



Il a fallu plus de 30 ans aux D-Dimères pour atteindre le niveau de preuve clinique requis par le nouveau règlement.

Source : ©fotoblin - stock.adobe.com

DM DIV : comment bien démarrer la course aux preuves cliniques

Muriel Gonidec,
Anne-Laure Bailly
et Hamidou Samaké,
consultants du réseau
DM Experts

Après un premier volet (page 16 du numéro précédent) sur le changement de classification des DM DIV lié au nouveau règlement européen (UE) 2017/746, cet article évoque le renforcement des exigences en matière de preuve clinique en s'appuyant sur l'exemple du dosage D-dimères.

Fréquemment utilisés en complément de l'examen clinique, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM DIV) contribuent de façon significative aux décisions médicales. Toutefois, tous les DM DIV ne présentent pas le même niveau de preuve clinique. Avec la directive 98/79/CE, la validité scientifique de l'analyte et les performances analytiques du test suffisaient à faire entrer le dispositif au laboratoire. Mais le nouveau règlement européen va plus loin, en exigeant une évaluation des performances cliniques.

Nous allons illustrer ces notions avec un test cliniquement mature : le dosage des D-dimères, indiqué dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Le diagnostic de cette maladie, qui regroupe thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP), ne peut être posé uniquement sur examen clinique. Il implique des examens complémentaires d'imagerie lourds (et parfois invasifs) tels que l'angioscanner ou la scintigraphie. Ceci a poussé au développement de tests biologiques, parmi lesquels celui des D-dimères s'est imposé.

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine (stabilisée après action du facteur XIIIa) par la plasmine. Ils regroupent un ensemble

de molécules de taille variable comportant toutes un motif protéique commun : le motif D-D qui est absent du fibrinogène et de la fibrine soluble.

Plusieurs techniques de dosage ont été développées. Dans la pratique, pour un patient à probabilité "non-haute", un taux de D-dimères négatif (< 500 µg/l) exclut une suspicion d'EP.

Évaluer les performances cliniques

Reprenons maintenant, pour les D-dimères, les différents éléments de preuve clinique définis dans le nouveau règlement :

"Validité scientifique d'un analyte" (association d'un analyte à une affection clinique ou à un état physiologique) - La présence de D-dimères dans la circulation sanguine signifie à coup sûr qu'un caillot de fibrine stabilisé est en train de se dégrader, ce qui est un processus normal car les saignements sont arrêtés grâce aux caillots, qui finissent par se résorber. Dans certains cas, un caillot "pathologique" peut obstruer la circulation veineuse au niveau des membres inférieurs (thrombose). Il peut migrer dans la circulation et atteindre les poumons (embolie pulmonaire). Le lien est clair entre analyte et présence de caillot sanguin, et par là même, em-

bolie pulmonaire, celle-ci provenant d'un caillot généralement étendu.

"Performances analytiques" (capacité d'un dispositif de détecter ou mesurer correctement un analyte donné) - Les performances analytiques principales d'un test D-dimères sont la zone de mesure, la répétabilité (exprimée en écart-type rapporté à la moyenne d'une série de mesures sur le même échantillon) et la justesse (absence de biais par rapport à la méthode de référence). En particulier, le seuil de décision doit être le même que celui de la méthode de référence (500 µg/l).

"Performances cliniques" (capacité d'un dispositif de produire des résultats en corrélation avec une affection clinique donnée ou un processus ou état physiologique ou pathologique donné en fonction de la population cible et de l'utilisateur auquel le dispositif est destiné) - La performance clinique essentielle d'un test D-dimères, utilisé après un score clinique, est sa valeur prédictive négative (VPN), c'est à dire sa capacité à éliminer un diagnostic d'EP sans se tromper. Cette valeur doit être établie selon un protocole d'étude précis, qui dépend de la prévalence de la pathologie. L'état de l'art permet d'exclure sans se tromper la MTEV chez 99 % des patients se présentant aux urgences avec des symptômes évocateurs (douleurs dans les jambes ou la poitrine) et une probabilité clinique faible à intermédiaire (sujet jeune, pas d'antécédent...). Il est important de ne pas se tromper car le taux de mortalité des personnes chez qui une EP n'est pas détectée (donc non traitée) s'élève à 22 %.

Une maturité longue à acquérir

Les D-dimères ont été identifiés en 1975. Les premiers dosages simples remontent à 1983. Les premières études cliniques de positionnement du test remontent à 1996. Des études sortent encore en 2017. Il a donc fallu plus de 30 ans à cet analyte pour trouver une place démontrée dans la démarche diagnostique et atteindre le niveau de preuve clinique requis par le nouveau règlement.

De nombreux autres tests vont devoir rattraper leur retard pour décrocher leur marquage CE selon le nouveau règlement. On voit que 5 ans, c'est court dans l'histoire du diagnostic biologique.

Il n'existe pas de référentiel universellement reconnu pour évaluer les performances cliniques des DM DIV. En tout cas, il reste nécessaire de démontrer au préalable la validité scientifique de l'analyte et les performances analytiques du dispositif.

Pour bien structurer la génération des preuves cliniques, il faut se référer aux guides IMRDF Clinical Evidence for IVD medical devices :

- Key Definitions and Concepts (GHTF/SG5/N6:2012),
- Scientific Validity Determination and Performance Evaluation (GHTF/SG5/N7:2012),
- Clinical Performance Studies (GHTF/SG5/N8:2012).

Il est intéressant de noter que la démarche d'évaluation des performances des DM DIV présente des similarités avec l'évaluation clinique des DM de diagnostic. La méthodologie du MEDDEV 2.7/1 rev. 4, qui comporte de nombreuses remarques concernant les DM de diagnostic, peut donc aussi s'avérer utile pour préparer le nouveau marquage CE. *pr* www.dm-experts.fr



Source : DM Experts

Muriel Gonidec



Source : DM Experts

Anne-Laure BAILLY



Source : DM Experts

Hamidou Samaké