n'ont pas eu de diagnostic posé à la fin de leur passage aux urgences. On retrouvait 170 patients qui avaient les deux biomarqueurs positifs. Les troubles musculo-squelettiques étaient un des diagnostics principaux retrouvés chez 274 patients (9,4%). Parmi eux, 114 patients avaient au moins un des deux biomarqueurs positifs.

Les deux biomarqueurs chez ces patients ne permettaient pas de conclure la prise en charge à eux-seuls et ne sont qu'une étape. Des D-dimères élevés ont sûrement motivé la réalisation d'un écho-doppler des membres inférieurs ou d'un angioscanner thoracique. Une augmentation importante de la CRP a dû entraîner la recherche d'une infection ou d'une maladie de système et la réalisation d'une radiographie ou d'autres examens. Enfin, les patients avec une clinique rassurante et une CRP faiblement positive ont pu bénéficier d'un contrôle de la biologie à distance.

Suspicion de MTEV

Le diagnostic de MTEV dans notre étude était retrouvé en majorité dans le groupe « CRP+/D-dimères + », il concernait 167 patients (20,1%).

L'indication du dosage des D-dimères en cas de suspicion de MTEV était posée en fonction de la probabilité pré-test et des scores de Wells et Genève.

Dans notre étude, les scores de Wells et de Genève n'étaient que très rarement notifiés dans le dossier, seulement 367 scores ont été retrouvés sur les 2891 dossiers (12,7%). Ils sont donc probablement peu calculés par les médecins.

Nous pouvons donc remettre en question l'indication d'une partie des dosages des D-dimères en cas de suspicion de MTEV.

En 2009, la valeur des D-dimères a été étudiée chez les patients ayant une CRP élevée et suspectés d'avoir une embolie pulmonaire (38). Au cours de cette étude, les investigateurs ont collecté pendant une durée de 33 mois les taux de CRP et D-dimères chez des patients ayant une suspicion d'embolie pulmonaire et bénéficiant d'un angioscanner thoracique. Ils retrouvaient un coefficient de corrélation à 0.37 entre la CRP et les D-dimères ainsi qu'une majoration de ces deux biomarqueurs chez les patients atteints d'embolie pulmonaire.

Dans une seconde étude (40), les auteurs se sont intéressés à la sensibilité des D-dimères en fonction de l'âge dans le diagnostic de la thrombophlébite. De plus chez les patients de moins de soixante ans il a été étudié la possibilité d'une alternative en utilisant la CRP. Cette étude met en évidence une performance diagnostique similaire pour la CRP et les D-dimères chez les patients de moins de soixante ans.

Ces deux études sont donc en rapport direct avec le diagnostic de MTEV, ce qui n'est pas le cas de notre étude, qui englobe un faisceau de diagnostics plus importants. Les résultats de la première étude sont comparables à la distribution observée de notre variable à quatre modalités. Nous retrouvons, pour les 210 patients avec un diagnostic final de MTEV, 137 patients dans le sous-groupe CRP+/D-dimères+, nous avons donc également une majoration de ces deux biomarqueurs dans le diagnostic de MTEV.

Dans les études précédemment citées, la CRP et les D-dimères sont donc utilisés pour la démarche diagnostique spécifique de la MTEV ou dans une population âgée et ils sont alors décrits comme élevés lors d'un prélèvement synchrone. Cependant dans la pratique les D-dimères ne sont pas dosés qu'en cas de MTEV ou chez les patients âgés, il existe alors un biais d'inclusion. Dans notre étude rétrospective, tous les patients ayant bénéficié d'un dosage synchrone de D-dimères et de la CRP ont été inclus.

Par ailleurs, depuis décembre 2017, le score de PERC : Pulmonary Embolism Rule-out criteria pourrait modifier la prise en charge des suspicions d'embolie pulmonaire. Ce score vise à identifier les patients avec une probabilité d'EP si faible que le dosage des D-dimères est superflu pour écarter ce diagnostic de manière aussi sûre. La règle comporte huit critères qui doivent être systématiquement validés pour que le patient puisse être considéré à très faible risque d'EP permettant de l'exclure de l'algorithme de la maladie thrombo-embolique (42). Si tous les critères sont présents la probabilité pré-test est inférieure à un.

Rôle pronostic de la CRP et des D-dimères aux urgences

Une étude anglaise réalisée entre 1978 et 1980 s'est intéressée aux D-dimères et à la CRP en tant que facteur pronostique de mortalité. Les auteurs ont réalisé une étude prospective chez 2731 patients âgés de 60 à 79 ans. Ils retrouvaient une faible corrélation entre les D-dimères et la CRP avec un coefficient de corrélation $r = 0,33$ (37).

Le dosage synchrone CRP/D-dimères pourrait prendre sa place dans une stratégie prédictive de gravité. Nous pouvons comparer cela à certains biomarqueurs innovants étudiés comme facteur pronostique. La « pro-adrenomedullin (pro-adm) » par exemple, est une molécule vasodilatatrice et participe à la régulation de l'activation du complément. La « pro-adm » a montré un intérêt pronostique dans une étude multicentrique sur le temps d'hospitalisation et la mortalité de 1175 patients admis aux urgences (43). Une autre étude prospective observationnelle multicentrique de 2016, ayant inclus 6586 patients aux urgences (44) a par ailleurs mis en évidence une possibilité de stratification quantitative de la mortalité selon son taux plasmatique.

L'utilisation synchrone et précoce de ces deux biomarqueurs pourrait servir comme marqueur de morbi-mortalité. Dans la pratique des urgences, cela pourrait aider le médecin à orienter le patient vers un service adapté.

Intérêt du dosage des D-dimères et de la CRP dans des pathologies spécifiques

D'autres études ont analysé la corrélation et l'élévation de la CRP et des D-dimères en s'intéressant à leur intérêt dans le pronostic de pathologies spécifiques.

Dans une étude, publiée en 2015, les auteurs ont comparé plusieurs paramètres biochimiques et hémostatiques dans la pancréatite aiguë (45). Sur les 160 patients inclus, la CRP, les D-dimères mais également le temps de prothrombine et le fibrinogène étaient significativement plus élevés dans les formes graves. Les D-dimères étaient ainsi 1,7 fois plus élevés dans les formes graves de pancréatite. De plus cette étude retrouve une corrélation entre la CRP, le fibrinogène, le temps de prothrombine et les D-dimères.

Dans une étude cas-témoins de 2020 incluant 334 et 101 témoins, des auteurs se sont penchés sur l'activité et la gravité de la goutte via le score GAS (gout activity score). Ce score incluait le nombre de crises l'année passée, le dosage de l'acide urique, l'évaluation de la douleur et le nombre de tophi. Ce travail a mis en évidence une corrélation entre le taux important de D-dimères, de CRP et de fibrinogène avec le score GAS. (46)

La CRP et les D-dimères ont été également analysés dans une étude rétrospective chinoise réalisée entre 2013 et 2014. Ce travail s'est intéressé aux dosages de la CRP, des D-dimères et d'autres facteurs de l'inflammation (leucocytes et polynucléaires neutrophiles). Leurs taux ont été comparés entre les appendicites dites simples et les appendicites graves. Ils étaient tous significativement augmentés dans les formes graves ($p < 0,01$). Par ailleurs, le dosage de la CRP et des D-dimères était corrélé avec la sévérité de la maladie. La combinaison de la CRP avec les D-dimères permettait d'obtenir une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 94,6% pour différencier les formes simples des formes graves. En cas de diagnostic d'appendicite, ce binôme de biomarqueurs permettrait d'aider les urgentistes à évaluer le degré d'urgence de la prise en charge.

Dans une étude rétrospective s'intéressant aux D-dimères comme facteur prédictif de mortalité à 30 jours dans la pneumopathie communautaire (48), parmi les 150 patients inclus, on retrouvait une corrélation entre majoration des marqueurs de l'inflammation (CRP, PCT,

leucocytes) et majoration des D-dimères ($p < 0,05$). Il était alors proposé d'inclure les D-dimères comme facteur pronostique de gravité de la pneumopathie. On peut donc envisager de doser la CRP et les D-dimères en cas de diagnostic de pneumopathie (si cela n'a pas déjà été réalisé) pour stratifier la gravité des patients et aider à leur orientation à la suite des urgences.

Limites

Notre étude monocentrique réalisée exclusivement au sein du service d'urgence du CHU de Rouen soulève un biais de centre et d'inclusion. Il serait donc souhaitable d'élargir cette étude à d'autres centres du territoire normand, avec la même méthodologie, pour évaluer la validité externe de ces résultats.

Cette étude ayant été réalisée de façon rétrospective, nous avons été dépendants du dossier médical tel qu'il fut rédigé par le praticien lors de l'admission du patient, de son recueil des antécédents, des traitements et de son examen clinique. Il existe de fait un biais d'information et de recueil responsable de données manquantes et de potentielles données erronées. Cela affaiblit le niveau de preuve de notre travail.

CONCLUSION

La CRP et les D-dimères sont deux biomarqueurs dosés de manière pluriquotidienne au sein des services d'urgence. Ils sont utilisés devant des symptomatologies cliniques différentes et multiples. Ces dosages sont coûteux et peuvent être à l'origine d'examen complémentaires allongeant la prise en charge du patient.

La stratégie de ces deux biomarqueurs est une stratégie d'exclusion. En cas de négativité ils viennent rassurer le clinicien pour permettre au patient de rentrer à domicile. En cas de positivité, ils nécessitent une réévaluation clinique, des examens complémentaires ou une hospitalisation.

Nous avons finalement conclu à une absence de corrélation entre ces deux biomarqueurs que sont la CRP et les D-dimères. Une augmentation de la CRP ne signifie pas systématiquement une augmentation des D-dimères. Le praticien urgentiste pourrait donc si la symptomatologie l'exige, doser les D-dimères chez des patients inflammatoires. D'un point de vue pratique, cela permet éviter le biais cognitif consistant à demander l'examen de référence à forte valeur prédictive positive (écho-doppler veineux ou angioscanner thoracique) si la CRP du patient s'élève.

Le dosage synchrone des D-dimères et de la CRP pourrait avoir d'autres indications et être utilisé comme facteur pronostique de gravité et d'orientation.

ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme proposé par l'ISTH pour le diagnostic de CIVD décompensée

tiré du livre « Masson – Hématologie - CIVD »

Étape 1 : Évaluation du risque			
Existe-t-il une maladie connue pour être associée à une CIVD ? Si oui : passer à l'étape 2 ; sinon : ne pas utiliser l'algorithme			
Étape 2 : Réalisation des tests de coagulation			
Numération des plaquettes, TP, fibrinogène, monomères de fibrine (MF) ou PDF ou D-dimères			
Étape 3 : Résultats des tests de coagulation et score			
Test et score	0	1	2
Plaquettes	> 100 G/L	< 100 G/L	< 50 G/L
Augmentation MF– PDF– D-dimères	Absente	Modérée	Forte
Temps de Quick (par rapport au témoin)	< 3 secondes	3–6 secondes	> 6 secondes
Taux du fibrinogène	> 1 g/L	< 1 g/L	
Étape 4 : Calcul du score			
Score ≥ 5 : compatible avec une CIVD décompensée			
Score < 5 : compatible avec une CIVD latente (débutante), répéter les examens			

Annexe 2 : Score de Wells et de Genève

(14)

	Score de Wells	Score de Genève révisé
Facteurs de risque		
Age > 65 ans	/	1
TVP ou EP antérieure	1,5	3
Chirurgie (sous anesthésie générale) ou fracture membre inférieur dans le mois ou immobilisation	1,5	2
Affection maligne, solide ou hématologique active ou guérie il y a moins d'1 an	1	2
Symptômes		
Hémoptysie	1	2
Douleur unilatérale du membre inférieur	/	3
Signes cliniques		
Douleur à la palpation veineuse profonde du membre inférieur et œdème unilatéral	3	4
Rythme cardiaque 75-94/min	/	3
> 95/min	/	5
Rythme cardiaque > 100/min	1,5	/
Jugement clinique		
Diagnostic alternatif moins probable que celui d'EP	3	/
TOTAL	12,5	22
Probabilité clinique	< 2 : basse 2%	0-3 points : basse 8%
	2-6 points : modérée 19%	4-10 points : intermédiaire 28%
	> 6 points : élevée 50 %	> 10 points : élevée 74 %

Annexe 3 : Score de Perc : *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*

(41)

Age < 50 ans

Pouls < 100/min

Saturation en oxygène > 94 %

Absence d'œdème unilatéral d'un membre inférieur

Absence d'hémoptysie

Pas de traumatisme ou de chirurgie dans les 4 semaines précédentes

Absence d'antécédents d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde

Absence de traitement oestrogénique per os

BIBLIOGRAPHIE

- (1) <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-etablissements-de-sante-edition-2019>
- (2) Naouri, D., El Khoury, C., Vincent-Cassy, C., Vuagnat, A., Schmidt, J., & Yordanov, Y. (2018). The French Emergency National Survey: A description of emergency departments and patients in France. *PLOS ONE*, 13(6), e0198474. doi:10.1371/journal.pone.0198474
- (3) Kulstad, E. B., Sikka, R., Sweis, R. T., Kelley, K. M., & Rzechula, K. H. (2010). ED overcrowding is associated with an increased frequency of medication errors. *The American Journal of Emergency Medicine*, 28(3), 304–309. doi:10.1016/j.ajem.2008.12.014
- (4) Jo, S., Jin, Y. H., Lee, J. B., Jeong, T., Yoon, J., & Park, B. (2014). Emergency Department Occupancy Ratio is Associated With Increased Early Mortality. *The Journal of Emergency Medicine*, 46(2), 241–249. doi:10.1016/j.jemermed.2013.05.026
- (5) Bailey, J. (2005). Change of pathology request forms can reduce unwanted requests and tests. *Journal of Clinical Pathology*, 58(8), 853–855. doi:10.1136/jcp.2004.023101
- (6) Petrou, P. (2016). Failed Attempts to Reduce Inappropriate Laboratory Utilization in an Emergency Department Setting in Cyprus: Lessons Learned. *The Journal of Emergency Medicine*, 50(3), 510–517. doi:10.1016/j.jemermed.2015.07.025
- (7) Wahner-Roedler, D. L., Chaliki, S. S., Bauer, B. A., Bundrick, J. B., Bergstrom, L. R., Lee, M. C., ... Elkin, P. L. (2007). Who makes the diagnosis? The role of clinical skills and diagnostic test results. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 13(3), 321–325. doi:10.1111/j.1365-2753.2006.00691
- (8) <https://www.senat.fr/rap/r16-685/r16-6851.pdf>
- (9) http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/2016-02_rap_d-dimeres_iucpq.pdf

- (10) Bauters, A., et A. Tournoys. « D-dimères ». //www.em-premium.com/data/traites/bio/emb-49281/, 29 avril 2014. <https://www-em-premium-com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/891420/resultatrecherche/1>.
- (11) Mann, Kenneth G., Saulius Butenas, et Kathleen Brummel. « The Dynamics of Thrombin Formation ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23, n° 1 (1 janvier 2003): 17-25.
- (12) Netgen. « D-Dimères et maladie thromboembolique veineuse ». *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2314/20780>.
- (13) White Richard H. « The Epidemiology of Venous Thromboembolism ». *Circulation* 107, n° 23_suppl_1 (17 juin 2003): I-4.
- (14) Netgen. « Les scores diagnostiques pour l'embolie pulmonaire et les scores d'exclusion de l'embolie pulmonaire ». *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-476/Les-scores-diagnostiques-pour-l-embolie-pulmonaire-et-les-scores-d-exclusion-de-l-embolie-pulmonaire.> »
- (15) https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2014/donnees/pdf/066.pdf
- (16) Netgen. « Lorsque des D-dimères dans la norme ne sont pas égaux à des D-dimères normaux ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 12 avril 2019. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-264/Lorsque-des-D-dimeres-dans-la-norme-ne-sont-pas-egaux-a-des-D-dimeres-normaux>.
- (17) Douma RA, le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: A retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340:c1475.

- (18) Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, 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-analy-sis. BMJ 2013;346:f2492.
- (19) Righini J Van Es PL Den Exter Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism : The ADJUST-PE study. JAMA 2014
- (20) Schouten, Henrike J., H. L. (Dineke) Koek, Ruud Oudega, Geert-Jan Geersing, Kristel J. M. Janssen, Johannes J. M. van Delden, et Karel G. M. Moons. « 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 344 (6 juin 2012): e2985.
- (21) Miron, M. J., A. Perrier, H. Bounameaux, P. de Moerloose, D. O. Slosman, D. Didier, et A. Junod. « Contribution of Noninvasive Evaluation to the Diagnosis of Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients ». The European Respiratory Journal 13, n° 6 (juin 1999): 1365-70.
- (22) D'Angelo, A., G. D'Alessandro, L. Tomassini, J. L. Pittet, G. Dupuy, et L. Crippa. « Evaluation of a New Rapid Quantitative D-Dimer Assay in Patients with Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis ». Thrombosis and Haemostasis 75, n° 3 (mars 1996): 412-16.
- (23) Couturaud, F., C. Kearon, S. M. Bates, et J. S. Ginsberg. « Decrease in Sensitivity of D-Dimer for Acute Venous Thromboembolism after Starting Anticoagulant Therapy ». Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis 13, n° 3 (avril 2002): 241-46.
- (24) "John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - Influence Des Traitements Anticoagulants Oraux Sur La Mesure Des D-Dimères." https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/influence_des_traitements_anticoagulants_oraux_sur_la_mesure_des_d_dimeres_50087/article.phtml.

- (25) Sié, Pierre. “Bilan d’hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD).” /data/revues/07554982/v44i7-8/S0755498215003103/, February 9, 2015. <https://www.em-consulte.com/en/article/997751>.
- (26) Mortensen, R.F., 2001. C-Reactive Protein, Inflammation, and Innate Immunity. *Immunologic Research* 24, 163–176. <https://doi.org/10.1385/IR:24:2:163>
- (27) Gabay, C., Kushner, I., 1999. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine* 340, 448–454. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>
- (28) Marnell, L., Mold, C., Du Clos, T.W., 2005. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology* 117, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.08.004>
- (29) Du Clos, T.W., Mold, C., 2004. C-Reactive Protein: An Activator of Innate Immunity and a Modulator of Adaptive Immunity. *Immunologic Research* 30, 261–278. <https://doi.org/10.1385/IR:30:3:261>
- (30) Bienvenu, J., Bienvenu, F., 2016. Protéine C-réactive. //www.em-premium.com/data/traites/bio/emb-62315/.
- (31) Szalai, A.J., McCrory, M.A., 2002. Varied Biologic Functions of C-reactive Protein: Lessons Learned from Transgenic Mice. *Immunologic Research* 26, 279–288. <https://doi.org/10.1385/IR:26:1-3:279>
- (32) Bienvenu, J., 1998. Marqueurs protéiques et infection. *Revue Française des Laboratoires* 1998, 133–135. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(98\)80109-1](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(98)80109-1)
- (33) Volanakis, J., 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology* 38, 189–197. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(01\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(01)00042-6)

- (34) Zhang, Z., Ni, H., 2011. C-Reactive Protein as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Anaesthesia and Intensive Care* 39, 854–861. <https://doi.org/10.1177/0310057X1103900509>
- (35) Paul Simons, J., Loeffler, J.M., Al-Shawi, R., Ellmerich, S., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Petrie, A., Raynes, J.G., de Souza, J.B., Lawrence, R.A., Read, K.D., Pepys, M.B., 2014. C-reactive protein is essential for innate resistance to pneumococcal infection. *Immunology* 142, 414–420. <https://doi.org/10.1111/imm.12266>
- (36) Crop, Meindert Johannes, Claire Siemes, Paul Berendes, Frans van der Straaten, Sten Willemsen, et Mark-David Levin. « Influence of C-Reactive Protein Levels and Age on the Value of D-Dimer in Diagnosing Pulmonary Embolism ». *European Journal of Haematology* 92, n° 2 (février 2014): 147-55. <https://doi.org/10.1111/ejh.12218>.
- (37) Wannamethee, S. Goya, Peter H. Whincup, Lucy Lennon, Olia Papacosta, et Gordon D. Lowe. « Associations between Fibrin D-Dimer, Markers of Inflammation, Incident Self-Reported Mobility Limitation, and All-Cause Mortality in Older Men ». *Journal of the American Geriatrics Society* 62, n° 12 (décembre 2014): 2357-62. <https://doi.org/10.1111/jgs.13133>.
- (38) Siemes, Claire, Paul Berendes, Frans van der Straaten, Ton Cleophas, et Mark-David Levin. « The Value of D-Dimer in Patients with Increased C-Reactive Protein Suspected of Pulmonary Embolism. » *Blood* 114, n° 22 (20 novembre 2009): 5056-5056. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.5056.5056>.
- (39) Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E, Horstman LL, Soriano AO, Zambrano JP, Ahn YS. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1467–71.
- (40) Prochaska, Jürgen H., Bernd Frank, Markus Nagler, Heidrun Lamparter, Gerhard Weißer, Andreas Schulz, Lisa Eggebrecht, et al. « Age-Related Diagnostic Value of D-Dimer Testing and the Role of Inflammation in Patients with Suspected Deep Vein Thrombosis ». *Scientific Reports* 7, n° 1 (04 2017): 4591. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04843-x>.

- (41) Gul, Chaman, Zahid Irfan Marwat, Mohammad Israr, Ruhila Hanif, et Muhammad Arshad. « C-Reactive Protein Level In Coronary Artery Disease And Its Correlation With Serum D-Dimer ». *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC* 28, n° 4 (décembre 2016): 725-29.
- (42) Olivier Hugli, Drahomir Aujesky « Diagnostic d'embolie pulmonaire : problématique résiduelle des D-dimères faussement positifs » <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-305/Diagnostic-d-embolie-pulmonaire-problematique-residuelle-des-D-dimeres-faussement-positifs>
- (43) Saeed, Kordo, Darius Cameron Wilson, Frank Bloos, Philipp Schuetz, Yuri van der Does, Olle Melander, Pierre Hausfater, et al. « The Early Identification of Disease Progression in Patients with Suspected Infection Presenting to the Emergency Department: A Multi-Centre Derivation and Validation Study ». *Critical Care (London, England)* 23, n° 1 (8 février 2019): 40. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2329-5>.
- (44) Kutz, Alexander, Pierre Hausfater, Devendra Amin, Adina Amin, Pauline Canavaggio, Gabrielle Sauvin, Maguy Bernard, et al. « The TRIAGE-ProADM Score for an Early Risk Stratification of Medical Patients in the Emergency Department - Development Based on a Multi-National, Prospective, Observational Study ». *PloS One* 11, n° 12 (2016): e0168076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168076>.
- (45) Gupta, Shallu, V. P. S. Shekhawat, et G. G. Kaushik. « D-Dimer, a Potential Marker for the Prediction of Severity of Acute Pancreatitis ». *Clinical Laboratory* 61, n° 9 (2015): 1187-95. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150102>.
- (46) Chen, Shuyang, Xuechan Huang, Yukai Huang, Wenkai Zhao, Shaoling Zheng, Qidang Huang, et Tianwang Li. « Role of Plasma Fibrinogen in Assessing Disease Activity of Patients with Gout ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 510 (12 août 2020): 483-87. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.012>.

- (47) Bu, Xiangmao, Jiahong Chen, Yanzhen Wan, et Lili Xu. « Diagnostic Value of D-Dimer Combined with WBC Count, Neutrophil Percentage and CRP in Differentiating Between Simple And ». *Clinical Laboratory* 62, n° 9 (1 septembre 2016): 1675-81. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160122>.
- (48) Ge, Yan L., Cong H. Liu, Nan Wang, Jing Xu, Xiao Y. Zhu, Chuan S. Su, Hui L. Li, et al. « Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients Is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival ». *Clinical Laboratory* 65, n° 1 (1 janvier 2019). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180720>.

Résumé

Contexte : Le nombre annuel de passages aux urgences a doublé depuis 20 ans (21 millions de passages en 2016 contre 10.1 millions en 1996) et pour faire face à cet afflux massif de patients, les pratiques médicales ont changé.

Le service des urgences adultes du CHU Charles Nicolle comptabilise à lui seul 100 000 passages par an, soit 270 passages par jour. Dans ce contexte, les praticiens urgentistes vont multiplier les examens paracliniques notamment devant des symptomatologies transversales ou aspécifiques.

Cette multiplication d'examens risque pourtant d'être délétère pour le raisonnement hypothético-déductif du clinicien et allonger le temps de passage pour chaque patient.

Nous nous sommes intéressés au dosage synchrone de 2 marqueurs biologiques, la CRP et les D-dimères, que nous retrouvons chez 3 % des patients admis aux urgences au cours de l'année 2017, et nous avons évalué une possible corrélation entre ces 2 biomarqueurs.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, aux Urgences adultes du CHU de Rouen, entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2017.

Notre critère de jugement repose sur la comparaison du couple de biomarqueurs CRP/D-dimères, que nous avons comparé selon une variable polytomique à 4 modalités : CRP+/D-dimères+, CRP-/D-dimères+, CRP+/D-dimères- et CRP-/D-dimères-.

Résultats : Nous n'avons ainsi pas retrouvé de corrélation entre CRP et D-dimères au sein de la population générale avec un coefficient de Pearson à 0,60. Il n'y a pas non plus de corrélation retrouvée en divisant la CRP en plusieurs sous-groupes (coefficient de Spearman faible)

Les analyses des biomarqueurs en 4 modalités montrent que les patients avec les 2 biomarqueurs négatifs étaient majoritairement plus jeunes, sans diagnostic et rentraient à domicile. Le diagnostic de MTEV était majoritairement retrouvé chez les patients ayant les 2 biomarqueurs positifs.

Conclusion : Notre étude renforce l'intérêt du dosage des D-dimères en fonction de la clinique et de la probabilité pré-test sans tenir compte du syndrome inflammatoire qui n'est finalement pas un facteur de confusion.

Mots-clés : D-dimères, CRP, urgences, biomarqueurs