

Apport du dosage des monomères de fibrine en situations obstétricales aiguës

Fibrin monomers in acute obstetrical situations

Fanny Mingant¹

Hubert Galinat¹

Jacob Hannigsberg²

Simon Jaouen¹

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU, Brest

² Service de gynécologie-obstétrique, CHU, Brest

Résumé. Depuis 2013, nous utilisons le dosage des monomères de fibrine au laboratoire d'hématologie du CHU de Brest. Ce marqueur précoce de l'activation de la coagulation nous permet de détecter très tôt une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et de suivre son évolution grâce à l'utilisation du rapport monomères de fibrine/D-dimères. Le dosage des monomères de fibrine est utile dans plusieurs contextes cliniques et il est complémentaire de celui des D-dimères. Au travers de deux cas clinico-biologiques, nous allons montrer l'intérêt de ces paramètres dans deux situations obstétricales aiguës. Le premier cas clinique traite d'une hémorragie du post-partum compliquée d'une coagulation intravasculaire disséminée. Dans ce cas, les monomères de fibrine ont permis de détecter rapidement l'activation de la coagulation. Le deuxième cas clinique traite d'une prise en charge d'un placenta percreta compliqué d'une coagulation intravasculaire disséminée, pour lequel les monomères ont aidé à la prise en charge chirurgicale.

Mots clés : CIVD, monomères de fibrine, D-dimères, complications obstétricales, rapport FM/DDI

Abstract. Since 2013, we have been using the fibrin monomer assay in the hematology laboratory of the Brest university hospital. This early marker of coagulation activation allows us to early detect disseminated intravascular coagulation (DIC) and to monitor its evolution using a fibrin monomer/D-dimer ratio. The assay of fibrin monomers is key in several clinical settings. This assay is complementary to the D-dimers measurement. Through two clinico-biological situations, we will show the interest of these parameters in two acute obstetrical situations. The first case deals with a postpartum hemorrhage complicated by a disseminated intravascular coagulation. In this situation fibrin monomers were able to rapidly detect the coagulation activation. The second clinical case deals with the management of a placenta percreta complicated by a disseminated intravascular coagulation, for which situation fibrin monomers were an aid in the surgical procedure.

Key words: DIC, fibrin monomers, D-dimers, obstetrical complications, FM/DDI ratio

Article reçu le 27 janvier 2022,
Accepté le 22 mars 2022

Les monomères de fibrine (FM) apparaissent lors d'une activation de la coagulation, la thrombine clivant le fibrinogène en d'une part des FM et d'autre part, en fibrinopeptides A et B. Ces FM se réorganisent alors pour former un réseau de fibrine instable. En parallèle, la thrombine active le facteur XIII en facteur XIII activé ce qui permet de for-

mer des ponts peptidiques entre domaines pour stabiliser le réseau de fibrine. Lors de la fibrinolyse (dégradation du caillot), la plasmine coupe la fibrine à différents endroits, sauf au niveau des liaisons D-D, libérant des produits de dégradation spécifiques de la fibrine appelés D-dimères (DDI) (*figure 1*).

Correspondance : F. Mingant
<fanny.mingant@chu-brest.fr>

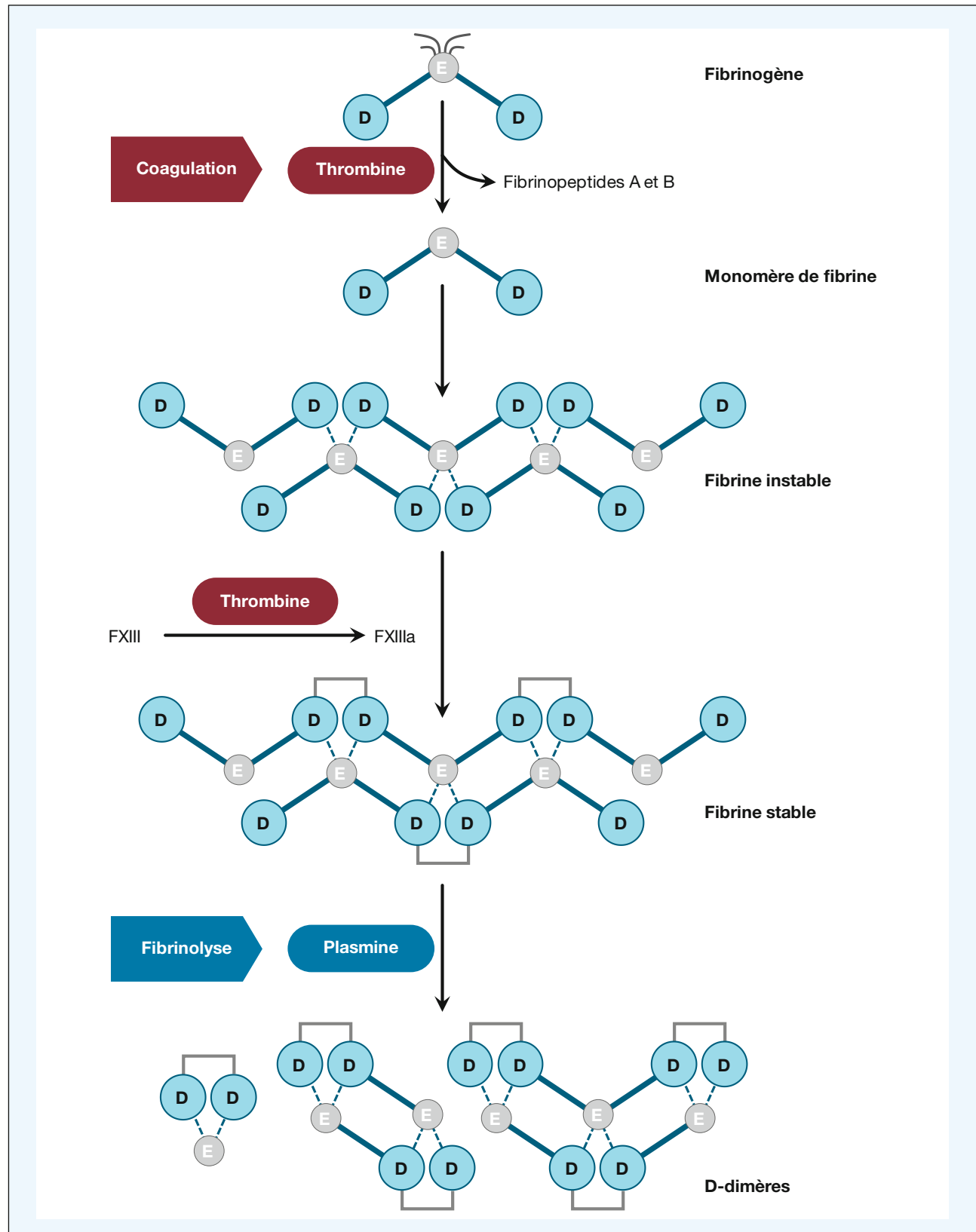


Figure 1. Fibrinofomation et fibrinolyse de la fibrine.

Le dosage spécifique des FM permet le diagnostic d'une activation anormale de la coagulation observée lors d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La CIVD est un syndrome acquis, secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation, rencontré dans de nombreuses situations cliniques. Elle peut engendrer la formation de thromboses généralisées (thrombi microvasculaires) pouvant être associées à des manifestations hémorragiques.

Le diagnostic biologique de la CIVD repose : i) sur des tests biologiques démontrant l'activation de la coagulation et la consommation des facteurs de coagulation, des inhibiteurs de la coagulation et des plaquettes ; ii) sur le calcul d'un score clinico-biologique relatif au résultat de chaque paramètre de coagulation mesuré. Plusieurs scores clinico-biologiques de CIVD ont été proposés par des sociétés savantes. Le score de la société internationale de thrombose et hémostase (ISTH), parmi les plus utilisés en Europe, inclut une numération plaquettaire, un dosage des marqueurs relatifs à la fibrine (FRM) : D-dimères (DDI), produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF) ou FM, une mesure du temps de Quick et du fibrinogène.

Pratique au Laboratoire d'hématologie du CHU de Brest

Au laboratoire d'hématologie, le dosage des FM et des DDI est utilisé quotidiennement depuis 2013. Nous avons mené en 2018, une étude rétrospective et longitudinale sur près de 300 patients avec les méthodes immunoturbidimétriques STA[®]-Liatest[®] FM et STA[®]-Liatest[®] D-Di Plus (Stago) qui a permis de montrer l'intérêt du rapport FM/DDI (les concentrations de FM et de DDI étant exprimées en $\mu\text{g/mL}$) dans le suivi de diverses situations cliniques (hémopathies, infections, traumatismes, chocs hémorragiques, cancer, complications obstétricales, anévrismes ou destruction d'organes). Nous avons déterminé une valeur pivot de 9 pour le rapport FM/DDI dans une population générale correspondant à l'ensemble de ces pathologies (étude non publiée). Dans le cas particulier de l'obstétrique, ce rapport pivot serait plutôt de l'ordre de 7 :

- en début de CIVD : le rapport FM/DDI est > 10 . La fibrinoformation est prépondérante par rapport à la fibrinolyse. Les FM sont des marqueurs d'activation de la coagulation dont l'élévation peut révéler un état pro-thrombotique ; leur apparition est plus précoce que celle des DDI, ces derniers reflétant la fibrinolyse, qui survient dans une étape ultérieure du processus ;

- en phase « stationnaire » de la CIVD : le rapport FM/DDI se situe entre 7 et 10. Il traduit un état stationnaire avec un équilibre entre fibrinoformation et fibrinolyse ;
- en cas d'évolution favorable (fin de CIVD) : le rapport FM/DDI diminue et devient < 7 . La fibrinolyse l'emporte sur la fibrinoformation et le taux de FM diminue rapidement, alors que le taux des DDI décroît plus lentement. L'utilisation en routine du rapport FM/DDI au CHU de Brest constitue une aide à l'évaluation des situations cliniques à risque de CIVD et pour le suivi des patients en CIVD.

Très peu d'études se sont intéressées à l'évolution des FM en obstétrique [1, 2]. Onishi *et al.* ont montré que les taux de FM restent inférieurs aux valeurs de référence physiologiques ($< 5 \mu\text{g/mL}$) tout au long de la grossesse normale [1]. Cependant, aucune étude n'a évalué l'apport des FM dans la grossesse pathologique ou au décours d'événements obstétricaux compliqués. De même, aucune étude n'a démontré l'intérêt dans ce même contexte du rapport FM/DDI dans le diagnostic, ni dans la gestion de la CIVD.

Deux cas cliniques obstétricaux vont nous permettre d'illustrer l'apport des FM dans le suivi de ces patientes et l'intérêt du rapport FM/DDI comme une aide à la gestion des complications obstétricales au CHU de Brest. Le premier cas illustre l'intérêt du dosage des FM comme une aide au diagnostic de la CIVD, alors que le deuxième cas est relatif à la confirmation d'une procédure opératoire efficace sur la normalisation de l'hémostase, grâce à la décroissance des FM.

Cas clinique 1. Hémorragie du post-partum et CIVD

Ce cas concerne une femme de 26 ans en travail spontané au terme de 41 semaines d'aménorrhée (SA) et 3 jours.

À l'admission (1 h du matin), le taux de FM était indétectable ($< 6 \mu\text{g/mL}$) et le taux de DDI était égal à $1,5 \mu\text{g/mL}$ (bilan réalisé de manière systématique).

Cinq heures plus tard (6 h du matin), la patiente accouche d'un petit garçon en bonne santé. Le bilan biologique indique un taux de FM à $91 \mu\text{g/mL}$ et un taux de DDI à $2,8 \mu\text{g/mL}$, soit un rapport FM/DDI de 32,5 (et donc très supérieur au seuil de 7) alertant sur un début de CIVD, selon les critères définis au CHU de Brest décrits ci-dessus. L'augmentation importante du taux de FM, alors que le taux des DDI n'a que légèrement évolué (taux équivalent à moins du double du taux à l'admission) témoigne de façon précoce d'une activation de la coagulation. Une délivrance artificielle avec révision utérine a été réalisée devant un non-décollement placentaire.

Biologie au quotidien

Suite à la révision utérine, on constate une atonie utérine traitée initialement par oxytocine puis, devant la persistance d'une atonie, un traitement par sulprostone est débuté. Une révision sous valve est réalisée ne retrouvant aucune déchirure de la filière vaginale.

Après 30 minutes (6 h 30 du matin), malgré 20 minutes de sulprostone (pertes sanguines estimées à 1,9 L) et devant la persistance d'un saignement léger, il est décidé d'une embolisation des artères utérines qui sera réalisée sans complication et permettra de traiter l'hémorragie. Le bilan biologique prélevé à 7h du matin montre des FM 192 µg/mL et des DDI à 8,1 µg/mL, témoignant d'une CIVD active et débutante (rapport FM/DDI > 24). L'activation de la coagulation n'est pas compensée par une fibrinolyse réactionnelle adéquate.

Le lendemain matin, l'état de la patiente est stabilisé ; les taux de FM se sont normalisés et les DDI sont revenus à leur niveau basal (rapport FM/DDI = 3), confirmant la fin de la CIVD et l'issue favorable pour la patiente.

Le point de vue du biologiste

L'utilisation du rapport FM/DDi permet d'améliorer le suivi de l'évolution clinique après l'intervention de la patiente par rapport à l'utilisation des scores ISTH FM ou DDi et du score DDI-FM.

L'évolution des marqueurs de coagulation au cours du temps est présentée dans le [tableau 1](#).

Le point de vue du clinicien

La patiente aura perdu au total 2 L de sang et elle aura reçu 6 culots globulaires, 4 poches de plasma frais congelé (PFC), 3 g de fibrinogène et 2 g d'acide tranexamique.

La patiente a fait une hémorragie du post-partum compliquée d'une CIVD, détectée précocement par l'augmentation rapide et franche des FM. Les DDI sont physiologiquement augmentés en fin de grossesse et, du fait de leur augmentation retardée, entraînent un retard dans la détection de la CIVD s'ils sont utilisés sans être associés aux FM.

Les FM auront été d'une aide majeure pour détecter la CIVD le plus tôt possible du fait de leur meilleure spécificité vis-à-vis de la détection d'un état d'activation de la coagulation et de leur apparition très précoce. Le suivi des deux marqueurs, FM et DDI, aura permis de suivre la patiente et d'objectiver que l'activation de la coagulation était bien jugulée et contrebalancée par une fibrinolyse réactionnelle adaptée (ce que montre la diminution rapide des taux de FM et celle plus lente des taux de DDI).

La cinétique précoce d'apparition des FM par rapport aux DDI permet de détecter rapidement l'apparition d'une CIVD (complicant ici une hémorragie du post-partum). Ce type de cinétique est également observé dans d'autres situations de type de traumatisme (par exemple, accident de la voie publique), septicémie...

En conclusion, ce cas illustre l'importance du rapport FM/DDI et du score ISTH FM dans le diagnostic précoce de CIVD, le rapport FM/DDI renseignant sur une fibrinofomation prédominante par rapport à la fibrinolyse et l'augmentation du score ISTH FM (sans dépasser le seuil de 5) traduisant une CIVD biologique compensée.

Le manque de sensibilité du score ISTH DDI pour la détection précoce de l'activation de la coagulation, et donc d'une CIVD débutante, qui reste stable à l'admission de la patiente et au début de CIVD peut être expliqué par une augmentation retardée des DDI par rapport au FM en début de CIVD [4]. Le score ISTH calculé en utilisant les

Tableau 1. Évolution des marqueurs de coagulation au cours du temps.

	Admission (1 h du matin)	H+5 (6 h du matin)	H+6 (7 h du matin)	H+8 (9 h du matin)	H+14 (15h)	Lendemain (6 h du matin)
Hémoglobine (g/dL)	11,3	10,3	7,8	11,7	11,6	11,2
Plaquettes G/L	189	157	126	113	117	119
TP %	95	87	65	80	80	88
TCA rapport	0,98	0,89	1,09	1,04	1,1	1,16
Fibrinogène g/L	4,47	3,76	2,55	3,87	4,08	Non dosé
FM µg/mL	< 6	91	192	> 200	165	< 6
DDI µg/mL	1,5	2,8	8,1	11,1	8,6	1,6
Rapport FM/DDI	3	33	24	18	19	3
Score ISTH DDi*	2	2	4	3	3	2
Score ISTH FM**	0	3	4	3	3	0
Score DDI-FM***	0	- 88	- 184	- 189	- 156	0

*Seuils DDI pour l'attribution des points : ≤ 0,5 µg/mL (0 point) ; ≤ 4 µg/mL (2 points) ; > 4 µg/mL (3 points). Score en faveur d'une CIVD si ≥ 5

**Seuils FM pour l'attribution des points : ≤ 5 µg/mL (0 point) ; ≤ 10 µg/mL (2 points) ; > 10 µg/mL (3 points) [3]. Score en faveur d'une CIVD si ≥ 5

***Selon Gris *et al.* [6] Score en faveur d'une CIVD si DDI-FM < - 30

Les cases grisées correspondent à des scores en faveur d'une CIVD décompensée.

FM à la place des DDI permet au contraire d'apprécier de manière plus précoce et plus juste l'évolution de la patiente.

Cas clinique 2. Suivi postopératoire de placenta percreta

Ce cas concerne une femme de 37 ans transférée à 34 SA au CHU de Brest pour la prise en charge d'une troisième grossesse à terme compliquée d'un placenta percreta.

Une césarienne est pratiquée à 35 SA et 4 jours avec confirmation en per-opératoire du caractère percreta du placenta et il est décidé de laisser le placenta en place compte-tenu de l'infiltration des tissus avoisinants, notamment les tissus vésicaux. Les suites opératoires se sont déroulées sans particularité, la patiente est suivie de façon hebdomadaire et ne présente pas de complication.

Quelques semaines plus tard, la patiente consulte pour une hématurie macroscopique. L'échographie montre un utérus augmenté de volume, un placenta lacunaire avec une vascularisation persistante, importante et inhabituelle. Dans les heures qui suivent, après avis collégial, il est décidé devant ce tableau atypique de CIVD *a priori* non-infectieuse, sans métrorragies, de procéder à une embolisation des artères utérines. Cependant, le lendemain, devant la persistance des troubles de la coagulation associés à une thrombopénie à moins de 24 heures de l'embolisation et après avis collégial, il est décidé de procéder à une laparotomie exploratrice afin de procéder à l'ablation des tissus infiltrés par le placenta en présence des chirurgiens gynécologiques, urologiques et vasculaires. Au décours de cette intervention, plusieurs dosages de FM et de DDI ont été réalisés.

Le point de vue du biologiste

Le bilan biologique à l'admission montre une hémoglobine à 13 g/dL, des plaquettes à 116 G/L, un TP de 36 %, un fibrinogène non détectable (< 0,6 g/L), des DDI > 20 µg/mL, des FM > 150 µg/mL. La patiente a alors reçu plusieurs poches de PFC et du fibrinogène.

Au début de la chirurgie, le taux de FM était > 150 µg/mL avec un taux DDI > 20 µg/mL.

À 24 heures de la chirurgie, le taux de FM a commencé à chuter (102 µg/mL) avec persistance d'un taux DDI à > 20 µg/mL. À 36 heures de la chirurgie, les FM ont chuté à 9 µg/mL ceux de DDI à 12 µg/mL, ce profil permettant de rassurer sur l'efficacité de la chirurgie et l'élimination complète du tissu placentaire activant la coagulation.

La cinétique des marqueurs de coagulation après la chirurgie est représentée dans la [figure 2](#).

Le point de vue du clinicien

Une hypofibrinogénémie < 1 g/L est fréquemment observée dans les complications obstétricales hémorragiques associées à une coagulopathie de consommation [5]. La correction de cette hypofibrinogénémie est vitale dans ce contexte clinique. Dans le cas présent, l'administration de fibrinogène avant le geste opératoire n'aura pas permis de réguler la coagulopathie.

Les DDI présentent un intérêt limité pour vérifier précocement l'efficacité de la chirurgie, en raison de leur décroissance lente liée à la persistance de caillots avec fibrinolyse persistante, à leur demi-vie plus longue et à leur augmentation dans ce contexte inflammatoire. Wada et al. [4] ont précédemment rapporté que le taux de DDI restait élevé pendant 7 jours après un événement thrombotique aigu, reflétant la fibrinolyse secondaire.

À défaut d'autres paramètres cliniques ou biologiques informatifs, le dosage des FM a permis de conforter le chirurgien dans son geste opératoire et de confirmer le diagnostic d'ablation totale du tissu placentaire pour plusieurs raisons : i) le taux de FM diminue dès l'arrêt de l'activation de la coagulation (probablement liée à l'ablation du tissu placentaire) tandis que le taux de DDI reste élevé ; ii) ce paramètre étant un marqueur intravasculaire dont le taux n'est pas corrélé à l'inflammation [5], il est de ce fait plus spécifique de l'activation de la coagulation ; iii) la demi-vie des FM plus courte que celle des DDI (2 à 3 heures pour les FM [7] *versus* 15 heures pour les DDI [8]).

Ainsi, dans ce contexte clinique, les FM auront permis de renseigner plus rapidement, plus spécifiquement et avec confiance que la cause de la CIVD était jugulée en comparaison à l'utilisation des DDI.

Discussion-Conclusion

Ces deux cas cliniques illustrent l'intérêt du suivi des taux de FM et de leur interprétation combinée à celle des DDI dans des contextes obstétricaux complexes.

Les FM sont des marqueurs « dynamiques » qui permettent, grâce au rapport FM/DDI de suivre l'état de coagulabilité des patientes et le processus pathologique de la CIVD : croissance du caillot, état stationnaire ou destruction du caillot. La détermination quantitative et le suivi longitudinal concomitant de ces deux paramètres (FM et DDI) permettent un véritable suivi de l'activation de la coagulation.

Gris *et al.* ont confirmé l'intérêt des mesures simultanées de DDI et FM dans l'évaluation du pronostic vital des patients en choc septique, grâce au calcul de la différence absolue entre les taux DDI et FM [DDI-FM] [6]. Un taux [DDI-FM] bas (< - 30 µg/mL) était observé chez les patients ayant un score ISTH DDI élevé, traduisant un

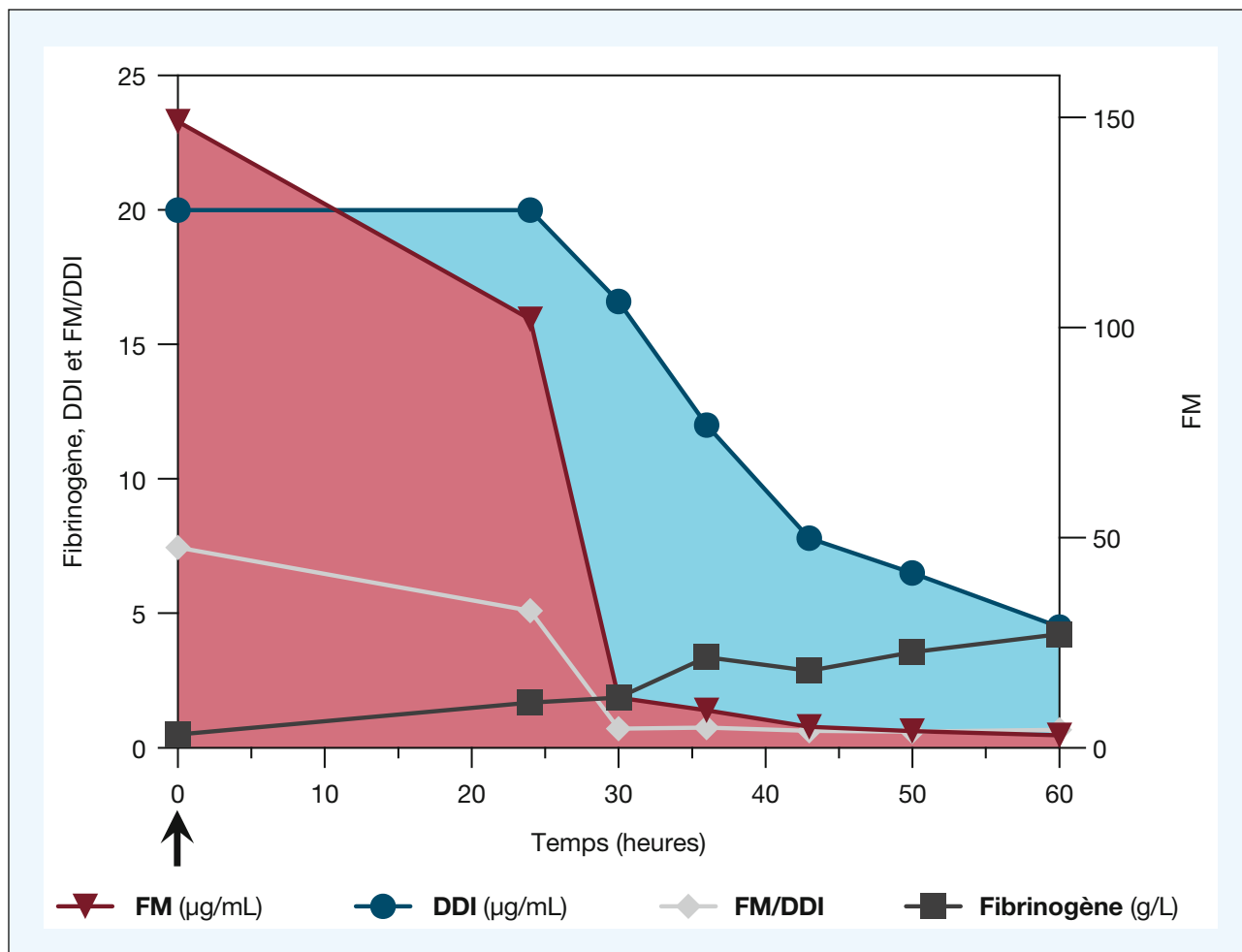


Figure 2. Cinétique des marqueurs de coagulation après la chirurgie (la flèche indique le moment de l'intervention chirurgicale).

état septique avancé. La prédominance des taux élevés de FM par rapport à taux de DDI bas serait associée à un mauvais pronostic vital des patients en réanimation. Dans le premier cas clinique, le calcul de la différence entre les taux de ces deux paramètres [DDI-FM] [6] a été réalisé *a posteriori*. Dans ce contexte d'hémorragie du post-partum compliquée de CIVD, le score DDI-FM et le rapport FM/DDI apportent la même information quant à la présence d'une CIVD. Néanmoins, si l'on souhaite apprécier la dynamique de croissance et/ou destruction du caillot, le rapport FM/DDI est plus informatif et indépendant des valeurs intrinsèques des D-dimères et des monomères de fibrine, ce qui n'est pas le cas avec le score DDI-FM.

En obstétrique devant deux tableaux cliniques compliqués, nous avons montré ici que l'utilisation du rapport FM/DDI est plus sensible que les scores ISTH DDI ou FM pour détecter une hypercoagulabilité en début de CIVD.

Même si le score ISTH FM a été décrit comme permettant le diagnostic d'une CIVD [9], le rapport FM/DDI offre un diagnostic plus fiable et sans équivoque d'une activation de la coagulation.

Ce rapport est donc d'une aide précieuse pour le clinicien et permet d'améliorer la prise en charge des patients, notamment pour l'administration de produits sanguins.

Si le dosage des FM est d'un apport majeur dans le suivi et la gestion de la CIVD, son interprétation est contextuelle. Il est souvent nécessaire de réaliser un suivi sur plusieurs mesures consécutives ; l'interprétation doit être adaptée au contexte clinique. Un dosage des FM isolé peut, à l'inverse, être plus difficile à interpréter.

Ainsi, la détermination des FM permet de détecter précocement les CIVD et de les suivre avec plus de pertinence qu'une mesure de DDI isolée. L'utilisation combinée de ces deux marqueurs est désormais incontournable dans notre pratique au Laboratoire d'hématologie du CHU de Brest.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Onishi H, Kaniyu K, Iwashita M, Tanaka A, Watanabe T. Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2007 ; 44 : 449-54.
2. Park KJ, Kwon EH, Kim HJ, Kim SH. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J Lab Med* 2011 ; 31 : 143-7.
3. Lissalde-Lavigne G, Combescure C, Muller L, Bengler C, Raillard A, Lefrant JY, *et al.* Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 645-53.
4. Wada H, Sakuragawa N. Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2008 ; 34 : 33-8.
5. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obst Anesth* 2010 ; 19 : 218-34.
6. Gris JC, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Faillie JL, Lissalde-Lavigne G, Lefrant JY. Fibrin-related markers in patients with septic shock: individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost* 2011 ; 106 : 6.
7. Shainoff JR, DiBello PM. The circulatory half-lives of alpha-profi-brin and alpha-fibrin monomer, and comparisons with other fibrin(ogen) derivatives. *Thromb Haemost* 2003 ; 89 : 48-52.
8. Ruhl H, Berens C, Winterhagen A, Müller J, Oldenburg J, Pötzsch B. Label-Free Kinetic Studies of Hemostasis-Related Biomarkers Including D-Dimer Using Autologous Serum Transfusion. *PLOS One* 2015 ; December 14.
9. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the scientific and standardization committee on disseminated intravascular coagulation of the ISTH: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 604-6.