

## Les D-dimères : un biomarqueur aux multiples facettes

### D-dimers: a multi-faceted biomarker

Aya Chakroun  
Hela Baccouche  
Mahjoub Sonia  
Neila Ben Romdhane

Service d'hématologie,  
Centre Hospitalier et Universitaire  
la Rabta, Tunis.Tunisie

Reçu le 12 septembre 2021  
accepté le 28 décembre 2021

Auteur correspondant :  
Dr Aya Chakroun,  
AHU en hématologie biologique

Adresse :  
Service d'hématologie.  
Centre Hospitalier et Universitaire  
la Rabta. Jabbari, 1007. Tunis.Tunisie

E-mail :  
aya.chakroun@fmt.utm.tn  
aya.chakroun@ymail.com

#### Résumé

Les D-Dimères sont les produits spécifiques de dégradation de la fibrine. Témoins de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse secondaire, les D-dimères sont augmentés dans de nombreux contextes cliniques physiologiques (grossesse, sujet âgé...) ou pathologiques (thrombose veineuse, sepsis, chirurgie...). Depuis plus de deux décades, plusieurs trousse de dosage des D-dimères se sont développées, déployant des principes de mesure aux performances analytiques variables. Toutefois un problème de standardisation de ce test persiste. L'intérêt des D-dimères dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et dans le diagnostic de la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) n'est plus à démontrer. De plus, son indication dans le cadre de l'estimation du risque de récurrence de la MTE se confirme, cependant, son rôle dans la décision de la poursuite d'un traitement au décours d'une thrombose veineuse profonde semble plus controversé. Néanmoins, le domaine d'application des D-dimères ne cesse de s'élargir aussi bien à visée diagnostique que pronostique dans le cadre de pathologies bénignes et malignes. Depuis Décembre 2019, marquant le début de l'ère de la pandémie de la COVID-19, les D-dimères ont suscité beaucoup d'intérêt et de nouvelles applications de ce biomarqueur semblent se confirmer. Nous proposons ici une mise au point sur les aspects analytiques et les principaux domaines d'application de ce biomarqueur.

**Mots clés:** *D-dimères, applications, diagnostic, pronostic, COVID-19.*

#### Abstract

D-dimers are specific fibrin degradation products. They witness the activation of coagulation and secondary fibrinolysis. D-dimers are increased in many physiological (pregnancy, elderly subjects, etc.) or pathological (venous thrombosis, sepsis, surgery, etc.) clinical settings. For more than two decades, several D-dimer assay kits have been developed with some disparity in terms of analytical performance. However, a problem of standardization of this test persists. The value of D-dimers in the exclusion diagnosis of venous thromboembolic disease (VTE) and in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) is well established. In addition, the use of D-dimers for estimating the risk of recurrence of deep vein thrombosis is confirmed; however, its role in the decision to continue anticoagulation seems more controversial. Nevertheless, the field of application of D-dimers continues to expand, both for diagnostic and prognostic purposes as well in benign and malignant disorders. Since December 2019, marking the onset of the COVID-19 pandemic era, D-dimers have generated a lot of interest and new applications of this biomarker are supported. We present, here, an update on the analytical aspects and the main *fields of application of this biomarker.*

**Keywords:** *D-dimers, applications, diagnosis, prognosis, COVID-19.*

**INTRODUCTION**

Les D-Dimères sont les produits spécifiques de dégradation de la fibrine. Ils sont augmentés dans toutes les situations pathologiques (thrombose, sepsis, néoplasie...) ou physiologique (grossesse, sujet âgé) où la coagulation et la fibrinolyse sont activées. Depuis plus d'une vingtaine d'années, plusieurs méthodes de dosage des D-dimères ont été développées à partir d'anticorps monoclonaux : certains font appel à un principe d'agglutination (les tests au latex) et d'autres reposent sur une réaction immuno-enzymatique (les tests ELISA). Le domaine d'application de ce biomarqueur ne cesse de s'élargir. En effet, à côté de l'intérêt établi dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et dans le diagnostic de la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), son indication dans le cadre de l'estimation du risque de récurrence de la MTEV tend à se confirmer, toutefois, son rôle dans la décision de la poursuite d'un traitement au décours d'une MTEV semble plus controversé (1). Plusieurs études ont exploré d'autres applications aux D-dimères aussi bien à visée diagnostique que pronostique, et ce, au cours de pathologies malignes et bénignes. Plus récemment, une place capitale des D-dimères a été suggérée dans la prise en charge des patients atteints de l'infection par le SARS-CoV-2.

Nous proposons de faire le point sur ce biomarqueur, ses différentes applications et ses limites.

**RAPPEL PHYSIOLOGIQUE**

Les D-dimères représentent un ensemble hétérogène de molécules de taille différentes ayant en commun deux

fragments D de deux monomères de fibrine contigus liés de façon covalente sous l'action du facteur stabilisateur de la fibrine FXIIIa. La présence des D-dimères signe l'activation conjointe de la coagulation et du processus fibrinolytique.

Lors de l'étape de la coagulation, la thrombine générée, transforme le fibrinogène en monomères de fibrine solubles en libérant des fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrines obtenus se polymérisent puis, sous l'action du FXIIIa, le caillot de fibrine insoluble se forme. La présence de ce caillot active le processus de fibrinolyse. Ainsi le plasminogène est transformé en plasmine. Cette enzyme protéolyse la fibrine et le fibrinogène en produits de dégradations de la fibrine et du fibrinogène totaux (PDF), dont les D-dimères qui constituent les produits spécifiques de la dégradation de la fibrine.

**MÉTHODES DE DOSAGE DES D-DIMÈRES**

Le principe général du dosage repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre les régions de liaison D-D. L'usage de ces anticorps monoclonaux offre une bonne spécificité du test étant donné que les épitopes D-D sont absents des PDF, du fibrinogène et des complexes solubles.

Plusieurs techniques de dosage basées sur des principes différents sont disponibles. Les résultats ainsi obtenus ne sont pas comparables d'une méthode à une autre et chaque dosage possède ses spécificités analytiques et ses limites de détection avec un cut-off variant selon la technique utilisée (2, 3).

Le tableau I résume les caractéristiques des tests D-dimères les plus utilisés.

**Tableau I: Caractéristiques des principales trousse commerciales de D-dimères (6, 7)**

Techniques	Exemples	Sensibilité	Spécificité	Temps de réalisation
ELISA Microplaque	ELISA Asserachrom® Ddi (stago)	élevée	faible	>2heures
ELISA et fluorescence (ELFA)	Vidas ® DD (Biomérieux) AxSym® D-D (Abbott) Stratus ®D-dimer (Dade-Behring)	élevée	faible	Jusqu'à 35 min
ELISA et chimiluminescence	Immulite (siemens)	élevée	faible	Jusqu'à 35 min
Immunofiltration et type Sandwich	NycoCard® (Nycomed)  Cardiac D-dimer® (Roche)	élevée- intermédiaire  élevée	Faible- intermédiaire  élevée	<10 min
Latex Semi-quantitative agglutination	Dimertest Latex (IL) Ddi latex®(Stago)	intermédiaire	intermédiaire	3 à 4 min
Latex Quantitative 2ème génération (immuno-turbidimétrie)	TinaQuant® (Roche) Liatest® (Stago) Automated Dimertest ® (Agen) Miniquant® D-dimer (Trinity)	élevée	intermédiaire	7à15 min
Agglutination sur sang total	SimpliRED® (Agen) Clearview Simply D-dimer® (Agen)	Élevée - intermédiaire	intermédiaire	<5 min

**La technique ELISA Classique ou Microplaque (Enzyme Linked Immunosorbent Assay )**

C'est la technique de référence (4). Il s'agit d'une méthode quantitative offrant une bonne sensibilité, cependant elle se pratique par série de 40 échantillons et demande un temps de réalisation prolongé (2- 4 h). Ceci ne convient pas aux situations d'urgence.

**La technique ELISA rapide ou ELFA (Enzyme Linked Immunofluorescent Assay)**

Il s'agit d'un test automatisé, rapide, adapté au contexte d'urgence et présentant une bonne sensibilité. Plusieurs études ont validé cette technique dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV (5). Elle est désormais considérée comme test de référence (6).

**Les tests ELISA membranaire (immunodiffusion/ immunofiltration),**

Il s'agit d'une technique peu répandue. Le principe du test repose sur l'utilisation d'une membrane filtrante sur laquelle sont fixés les anticorps monoclonaux anti- D-dimères. Selon une réaction de type sandwich, la présence de DD est signalée par un virage de couleur (rouge). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de D-dimères. Cette technique peut fournir un résultat semi-quantitatif (lecture visuelle) ou quantitatif (par reflectométrie sur Nycocard) (6).

**L'agglutination de microparticules de latex, première génération**

Le principe repose sur l'agglutination de microbilles de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti- D-dimères. Il s'agit d'une méthode semi-quantitative reposant sur une lecture visuelle de l'agglutination. D'exécution rapide et facile, cette technique se prête à l'utilisation dans le diagnostic de CIVD. Cependant, étant observateur-dépendante, sa sensibilité médiocre ne permet pas son usage dans le cadre du diagnostic d'exclusion de la MTE (6, 7).

**L'agglutination de microparticules de latex, deuxième génération**

Cette technique a l'avantage d'être automatisée (immunoturbidimétrie), fournissant, ainsi, un résultat quantitatif. C'est

une technique sensible, utilisée par plusieurs trousse ayant été validée dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV (6,7).

**L'hémagglutination sur sang total**

Ce test consiste en l'agglutination des hématies auto-logues en présence de taux élevés de D-dimères. La réaction est révélée par un conjugué couplé à deux anticorps l'un reconnaissant les hématies et l'autre de spécificité anti D-dimères. Cette technique est observateur-dépendant reposant sur la lecture visuelle de l'hémagglutination fournissant un résultat qualitatif avec une sensibilité intermédiaire. Cependant, elle a l'avantage d'être rapide et facilement réalisée au lit du malade (6). Ces différentes techniques souffrent d'un problème de standardisation principalement expliqué par :

- L'hétérogénéité des D-dimères
- La spécificité et/ou la réactivité non équivalente de l'anticorps utilisé aux épitopes.
- L'absence de calibrateur de référence (2, 3).
- L'appareillage utilisé
- Le type de résultats fournis (qualitatif ou quantitatif).

Ainsi, il est important de souligner la faible corrélation entre les techniques utilisant des méthodes analytiques différentes et l'impossibilité d'extrapoler directement les résultats d'une trousse à l'autre (2).

**CONSIDÉRATIONS PRÉ-ANALYTIQUES, EXPRESSION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS**

Les D-dimères sont réalisés à partir d'un prélèvement veineux sur tube citraté 0,109 M. Ils sont stables dans le plasma pendant 24 heures à température ambiante (2, 3, 6).

De nombreuses unités de mesure sont possibles: ng/ml, µg/l, DDU (Ddimer unit), FEU (fibrinogen equivalent unit) (FEU= DDUx2). La valeur seuil des D-dimères est fixée à 500 ng/ml FEU pour de nombreuses trousse.

Ce biomarqueur a une faible spécificité diagnostique : leur taux plasmatique augmente dans diverses situations cliniques où il existe une activation de la coagulation suivie de fibrinolyse secondaire. Le tableau II résume les situations physiologiques et pathologiques associées à l'augmentation du taux des D-dimères (4,6).

**Tableau II : Principales situations d'élévation des D-dimères (4, 6)**

Situations d'élévation physiologique des D-dimères	Age Grossesse Post-opératoire
Situations d'élévation pathologique des D-dimères	Maladie thromboembolique veineuse Ischémie du myocarde Dissection aortique Cancers Inflammation Infection CIVD Alitement AVC Traitement thrombolytique

### La grossesse et D-dimères

Au cours d'une grossesse normale il existe un état d'hypercoagulabilité. En effet, une augmentation graduelle des D-dimères est observée dès le deuxième trimestre à des taux supérieurs à 500 ng/ml. Ceci rend problématique l'interprétation des taux de D-dimères chez les femmes enceintes susceptibles, par ailleurs, de développer une MTEV ou une CIVD (8).

Néanmoins, il a été rapporté qu'environ 50 % des femmes enceintes ont des D-dimères inférieurs à la valeur seuil à 20 semaines d'aménorrhées (SA), 39 % avant 30 SA et 25 % avant 42 SA. (9, 10)

Il est important de mentionner également que les valeurs seuils, actuellement disponibles pour les tests D-dimères, ont été établis uniquement dans une population excluant les femmes enceintes. La détermination des valeurs de référence selon l'âge gestationnel pour chaque système de mesure disponible semble, ainsi, nécessaire. Dans ce sens, une tentative a été faite par Reger *et al.* Cependant, un seul test D-dimères a été utilisé sur un échantillon restreint de 83 patientes. Cette étude a rapporté qu'à 16 SA le taux médian des D-dimères restait en deçà de celui mesuré en dehors de la grossesse. Alors qu'une élévation de 113% du taux moyen des D-dimères a été observée entre 16 et 26 SA et qui pouvait atteindre 156% entre 26 et 36 SA (11).

En utilisant trois tests D-dimères : Hemosil D-Dimer HS 500<sup>®</sup>, Innovance D-Dimer<sup>®</sup> et Tina-quant<sup>®</sup> (Roche), Bergmann *et al.* ; ont essayé de déterminer des intervalles de références sur un effectif plus important de femmes enceintes à chaque trimestre. Les résultats obtenus avec Hemosil D-Dimer HS 500<sup>®</sup> et Innovance D-Dimer<sup>®</sup> étaient comparables à chaque point de mesure. En revanche, ceux obtenus avec Tina-quant<sup>®</sup> étaient plus abaissés d'environ 40%.

Le cut-off adopté pour les trois tests était celui de 500 ng/ml (FEU). Dans cette étude, les auteurs ont souligné le manque de spécificité des tests D-dimères et la difficulté d'exclure une TVP au cours de la grossesse (12).

### L'âge et D-dimères

L'incidence élevée de la MTEV chez le patient âgé a conduit à l'investigation de nouveaux seuils de positivité des D-dimères dans cette population (13). Douma *et al* ont défini et validé en interne un cut-off des D-dimères adapté à l'âge chez les patients de plus de 50 ans, calculé comme suit : l'âge (années) × 10. L'utilisation de cette formule a doublé la proportion de patients de plus de 70 ans chez qui une embolie pulmonaire pouvait être exclue (13). Plusieurs études ont étudié les performances de l'utilisation des valeurs seuils ajustées à l'âge dans la MTEV (14- 18). Ainsi, l'étude d'implémentation, ADJUST-PE a appliqué le seuil de D-dimères adaptés à l'âge chez 3346 patients avec une suspicion clinique d'embolie pulmonaire (EP).

Différents tests D-dimères ont été utilisés dans cette étude (la méthode ELISA ou des tests d'agglutination de 2<sup>ème</sup> génération). Chez les patients à faible probabilité clinique d'EP (n= 2898), l'utilisation du seuil des D-dimères adapté à l'âge chez les patients âgés de plus de 75 ans a permis d'exclure le diagnostic d'EP chez 29.7% des sujets contre 6.4% avec le seuil de 500 ng/ml, sans toutefois, augmenter du nombre de faux négatifs (18). Ainsi, le cut-off ajusté à l'âge contribue à l'amélioration de la spécificité de ce test chez les patients âgés présentant une faible probabilité clinique d'EP.

### LES INDICATIONS DES D-DIMÈRES

#### Intérêt du dosage des D-dimères dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thrombo-embolique

L'incidence de la MTEV aux Etats-Unis est d'environ 120 pour 100.000 personnes/an (19). En France, l'incidence annuelle est de 60 embolies pulmonaires pour 100 000 habitants (20). En Afrique, l'incidence de la MTEV semble augmenter au fil des années (21).

L'intégration du dosage des D-dimères en amont de la stratégie diagnostique peut contribuer à une meilleure approche diagnostique de la MTEV. Différents scores de probabilité clinique pré-test ont été élaborés. Le score de Wells et le score révisé de Genève ont été particulièrement étudiés dans la littérature internationale. Le tableau III présente les caractéristiques de ces scores (6, 22-24). L'évaluation clinique fondée sur la stratification du risque de chaque patient vise à identifier des patients à faible risque de MTEV chez lesquels on peut alléger la démarche diagnostique. Ainsi, des arbres décisionnels intégrant les scores de probabilité clinique et le dosage des D-dimères chez les patients suspects d'EP ont été proposés (25, 26). Toutefois, il est important de signaler qu'aucun test D-dimères ne permet d'exclure la MTEV en présence d'une forte probabilité clinique. Dans cette situation, les examens d'imagerie restent systématiques. Les techniques ELISA, hautement sensibles sont validées dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV avec probabilité clinique intermédiaire ou faible. Une méta-analyse de Brown *et al.*, a suggéré qu'il en est de même avec les tests latex immuno-turbidimétrique en l'occurrence Liatest<sup>®</sup> D-dimer (27). Les autres tests présentent en général une grande hétérogénéité, dépendante essentiellement du matériel de calibration mais aussi de la valeur seuil considérée (27- 29).

Par ailleurs, il est important de distinguer les patients hospitalisés des patients ambulatoires. En effet, les auteurs s'accordent sur la diminution de la spécificité des D-dimères au-delà de 3 jours d'hospitalisation avec des chiffres variant de 7% à 23% (30- 32). Ceci pourrait être inhérent à l'association de plusieurs facteurs pouvant influencer le taux de D-dimères: infection, pathologie inflammatoire, traumatisme, hématome, cancer, chi-

rurgie... pouvant conduire à la majoration de la prescription de ce test chez les patients hospitalisés voire à l'augmenter du recours à l'imagerie. En revanche, chez ces patients, la sensibilité des D-dimères reste élevée, permettant d'exclure le diagnostic de MTEV sur un test négatif (31, 32).

Par ailleurs, peu d'études (33, 34) ont signalé l'utilité du rapport D-dimère / fibrinogène pour prédire la thrombose veineuse profonde. Kucher et al ont constaté que le rapport D-dimère / taux de fibrinogène était hautement spécifique de la présence d'EP, et était deux fois plus performant pour porter ce diagnostic que lorsque les D-dimères étaient dosés seuls (33).

#### **Estimation du risque de récurrence de maladie thrombo-embolique**

L'évaluation du risque de récurrences thrombotiques dépend de nombreux paramètres aussi bien cliniques que biologiques.

Le recours aux D-dimères comme marqueur du risque de récurrence de la MTEV après l'arrêt du traitement a été suggéré. Ainsi, Palareti *et al.*, dans une étude prospective multicentrique incluant 608 patients, ont montré qu'après un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) idiopathique traité pendant 3 mois, le taux de récurrence de MTEV était plus élevé chez les patients ayant un taux de D-dimères élevé un mois après l'arrêt du traitement par les anti-vitamine K (AVK) (10,9 % par an *vs* 2 %), ce qui implique la reprise du traitement anticoagulant chez ces patients (35). La méta-analyse de Verhovsek *et al.*, corrobore ces données en trouvant un risque de récurrence post-MTEV idiopathique multiplié par 2,2 [IC 95 % : (1,75-2,94)] en cas de D-dimères élevés (36). L'évaluation du risque de récurrence thromboembolique paraît indépendante du moment du dosage, de l'âge du patient et du cut-off utilisé (37).

Par ailleurs, dans l'étude prospective multicentrique PROLONG II, Cosmi et al ont trouvé que les D-dimères étaient normaux dans 68% des patients un mois après arrêt de l'anticoagulation. Les patients chez qui une élévation des D-dimères a persisté jusqu'au troisième mois ont présenté un risque de récurrence plus élevé comparé à celui des patients avec des taux normaux (27% de patients/an *versus* 2,9% des patients/an ; P= 0,002) (38). Ces résultats ont également été retrouvés lorsque le seuil de D-dimères considéré était celui adapté à l'âge pour les patients de plus de 70 ans (1).

Deux scores prédictifs du risque de récurrence lors d'un premier épisode de TVP ont été particulièrement étudiés : le DASH score et le modèle de prédiction de Vienne.

Le DASH score a été élaboré par Tosetto *et al.*, sur la base d'une méta-analyse incluant 1,818 patients. Ce score repose sur la présence d'un taux de D-dimères élevé à un mois de l'arrêt des AVK, l'âge, le sexe et l'usage d'un traitement hormonal. L'anticoagulation,

dans cette étude, a été limitée à des antagonistes de la vitamine K, et son utilisation avec d'autres classes de médicaments n'a pas été établie (39).

Le modèle de prédiction de Vienne intègre le sexe, la localisation du 1<sup>er</sup> épisode thrombotique ainsi que le taux de D-dimères dans une mise à jour en 2014. Il démontre, désormais, l'utilité des mesures multiples des D-dimères dans le temps (40). Ce modèle, bien que validé en externe, présente un faible pouvoir de prédiction de la récurrence (41, 42).

En somme, les différentes études s'accordent sur le fait que des D-dimères normaux à distance de l'arrêt des anticoagulants ont une bonne valeur prédictive négative de survenue de récurrence. De plus, le dosage répété des D-dimères après l'arrêt des AVK, lors d'un premier épisode de MTEV idiopathique, pourrait identifier un sous-groupe de patients à faible risque de récurrence ne nécessitant pas d'anticoagulation prolongée (43).

#### **Intérêt des D-dimères dans le diagnostic de coagulation intra-vasculaire disséminée**

La CIVD est l'activation systémique, diffuse et non contrôlée de la coagulation. Plusieurs scores diagnostiques ont été proposés (44- 46). Sous l'égide de l'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH), un score a été établi à partir de tests simples (la numération plaquettaire, le taux de prothrombine, le dosage du fibrinogène et les D-dimères ou les complexes solubles) (46).

Une approche critique des critères diagnostiques de la CIVD a conclu que le score de l'ISTH modifié (excluant le dosage du fibrinogène) est plus largement utilisé et est considéré, désormais, le score de référence (47). En revanche, pour le diagnostic de CIVD au cours de la grossesse, il existe une variante du score de l'ISTH excluant d'emblée les D dimères du fait de leur élévation substantielle au-delà de la 20<sup>ème</sup> SA. Ce nouveau score intègre le taux de fibrinogène, l'allongement du temps de Quick et la numération des plaquettes permettant ainsi d'obtenir une meilleure sensibilité que celle du score de l'ISTH (88% versus 74%) (48).

En dehors de la grossesse, l'application du score de l'ISTH pour le diagnostic de CIVD, certes simple et pratique, se heurte à une limite majeure qui est la cotation des produits de dégradation de la fibrine selon des seuils semi-quantitatifs. Il n'en reste pas moins que, de par sa disponibilité dans nos laboratoires, le dosage des D-dimères reste le marqueur de la dégradation de la fibrine le plus utilisé.

#### **AUTRES APPLICATIONS DES D-DIMERES**

##### **Intérêt des D-dimères dans le diagnostic d'exclusion de la dissection aortique**

La dissection aortique correspond à une fissuration longitudinale de la paroi aortique à partir d'une déchirure

intimale siégeant à un niveau variable de l'aorte thoracique, créant un faux chenal d'extension variable. Les dissections de l'aorte thoracique sont rares. Elles constituent une urgence médico-chirurgicale dont la mortalité et la morbidité restent élevées probablement en raison d'une présentation clinique polymorphe et parfois déroutante (49- 50). Désormais, l'imagerie détient une place capitale dans la stratégie diagnostique avec deux examens : l'angio-TDM spiralée et l'échographie trans-œsophagienne.

L'intérêt diagnostique des D-dimères a été suggéré. Ainsi, dans une méta-analyse incluant 7 études (298 patients avec dissection et 436 témoins), la sensibilité et la valeur prédictive négative des D-dimères pour l'exclusion de la dissection aortique étaient élevées (respectivement, 97% et 96%) avec un rapport de vraisemblance négatif très bas de 0,06 (51). Par ailleurs, Suzuki *et al.*, ont suggéré que des valeurs > 1600 ng/ml avaient une forte valeur prédictive positive (52). À l'opposé, la méta-analyse de Shao *et al.*, a conclu aux performances diagnostiques limitées des D-dimères dans la dissection aortique (Sensibilité : 89%, Spécificité : 68%, RV+ : 2,71 et RV- : 0,07) (53).

Par contre, l'intérêt pronostique de ce biomarqueur semble se confirmer : ainsi, le taux de D-dimères est corrélé à l'extension anatomique de la dissection (52, 54). Le taux des D-dimères est plus élevé dans le type A de la classification de STANFORD, que dans le type B (55). Un taux  $\geq 5670$  ng/ml serait un facteur de risque indépendant de mortalité hospitalière au cours de la dissection aortique (56).

Compte tenu de ces données, il semble difficile de soutenir l'exclusion du diagnostic de dissection aortique sur le seul dosage des D-dimères, à fortiori devant l'effectif restreint de patients inclus dans ces études, l'hétérogénéité des designs, la disparité des tests D-dimères utilisés et celle de leurs seuils diagnostiques adoptés (49, 51, 57).

Dans ce contexte, à l'instar de ce qui est de pratique pour le diagnostic de l'EP, l'intégration du dosage des D-dimères dans plusieurs algorithmes diagnostiques a été proposée (49, 58). Toutefois, l'adoption de ces stratégies en pratique clinique nécessite une validation par de larges études.

#### **Intérêt des D-Dimères dans le diagnostic des thromboses veineuses cérébrales**

La présentation clinique des TVC est extrêmement variée et souvent déroutante (59). Plusieurs études ont suggéré l'intérêt du dosage des D dimères (60- 64). Il semblerait que la sensibilité des D-dimères soit élevée, avec un faible taux de faux négatifs excepté chez les patients ayant des symptômes évoluant depuis plus de 3 semaines (62). De plus, des D-dimères normaux ne permettent pas d'exclure le diagnostic de TVC, en particulier chez les patients qui présentent des céphalées isolées (63, 64).

Désormais, la place de ce biomarqueur dans la stratégie diagnostique des TVC reste à définir. Il est clair qu'une large validation soit un préalable à l'utilisation des D-dimères comme outil d'exclusion des TVC.

#### **Intérêt des D-dimères dans le cancer du pancréas**

Il est admis que les D-dimères sont élevés au cours des cancers. Certaines études ont montré que des D-dimères élevés étaient prédictifs de malignité chez des patients avec ou sans TVP (65-68). D'autres études ont rapporté des taux de D-dimères particulièrement élevés au cours du cancer du pancréas (67, 68). Ce biomarqueur a été, également, identifié comme facteur prédictif de mortalité avec un Hazard ratio: 1,4 ; IC95% :(1,2-1,6) ;  $p=0,001$  (67). Lors d'une étude évaluant les concentrations plasmatiques et portales des D-dimères chez 15 patients atteints d'un cancer du pancréas a montré que les concentrations portales des D-dimères étaient nettement plus élevées que celles plasmatiques (3279,37 *versus* 824,64 ;  $p=0,025$ ). Par ailleurs, l'étude a démontré une corrélation entre le taux élevé des D-dimères et le potentiel agressif de la tumeur. Les auteurs ont suggéré le dosage portal des D-dimères dans le dépistage du cancer du pancréas (68). Une étude incluant 64 patients présentant un cancer du pancréas, a mis en évidence une corrélation entre le taux plasmatique des D-dimères et la résecabilité de ce cancer. Ainsi, pour un cut-off de 570,6 ng /ml, les D-dimères ont montré une sensibilité élevée à 82,8% dans l'évaluation de la résecabilité de la tumeur (69). Ainsi, la place des D-dimères dans l'approche diagnostique et pronostique de ce cancer demeure mal définie et nécessite le recours à des études de grande envergure.

#### **Intérêt des D-dimères dans la fibrillation auriculaire**

Plusieurs études ont rapporté des taux élevés de D-dimères au cours de la fibrillation auriculaire (FA). L'élévation de ce biomarqueur a été également identifiée comme facteur de risque de complications thromboemboliques au cours de la FA (70, 71).

À l'opposé, un taux abaissé des D-dimères était suffisant pour exclure la présence d'un thrombus auriculaire et autoriserait, ainsi, la cardioversion (72).

Néanmoins, cette approche devrait être considérée avec beaucoup de réserve surtout en l'absence d'autres études approuvant cette conduite.

#### **Intérêt des D-dimères au cours de la COVID-19**

La COVID-19 est une maladie provoquée par le Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Elle s'est déclenchée en Décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine pour se transformer rapidement en une pandémie aux lourdes conséquences. L'intérêt aux D-dimères s'est porté sur la base que cette entité confère un état d'hypercoagulabilité et prothrombotique (73, 74). Plusieurs études ont montré l'association de l'élévation des D-dimères à la sévérité de la maladie, à la mortalité intra-hospitalière et

à la prédiction de la survenue d'événement thrombotique (73- 76). Une étude de Zhang *et al.*, a montré que le cut-off optimal des D-dimères à 2000 ng/ml était hautement performant dans la prédiction de la mortalité intra-hospitalière avec une sensibilité à 92,3% et une spécificité à 83,3% (76). Par ailleurs, l'exclusion de la TVP asymptomatique chez les patients COVID-19 a été suggérée à un taux de D-dimères de 1570 ng/ml permettant d'obtenir une sensibilité de 95,7%, une spécificité de 29,3% et une VPN 97.5% (77). En conséquence, il y a de nouvelles recommandations l'ISTH qui suggèrent de surveiller de près les taux de D-dimères chez les patients admis avec la COVID-19 à fin d'adapter l'intensité de l'anti-coagulation (78). Malgré l'apport des D-dimères chez les patients atteints de la COVID 19, plusieurs limites méthodologiques des études rapportées à ce sujet ont été relevées, pouvant ainsi être à l'origine d'une confusion voire d'une interprétation erronée des données existantes (79, 80): En effet, dans plusieurs publications, les trousse des D-dimères n'ont pas été mentionnées et plus de la moitié des études ne rapportaient pas le cut-off adopté des D-dimères. Par ailleurs, compte tenu de l'hétérogénéité des techniques de mesure adoptées et la disparité des unités utilisées dans l'expression des résultats (FEU ou DDU), il est probable que l'interprétation des données ait introduit quelques biais (80). De plus, plusieurs auteurs ont rapporté des taux très élevés de fibrinogène chez les patients COVID. Il est établi que les techniques basées sur des anticorps monoclonaux reconnaissant les épitopes D-dimères et ne reconnaissent pas le fibrinogène (81, 82). Cependant, la dégradation du fibrinogène et de la fibrine par des enzymes protéolytiques leucocytaires au cours

de l'inflammation pourrait conduire à des interférences potentielles avec le dosage des D-dimères. (29, 80, 83, 84). À côté des aspects analytiques, cette crise sanitaire a précipité l'accroissement considérable de la prescription d'un certain nombre de tests biologiques dont les D-dimères (85). Des difficultés d'approvisionnement au sein des laboratoires ont été rapportées motivant parfois le changement ou l'implémentation d'autres techniques de dosage des D-dimères selon la disponibilité des réactifs (86). Or, l'impossibilité d'extrapoler les résultats d'une trousse à une autre rend problématique le suivi de la cinétique des D-dimères chez un patient donné.

## CONCLUSION

Plus d'un quart de siècle a vu le domaine d'application des D-dimères s'élargir. L'intérêt de ce marqueur n'est plus à démontrer dans le cadre du diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique, dans le diagnostic de coagulation intra vasculaire disséminée et dans l'estimation du risque de récurrence de la MTEV. Les D-dimères ont connu un regain d'intérêt dans plusieurs pathologies. La dissection aortique, la thrombose veineuse cérébrale et la fibrillation auriculaire sont les plus documentées. Néanmoins de grandes études prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer leur bénéfice clinique potentiel. La pandémie de la COVID-19 a permis de souligner le besoin pressant de standardisation des mesures, à fortiori devant l'impossibilité d'extrapoler les résultats d'une trousse à une autre.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts concernant cet article.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, *et al.* D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124(2):196-203. doi: 10.1182/blood-2014-01-548065. Epub 2014 May 30. PMID: 24879813.
- 2- Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonisation of D-dimer assays. Fibrinogen Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1997;77(5):1031-1033. PMID: 9184423.
- 3- Reber G, de Moerloose P. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(6):619-624. doi: 10.1055/s-2000-13217. PMID: 11140798..
- 4- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;162(7):747-756. doi: 10.1001/archinte.162.7.747. PMID: 11926847.
- 5- de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A, Reber G. Performances of the VIDAS D-dimer new assay for the exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;85(1):185-6. PMID: 11204577.
- 6- Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1059-1071. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02981.x. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18419743.
- 7- Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, *et al.* D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589-602. doi: 10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00005. PMID: 15096330.
- 8- Giavarina D, Mezzana G, Dorizzi RM, Soffiati G. Reference interval of D-dimer in pregnant women. *ClinBiochem.* 2001;34(4):331-333. doi: 10.1016/s0009-

9120(01)00205-3. PMID: 11440735.

**9-** Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115(1):150-152. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03082.x. PMID: 11722426.

**10-** Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, *et al.* D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J ThrombHaemost.* 2005;3(2):268-271. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01108.x. PMID: 15670031.

**11-** Réger B, Péterfalvi A, Litter I, Póto L, Mózes R, Tóth O, *et al.* Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res.* 2013;131(4):e183-7. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.005. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23481480.

**12-** Bergmann F, Pingel N, Czwalinna A, Koch M. D-Dimer in normal pregnancy: determination of reference values for three commercially available assays. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(11):e257-9. doi: 10.1515/cclm-2014-0054. PMID: 24807168.

**13-** Douma RA, le Gal G, Söhne 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.* 2010; 340:c1475. doi: 10.1136/bmj.c1475. PMID: 20354012; PMCID: PMC2847688.

**14-** Schouten H J, Koek H L , Oudega R, Geersing G, Janssen K J M, van Delden J J M, *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.* 2012; 344:e2985. doi: 10.1136/bmj.e2985. PMID: 22674922; PMCID: PMC3368485.

**15-** Schouten H J, Geersing G J, Koek H L, Zuithoff N P A, Janssen K J M, Douma R A, *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.* 2013;346:f2492. doi: 10.1136/bmj.f2492. PMID: 23645857; PMCID: PMC3643284.

**16-** Verma N, Willeke P, Bicsán P, Lebiecz P, Pavenstädt H, Kümpers P. (Age-adjusted D-dimer cut-offs to diagnose thromboembolic events: validation in an emergency department). *Med Klin Intensivmed Not fmed.* 2014;109(2):121-128. German. doi: 10.1007/s00063-013-0265-8. Epub 2013 Jul 13. Erratum in: *Med Klin Intensivmed Not fmed.* 2014;109(5):363. PMID: 23846173.

**17-** 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. *Thromb Res.* 2014;133(3):380-3. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.045. Epub 2014 Jan

7. PMID: 24439678.

**18-** 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):1117-1124. doi: 10.1001/jama.2014.2135. Erratum in: *JAMA.* 2014;311(16):1694. PMID: 24643601.

**19-** Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585. PMID: 9521222.

**20-** Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):657-760. PMID: 10823257.

**21-** Dénakpo J, Zouménou E, Kérékou A, dossou F, hounton N, sambiéni O. Fréquence et facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez la femme en milieu hospitalier à Cotonou, Benin. *ashdin Publ Clin Mother Child health.* 2012; 9:5 p

**22-** Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, *et al.* Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350(9094):1795-1798. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08140-3. PMID: 9428249.

**23-** 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. *ThrombHaemost.* 2000;83(3):416-420. PMID: 10744147.

**24-** Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):92-97. doi: 10.1001/archinte.161.1.92. PMID: 11146703.

**25-** Dambrine S, Bordot A.S, Pattier K, Roy P M. Facteurs prédictifs et éléments diagnostiques de l'embolie pulmonaire aux urgences. *Réanimation* 2008;17:745-752.

**26-** Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, *et al.* Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1760-1768. doi: 10.1056/NEJMoa042905. PMID: 15858185.

**27-** Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem.* 2003;49(11):1846-1853. doi: 10.1373/clinchem.2003.022277. PMID: 14578316.

**28-** De Maat MP, Meijer P, Nieuwenhuizen W, Haverkate F, Kluft C. Performance of semiquantitative and quantitative D-dimer assays in the ECAT external quality assessment program. *Semin Thromb Hemost.*



- 2000;26(6):625-630. doi: 10.1055/s-2000-13218. PMID: 11140799.
- 29-** Dempfle CE, Zips S, Ergül H, Heene DL. Fibrin Assay Comparative Trial study group. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *ThrombHaemost.* 2001;85(4):671-678. PMID: 11341504.
- 30-** Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med.* 2003;114(4):276-282. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01520-6. PMID: 12681454.
- 31-** Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, Kwakkel-Van Erp HM, Tick LW, *et al.* A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2006;260(5):459-66. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01709.x. PMID: 17040252.
- 32-** Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, *et al.* An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(11):812-821. doi: 10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00007. PMID: 16754923.
- 33-** Kucher N, Kohler HP, Dornhöfer T, Wallmann D, Lämmle B. Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J ThrombHaemost.* 2003;1(4):708-713. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00145.x. PMID: 12871404.
- 34-** Wuillemin WA, Korte W, Waser G, Lämmle B. Usefulness of the D-dimer/fibrinogen ratio to predict deep venous thrombosis. *J ThrombHaemost.* 2005;3(2):385-387. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01121.x. PMID: 15670051.
- 35-** Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, *et al.* D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-1789. doi: 10.1056/NEJMoa054444. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2797. PMID: 17065639.
- 36-** Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, *et al.* Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):481-490, W94. doi: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008. PMID: 18838728.
- 37-** Douketis J, Tosetto 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. *Ann Intern Med.* 2010;153(8):523-531. doi: 10.7326/0003-4819-153-8-201010190-00009. PMID: 20956709.
- 38-** Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, *et al.* Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2010;115(3):481-488. doi: 10.1182/blood-2009-08-237354. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19965693.
- 39-** Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S *et al.* Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1019-1025. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x. PMID: 22489957.
- 40-** Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000467. doi: 10.1161/JAHA.113.000467. PMID: 24385451; PMCID: PMC3959721.
- 41-** Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, *et al.* Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J ThrombHaemost.* 2015;13(5):775-781. doi: 10.1111/jth.12871. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25660555.
- 42-** Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism—a practical approach. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:451-459. doi: 10.2147/VHRM.S83718. PMID: 26316770; PMCID: PMC4544622.
- 43-** Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Schulman S, Stevens SM, Shah V, *et al.* Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. *J ThrombHaemost.* 2019;17(7):1144-1152. doi: 10.1111/jth.14458. Epub 2019 May 20. PMID: 31033194.
- 44-** Bick RL, Baker WF. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thromb Res.* 1992;65(6):785-790. doi: 10.1016/0049-3848(92)90116-r. PMID: 1636167.
- 45-** Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol.* 1983;(49):265-275. doi: 10.1159/000408467. PMID: 6667250.
- 46-** Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *ThrombHaemost.* 2001;86(5):1327-1330. PMID: 11816725.
- 47-** N. Lerolle, D. Borgel, J.-L. Diehl .Approche critique

des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation* 2008;17: 348-354

**48-** Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, *et al.* DIC score in pregnant women—a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One*. 2014;9(4):e93240. doi: 10.1371/journal.pone.0093240. PMID: 24728139; PMCID: PMC3984105.

**49-** Fournier Y, Moix PA, Hugli O. Dissection aortique aiguë: utilité diagnostique des D-dimères (Acute aortic dissection: diagnostic usefulness of D-dimer). *Rev Med Suisse*. 2008;4(167):1759-1763. PMID: 18800754.

**50-** Parthenakis F, Koutalas E, Patrianakos A, Koukouvas M, Nyktari E, Vardas P. Diagnosing acute aortic syndromes: the role of specific biochemical markers. *Int J Cardiol*. 2010;145(1):3-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.04.022. Epub 2010 May 18. PMID: 20483494.

**51-** Shimony A, Filion KB, Mottillo S, Dourian T, Eisenberg MJ. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1227-1234. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.027. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296332.

**52-** Suzuki T, Distant A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, *et al.* Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*. 2009;119(20):2702-2707. doi: 10.1161/CIRCULA-TIONAHA.108.833004. Epub 2009 May 11. PMID: 19433758.

**53-** Shao N, Xia S, Wang J, Zhou X, Huang Z, Zhu W, *et al.* The role of D-dimers in the diagnosis of acute aortic dissection. *Mol Biol Rep*. 2014;41(10):6397-6403. doi: 10.1007/s11033-014-3520-z. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25038723.

**54-** Ohlmann P, Faure A, Morel O, Petit H, Kabbaj H, Meyer N, *et al.* Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1358-1364. doi: 10.1097/01.CCM.0000216686.72457.EC. PMID: 16557157.

**55-** Weber T, Rammer M, Auer J, Maurer E, Aspöck G, Eber B. Plasma concentrations of D-dimer predict mortality in acute type A aortic dissection. *Heart*. 2006;92(6):836-7. doi: 10.1136/hrt.2005.072959. PMID: 16698837; PMCID: PMC1860671.

**56-** Wen D, Du X, Dong JZ, Zhou XL, Ma CS. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection. *Heart*. 2013;99(16):1192-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304158. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23813850.

**57-** Hahne K, Lebedz P, Breuckmann F. Impact of d-Dimers on the Differential Diagnosis of Acute Chest Pain: Current Aspects Besides the Widely Known. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014; 8(Suppl 2):1-4. doi:

10.4137/CMC.S15948. PMID: 25392700; PMCID: PMC4216819.

**58-** Watanabe H, Horita N, Shibata Y, Minegishi S, Ota E, Kaneko T. Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Sci Rep*. 2016;6:26893. doi: 10.1038/srep26893. PMID: 27230962; PMCID: PMC4882530.

**59-** Bousser MG, Barnett HJM. Cerebral venous thrombosis. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone Inc.; 1997. p. 623–47.

**60-** Sidhom Y, Mansour M, Messelmani M, Derbali H, Fekih-Mrissa N, Zaouali J, *et al.* Cerebral venous thrombosis: clinical features, risk factors, and long-term outcome in a Tunisian cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1291-1295. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.025. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24462460.

**61-** Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(8):1084-10877. doi: 10.1136/jnnp.2004.056275. PMID: 16024884; PMCID: PMC1739763.

**62-** Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, *et al.* Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke*. 2004;35(12):2820-2825. doi: 10.1161/01.STR.0000147045.71923.18. Epub 2004 Oct 28. PMID: 15514174.

**63-** Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):162-70. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70029-7. PMID: 17239803.

**64-** Alons IM, Jellema K, Wermer MJ, Algra A. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurol*. 2015;15:118. doi: 10.1186/s12883-015-0389-y. PMID: 26215857; PMCID: PMC4517419.

**65-** Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica*. 2005;90(2):214-9. PMID: 15710574.

**66-** Han D, ó Hartaigh B, Lee JH, Cho IJ, Shim CY, Chang HJ, *et al.* Impact of D-Dimer for Prediction of Incident Occult Cancer in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153514. doi: 10.1371/journal.pone.0153514. PMID: 27073982; PMCID: PMC4830616.

**67-** Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, *et al.* High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica*. 2012;97(8):1158-64. doi: 10.3324/haematol.2011.054718. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22371182; PMCID: PMC3409812.

- 68-** Durczyński A, Szymański D, Nowicki M, Hogendorf P, Poznańska G, Strzelczyk J. Very high concentration of D-dimers in portal blood in patients with pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir.* 2012;84(10):521-5. doi: 10.2478/v10035-012-0087-z. PMID: 23324368.
- 69-** Durczynski A, Kumor A, Hogendorf P, Szymanski D, Grzelak P, Strzelczyk J. Preoperative high level of D-dimers predicts unresectability of pancreatic head cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):13167-71. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.13167. PMID: 25278712; PMCID: PMC4177497.
- 70-** Zorlu A, Akkaya E, Altay H, Bektasoglu G, Turkdogan KA, Sincer I, et al. The relationship between D-dimer level and the development of atrial fibrillation in patients with systolic heart failure. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(4):343-8. doi: 10.1007/s11239-011-0656-8. PMID: 22139027.
- 71-** Sadanaga T, Kohsaka S, Ogawa S. D-dimer levels in combination with clinical risk factors can effectively predict subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Cardiology.* 2010;117(1):31-6. doi: 10.1159/000319626. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20881392.
- 72-** Body R, Allie B. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Negative D-dimer may allow safe early cardioversion of atrial fibrillation. *Emerg Med J.* 2007;24(6):432-5. doi: 10.1136/emj.2007.049510. PMID: 17513547; PMCID: PMC2658288.
- 73-** Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res.* 2020;196:99-105. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.032. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32853982; PMCID: PMC7439969.
- 74-** Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg.* 2020;72(3):799-804. doi: 10.1016/j.jvs.2020.05.015. Epub 2020 May 14. PMID: 32417304; PMCID: PMC7224653.
- 75-** Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(10):e0239802. doi: 10.1371/journal.pone.0239802. PMID: 33002041; PMCID: PMC7529271.
- 76-** Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J ThrombHaemost.* 2020;18(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859. PMID: 32306492; PMCID: PMC7264730.
- 77-** Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macías M, Toledo-Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res.* 2020;192:23-26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018. Epub 2020 May 13. PMID: 32405101; PMCID: PMC7219400..
- 78-** Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32338827.
- 79-** Thachil J. All those D-dimers in COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2020;18(8):2075-2076. doi: 10.1111/jth.14939. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32470213; PMCID: PMC7283856.
- 80-** Thachil J, Longstaff C, Favaloro EJ, Lippi G, Urano T, Kim PY; SSC Subcommittee on Fibrinolysis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2408-2411. doi: 10.1111/jth.14956. PMID: 32881272; PMCID: PMC7307061.
- 81-** Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, Massingham DA, Fletcher WA, Masci PP, et al. An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res.* 1983; 31(6):767-778. doi: 10.1016/0049-3848(83)90108-1. PMID: 6359576.
- 82-** Mosesson MW. Terminology for macromolecular derivatives of crosslinked fibrin. On behalf of the Subcommittee on Fibrinogen of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995;73(4):725-726. PMID: 7495086.
- 83-** Francis CW, Marder VJ. Degradation of cross-linked fibrin by human leukocyte proteases. *J Lab Clin Med.* 1986;107(4):342-352. PMID: 3514776.
- 84-** Dempfle CE. D-dimer: standardization versus harmonization. *ThrombHaemost.* 2006;95(3):399-400. doi: 10.1160/TH06-01-0043. PMID: 16525565.
- 85-** Garrafa E, Brugnoli D, Barbaro M, Andreoli L, Focà E, Salvetti M, et al. Laboratory considerations amidst the coronavirus disease 2019 outbreak: the Spedali Civili in Brescia experience. *Bioanalysis.* 2020;12(17):1223-1230. doi: 10.4155/bio-2020-0109. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32573254; PMCID: PMC7315825
- 86-** Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240. PMID: 32191623