

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2021

N° 93

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Elodie BUFFARD-GUIONET née le 13 novembre 1994
à Parthenay (79)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 OCTOBRE 2021

Le dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène) a-t-il encore une place dans le laboratoire d'hémostase ?

JURY

Président du Jury : Mme le Professeur Claire POUPLARD

Membres du Jury : Mr le Professeur Yves GRUEL

Mme le Docteur Eve-Anne GUERY

Mme le Docteur Martine FERRANDIÈRE

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Jeudi 21 Octobre 2021

L' tudiant

Mme BUFFARD-GUIONET Elodie

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil



REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Claire Pouplard, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse qui correspondait à mon profil, pour votre encadrement tout au long de ce travail, pour vos conseils et votre réactivité. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec vous sur mon mémoire de DES.

A Monsieur le Professeur Yves Gruel, de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici toute ma considération et mon respect.

A Madame le Docteur Eve-Anne Guéry, d'avoir immédiatement accepté de participer à ce jury. Merci pour la disponibilité et les connaissances transmises au cours de mon stage en hématologie.

A Madame le Docteur Martine Ferrandière, de me faire l'honneur de siéger à ce jury et de l'intérêt que vous porterez à ce travail.

A l'ensemble des équipes des laboratoires d'Hématologie de Bretonneau et Trousseau, de Bactériologie à Trousseau, de Parasitologie et de Médecine Nucléaire In Vitro pour l'encadrement et la formation que j'ai pu recevoir et les bons moments passés lors de ces trois premières années d'internat. Un grand merci également aux techniciens et aux biologistes du laboratoire du CH de Blois pour le plaisir que j'ai eu de travailler en votre compagnie et je souhaiterais remercier plus particulièrement le Docteur Jean-François Calvez pour son aide dans mes recherches bibliographiques.

A Nicolas pour ta disponibilité, tes conseils et toutes tes histoires qui nous ont bien fait rire pendant ces six mois d'hématologie et de préparation de thèse.

A mes co-internes : Pierre, Antoine, Emeline, Hadjer, Romane, Elise, Pauline et Sylvain pour les stages passés ensemble. Dans les moments difficiles comme dans les moments de fou-rires, on pouvait compter les uns sur les autres et tout devenait plus agréable. A Wayne, Lisa, Coralie, Brice, Camille, Joevin, Romane, Hugo, Gauvin, Olivier, Thomas, Justine, Natacha, nous n'avons pas partagé de semestres ensemble mais je suis heureuse de vous avoir rencontré pendant cet internat.

A Pierre, Emeline et Victoria, nous avons commencé cette folle aventure ensemble, nous avons grandi personnellement et professionnellement pendant cet internat. Merci pour votre joie de vivre, vos fou-rires et votre soutien. J'espère que nous continuerons d'évoluer ensemble encore longtemps.

A mes amis de fac qui sont devenus des amis pour la vie : Alexia, Marjolaine, Emilie, Hélène, Leïla, Clémence, Julie, je suis tellement ravie d'avoir croisé votre chemin et d'avoir passé ces années d'études inoubliables avec vous. Manu, Charly et Simon, je me demande parfois comment nous avons fait pour tenir le coup pendant ces deux années de préparation du concours, je pense que je n'aurais pas eu la force de le repasser sans vous.

A Johanna, ma meilleure amie, nous nous connaissons depuis vingt ans maintenant. Nous avons vécu énormément de merveilleux moments ensemble que j'en oublie presque certains. Nous nous sommes lancées dans ce cursus de pharmacie ensemble puis nos chemins se sont séparés mais malgré la distance, tout reste toujours « comme avant ». Nous avons continué à nous soutenir mutuellement et finalement, peu importe le temps que cela a pris, nous avons toutes les deux obtenu ce que nous voulions et j'en suis si heureuse.

A mes beaux-parents pour leur gentillesse et leur bienveillance. Un grand merci à Sylvie pour avoir relu ma thèse en un temps record.

A ma famille, votre soutien indéfectible me touche profondément.

A ma petite sœur adorée, Anaïs, merci pour tes petits moments de folie qui me font toujours rire, pour ton soutien, notre complicité. Je te vois t'épanouir et cela me rend fière.

A mes parents, certainement les personnes les plus difficiles à remercier car je ne sais même pas par où commencer. Je ne serais jamais arrivée là où j'en suis maintenant sans votre amour et votre soutien. Vous avez tout mis en œuvre pour que mes années d'études se passent dans les meilleures conditions possibles. Je vous en suis à jamais reconnaissante.

A Paul, pour ton soutien depuis le premier jour, pour ta patience (et avec moi je sais qu'il en faut), pour tes encouragements dans tout ce que j'entreprends. Tu me prouves au quotidien que je peux compter sur toi et j'ai hâte de partager une éternité de nouvelles étapes à tes côtés.

RÉSUMÉ

La fibrinolyse est le processus permettant de solubiliser le caillot de fibrine stable formé suite à la coagulation. La plasmine, acteur majeur de la fibrinolyse, agit sur le fibrinogène et la fibrine conduisant à la formation de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF).

Ces PDF sont dosés au laboratoire d'hématologie du CHU de Tours dans le cadre de la suspicion ou du suivi d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), de complications obstétricales (hémorragie du post-partum, pré-éclampsie, embolie amniotique) ou encore en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients cirrhotiques.

D'autres marqueurs reflétant les processus de coagulation et/ou de fibrinolyse existent et peuvent être dosés. C'est le cas des D-Dimères, reflet de l'action de la plasmine sur la fibrine, et des monomères de fibrine (FM) et complexes solubles, reflet de l'action de la thrombine sur le fibrinogène et d'une amorce de la coagulation.

La revue de la littérature comparant les différents marqueurs en fonction du contexte clinique a permis de montrer que les PDF sont performants dans le diagnostic de CIVD décompensée. Cependant, le dosage des monomères de fibrine (FM) montre de nombreux autres avantages comme le diagnostic précoce de CIVD compensée et l'augmentation pronostic du score de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). De plus, en cas de grossesse, leur concentration n'augmente pas physiologiquement mais augmente spécifiquement lors de l'activation de la coagulation et en cas de thrombose, contrairement aux PDF et aux D-Dimères. Les FM pourraient même être utilisés comme marqueur d'exclusion des thromboses chez la femme enceinte. Malgré des performances similaires des trois marqueurs en cas de pathologies hépatiques chroniques, les FM présentent l'intérêt de pouvoir diagnostiquer un processus de CIVD surajouté chez les patients cirrhotiques.

Mots clés : fibrinolyse, coagulation intravasculaire disséminée, produits de dégradation de la fibrine, D-dimères, monomères de fibrine.

ABSTRACT

Fibrinolysis is the process of solubilizing the stable fibrin clot formed after coagulation. Plasmin, a major player in fibrinolysis, acts on fibrinogen and fibrin, leading to the formation of fibrinogen and fibrin degradation products (FDP).

These FDPs are monitored in the haematology laboratory of the Tours University Hospital in the context of suspected or documented disseminated intravascular coagulation (DIC), obstetrical complications (post-partum haemorrhage, pre-eclampsia, amniotic embolism) or in the case of severe liver failure and in cirrhotic patients.

Other markers reflecting the processes of coagulation and/or fibrinolysis exist and can be measured, such as D-dimers, which reflect the action of plasmin on fibrin, and fibrin monomers (FM) and soluble complexes, which reflect the action of thrombin on fibrinogen and the initiation of coagulation.

A review of the literature comparing the different markers according to the clinical context has shown that FDPs are effective in the diagnosis of decompensated DIC. However, the measurement of fibrin monomers (FM) has many other advantages such as early diagnosis of compensated DIC and increased prognosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) score. Moreover, during pregnancy, their concentration does not increase physiologically but specifically during coagulation activation and thrombosis, unlike FDPs and D-dimers. FMs could even be used as an exclusion marker for thrombosis in pregnant women. Despite the similar performance of the three markers in chronic liver disease, FMs have the advantage that they can diagnose an additional DIC process in cirrhotic patients.

Key words : fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation, fibrin degradation products, D-dimers, fibrin monomers.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	5
RÉSUMÉ.....	7
ABSTRACT.....	8
TABLE DES MATIÈRES.....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	14
INTRODUCTION	15
<i>Partie 1 : Rappels sur la physiologie de l'hémostase</i>	16
A. L'hémostase primaire	17
B. La coagulation.....	17
1. Les acteurs de la coagulation.....	17
a. Le facteur tissulaire	17
b. Les facteurs de la coagulation	18
c. Les inhibiteurs de la coagulation.....	20
2. Le déroulement de la coagulation	21
3. La fibrinoformation	21
a. Le fibrinogène.....	21
b. Déroulement de la fibrinoformation.....	22
C. La fibrinolyse.....	24
1. Les acteurs de la fibrinolyse.....	24
a. Le plasminogène et la plasmine	24
b. Les activateurs du plasminogène	25
1) L'activateur tissulaire du plasminogène.....	25
2) L'urokinase.....	25
c. Les inhibiteurs de la fibrinolyse.....	26
1) L'alpha2-antiplasmine	26
2) Les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène.....	26
3) L'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine	27
d. Déroulement de la fibrinolyse.....	28
1) Action de la plasmine sur le fibrinogène	29
2) Action de la plasmine sur la fibrine insoluble.....	29
<i>Partie 2 : Les pathologies ou conditions associées à des anomalies de la fibrinolyse</i>	31
A. Les pathologies d'origine congénitale	32
1. Le déficit en alpha2-antiplasmine.....	32
2. Le déficit en PAI-1	33
3. Le syndrome de Québec ou <i>Quebec Platelet Disorder</i> (QPD).....	34
B. Les pathologies acquises de la fibrinolyse.....	35
1. La coagulation intravasculaire disséminée	35

a.	Physiopathologie de la CIVD	35
b.	Les étiologies de la CIVD.....	39
1)	Le sepsis	40
2)	Les traumatismes.....	41
3)	Les pathologies tumorales.....	41
4)	Les pathologies obstétricales	42
5)	Les défaillances hépatiques	42
c.	La symptomatologie clinique	44
2.	La grossesse	44
a.	L'hémorragie du post-partum	45
b.	La pré-éclampsie et le HELLP Syndrome	46
c.	L'embolie amniotique	47
3.	Les pathologies hépatiques	48
a.	L'insuffisance hépatique sévère et la cirrhose décompensée	48
b.	La transplantation hépatique	51
<u>Partie 3 : Méthodes d'exploration de la fibrinolyse et performances des tests</u>		53
A.	Principe et performances des tests utilisés en laboratoire.....	54
1.	Les marqueurs de fibrinoformation et de fibrinolyse.....	54
a.	Le dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène	54
b.	Le dosage des D-Dimères	55
c.	Le dosage des complexes solubles et des monomères de fibrine	58
d.	La cinétique des marqueurs	61
2.	Les tests globaux	61
a.	Le temps de lyse des euglobulines plasmatiques ou test de Von Kaulla	61
b.	La thromboélastographie et la thromboélastométrie rotative	63
3.	Les marqueurs spécifiques de la fibrinolyse	67
a.	Le dosage du plasminogène	67
b.	Le dosage du t-PA.....	67
c.	Le dosage du PAI-1	68
d.	Le dosage de l'α2-antiplasmine	68
B.	Interprétation des résultats biologiques en fonction des pathologies	69
1.	La coagulation intravasculaire disséminée	69
a.	Les résultats des tests biologiques et leur interprétation	69
b.	Les scores diagnostic	70
2.	La grossesse et les pathologies obstétricales	73
3.	Les pathologies hépatiques	74
C.	Comparaison des marqueurs de la fibrinolyse	74
1.	Les marqueurs de la fibrinolyse dans la CIVD	74
2.	Les marqueurs de la fibrinolyse au cours de la grossesse et des pathologies obstétricales	78
3.	Les marqueurs de la fibrinolyse dans les pathologies hépatiques	81
CONCLUSION		84
BIBLIOGRAPHIE.....		86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

α 2AP : Alpha2-antiplasmine

AA : Acides aminés

AICF : Activation Intravasculaire de la Coagulation et de la Fibrinolyse

AT : Antithrombine

CFT : *Clot Formation Time*

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CLI30/60 : *Clot Lysis Index 30/60*

CS : Complexes solubles

CT : *Clotting Time*

EGF : *Epidermal Growth Factor*

ELFA : *Enzyme-Linked Fluorescent Assay*

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FEU : *Fibrinogen Equivalent Unit*

FM : Monomères de fibrine

FT : Facteur tissulaire

Glu-PLG : Amino-terminal acide glutamique plasminogène

HELLP : *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets count*

IL : Interleukine

JAAM : *Japanese Association for Acute Medicine*

JMHLW : *Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare*

K : *Kinetics time*

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LBS : *Lysines Binding Sites*

LPS : Lipopolysaccharides bactériens

Ly30/60 : *Lysis Index 30/60*

Lys-PLG : Amino-terminal lysine plasminogène

MA : *Maximum Amplitude*

MCF : *Maximum Clot Firmness*

MTEV : Maladies thrombo-emboliques veineuses

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

PAP : Plasmine-Alpha2-Antiplasmine

PAR-1 : *Protease Activated Receptor*

PAI : *Plasminogen Activator Inhibitor*

PE : Pré-éclampsie

PC : Protéine C

PCa : Protéine C activée

PDF : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène

PFC : Plasma frais congelé

PK : Prékallitréine

PLG : Plasminogène

PPSB : Complexe prothrombique humain

PS : Protéine S

QPD : *Quebec Platelet Disorder*

R : *Reaction rate*

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

ROTEM : Thromboélastométrie rotative

sc : *single chain*

Sp : Spécificité

Ss : Sensibilité

SSC/ISTH : *Scientific and Standardization Committee/ International Society for Thrombosis and Haemostasis*

TA : Tension artérielle

TAFI : *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*

tc : *two chain*

TCA : Temps de céphaline activée

TEG : Thromboélastographie

TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

TLE : Temps de lyse des euglobulines plasmatiques

TNF α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de quick

t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène

u-PA : Urokinase

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

vWF : Facteur von Willebrand

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cascade de la coagulation.	19
Figure 2 : Structure du fibrinogène d'après <i>L. Medved et J.W. Weisel</i> (5).	22
Figure 3 : Déroulement de la fibrinoformation d'après <i>J.T. Horan et C.W. Francis</i> (6).	23
Figure 4 : La fibrinolyse, inspiré de <i>S. Faure</i> (11) et <i>D. Faraoni et al</i> (12).	28
Figure 5 : Dégradation du fibrinogène et de la fibrine par la plasmine inspirée de <i>J.T. Horan et C.W. Francis</i> (6) et de <i>G. Cesarman-Maus et al</i> (9).	30
Figure 6 : Physiopathologie de la CIVD.	36
Figure 7 : Troubles de l'hémostase dans l'insuffisance hépatique d'après <i>B.J. Hunt</i> (48).	49
Figure 8 : Cinétique d'apparition des marqueurs de la fibrinolyse lors d'un évènement thrombotique inspirée de <i>H. Wada et al</i> (74).	61
Figure 9 : Illustration d'un graphe normal obtenu par TEG® et ROTEM® inspirée de <i>A. Buliarca and al</i> (80).	64
Figure 10 : Interprétation des tracés obtenus par TEG® inspirée de <i>D. Whiting et JA. DiNardo</i> (78).	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Troubles de la fibrinolyse d'origine congénitale associés à une diathèse hémorragique d'après <i>S. Jain et al</i> (13)	32
Tableau II : Etiologies de la coagulation intravasculaire disséminée, inspiré de <i>M. Levi et al</i> (30)	40
Tableau III : Comparaison des résultats entre CIVD et insuffisance hépatique, inspiré de <i>T. Sinegre et A. Lebreton</i> (33).....	43
Tableau IV : Réactifs commercialisés en France pour le dosage des PDF.....	55
Tableau V : Réactifs commercialisés en France pour le dosage des D-Dimères.....	56
Tableau VI : Techniques de dosages des complexes solubles et des monomères de fibrine développées au cours du temps.	59
Tableau VII : Réactifs commercialisés en France pour le dosage des complexes solubles et des monomères de fibrine.	60
Tableau VIII : Description des paramètres mesurés par TEG® et par ROTEM®, inspiré de <i>D. Whiting et JA. DiNardo</i> (78) et <i>L. Rugeri et al</i> (79).....	64
Tableau IX : Algorithme ISTH de diagnostic de la CIVD décompensée d'après <i>FB. Taylor Jr et al</i> (23).	71
Tableau X : Comparaison des 3 scores de diagnostic de CIVD d'après <i>T. Kaneko et H. Wada</i> (27).	72
Tableau XI : Algorithme de diagnostic de la pré-CIVD d'après <i>FB. Taylor Jr et al</i> (23).	73
Tableau XII : Revue de la littérature comparant les marqueurs de la fibrinolyse dans la CIVD.	75
Tableau XIII : Revue de la littérature comparant les marqueurs de la fibrinolyse au cours de la grossesse et des pathologies obstétricales.....	79
Tableau XIV : Revue de la littérature comparant les marqueurs de la fibrinolyse dans les pathologies hépatiques.....	82
Tableau XV : Questionnaire d'évaluation nationale de l'utilisation en laboratoires des marqueurs de la fibrinolyse.	85

INTRODUCTION

Les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) sont issus de l'action de la plasmine sur la fibrine et le fibrinogène suite à une activation de la coagulation et/ou de la fibrinolyse. Au laboratoire d'hématologie du CHU de Tours, ils sont dosés par une technique manuelle d'agglutination sur particules de latex avec le kit de réactifs FDP Plasma de chez Diagnostica Stago®. Cette technique donne des résultats semi-quantitatifs et la lecture du résultat est opérateur dépendante.

Le dosage des PDF est demandé lors de la suspicion ou le suivi d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), lors de complications obstétricales (hémorragie du post-partum, pré-éclampsie, embolie amniotique) ou encore en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients cirrhotiques.

D'autres marqueurs reflétant les processus de coagulation et/ou de fibrinolyse existent et peuvent être dosés. C'est le cas des D-Dimères, reflet de l'action de la plasmine sur la fibrine, et des monomères de fibrine et complexes solubles, reflet de l'action de la thrombine sur le fibrinogène et d'une amorce de la coagulation.

L'objectif de ce travail est donc de réaliser une analyse de la littérature des différents tests aujourd'hui disponibles afin d'évaluer leurs performances en fonction des contextes cliniques durant lesquels ils ont été étudiés. Cette thèse sera suivie d'un mémoire de DES de biologie médicale au cours duquel nous évaluerons au CHU de Tours les performances d'un ou plusieurs marqueurs de la fibrinolyse comparativement au dosage des PDF que nous réalisons actuellement.

Mon manuscrit de thèse comporte trois parties :

- Partie 1 : Rappels sur la physiologie de l'hémostase
- Partie 2 : Les pathologies ou conditions associées à des anomalies de la fibrinolyse
- Partie 3 : Les méthodes d'exploration des marqueurs de la fibrinolyse et comparaison des performances de ces marqueurs selon le contexte clinique

Partie 1 :

Rappels sur la physiologie de l'hémostase

L'hémostase se déroule en 3 parties simultanées : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

A. L'hémostase primaire

Il s'agit de l'ensemble des phénomènes aboutissant au colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot plaquettaire. Par conséquent, les plaquettes sont l'un des acteurs principaux de l'hémostase primaire.

A la suite d'une brèche vasculaire, l'hémostase primaire débute par une vasoconstriction réflexe du vaisseau qui permet de diminuer les pertes sanguines, de ralentir le flux sanguin et de favoriser les interactions des plaquettes avec le sous-endothélium. Il va ensuite se produire l'adhésion plaquettaire faisant intervenir le facteur von-Willebrand, le collagène et les plaquettes. Ces dernières vont être activées et exprimer la forme active de la glycoprotéine GPIIb/IIIa. L'agrégation plaquettaire pourra ainsi avoir lieu par l'intermédiaire du fibrinogène et du facteur von-Willebrand qui se fixent à la forme active de GPIIb/IIIa. L'ensemble de ce processus aboutit ainsi à la formation d'un caillot plaquettaire instable, sans réseau de fibrine.

B. La coagulation

Elle a pour objectif l'arrêt du saignement entraîné par la brèche vasculaire, en consolidant le caillot plaquettaire par transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine stable qui doit venir consolider le caillot plaquettaire. De nombreux acteurs interviennent dans le processus de coagulation dont le facteur tissulaire, les facteurs contact, les protéases à sérine, les cofacteurs et le fibrinogène.

1. Les acteurs de la coagulation

a. Le facteur tissulaire

Également appelé thromboplastine, il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire monocaténaire synthétisée par les fibroblastes du sous-endothélium vasculaire. Il forme une

enveloppe autour de l'arbre vasculaire et est mis en contact avec le sang lors d'une brèche vasculaire exposant l'endothélium et le sous-endothélium. Le facteur tissulaire (FT) est également exprimé au niveau de la bicouche phospholipidique de la membrane des cellules. Il constitue le facteur déclenchant de la coagulation en se liant au facteur VII activé (1).

b. Les facteurs de la coagulation

Les zymogènes de sérines protéases :

Les facteurs II, VII, IX et X sont les zymogènes vitamino-K dépendants. La vitamine K est en effet nécessaire à leur synthèse hépatique par γ -carboxylation, permettant la transformation des résidus glutamyl (Glu) en acide γ -carboxyglutamique (Gla) situés dans la région N-terminale. Ce résidu Gla permet la fixation aux phospholipides anioniques via le calcium.

Le facteur XI est un zymogène non vitamino-K dépendant, synthétisé par le foie mais ne possédant pas de domaine Gla.

L'ensemble de ces zymogènes de sérines protéases possèdent dans leur partie C-terminale, un site catalytique spécifique Aspartate – Histidine – Sérine masqué à l'état inactivé et démasqué par clivage protéolytique. Les facteurs circulent à l'état inactivé mais une fois activés, ils peuvent à leur tour aller activer d'autres facteurs selon la cascade la coagulation (Figure 1). Les facteurs II et V sont également retrouvés dans les granules alpha des plaquettes (1).

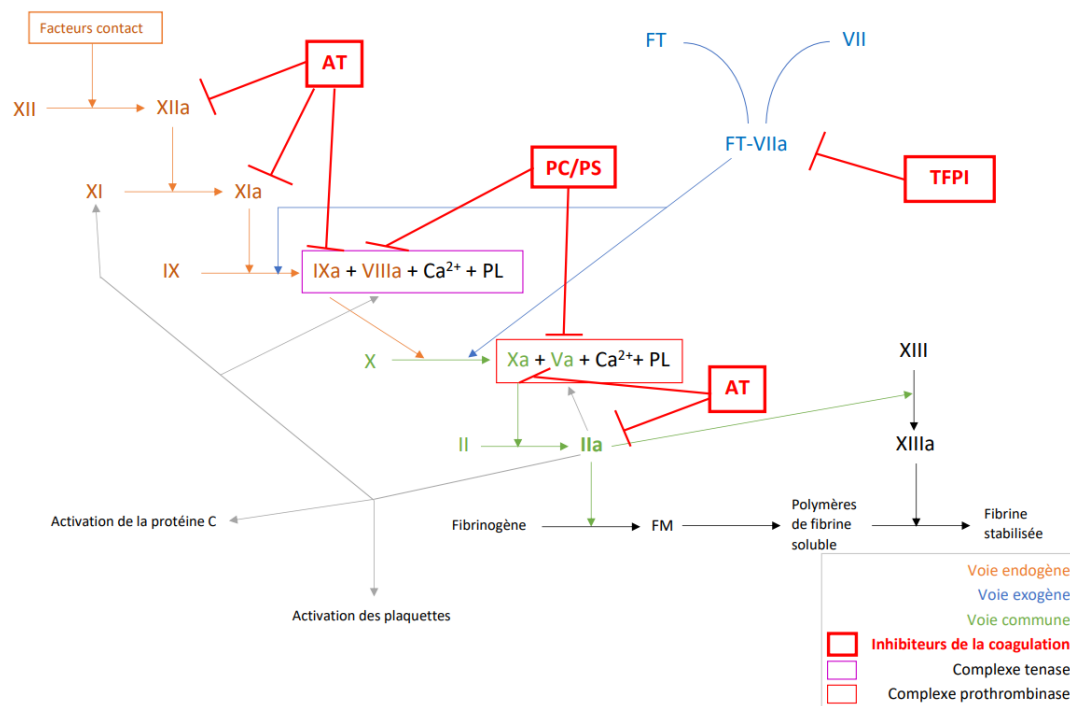


Figure 1 : Cascade de la coagulation. AT : Antithrombine, Ca²⁺ : Calcium, FM : Monomères de Fibrine, FT : Facteur Tissulaire, PC : Protéine C, PL : Phospholipides, PS : protéine S, TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, facteurs avec suffixe « a » : facteurs activés.

Le zymogène d'une transglutaminase :

Il s'agit du facteur XIII, un tétramère activé par la thrombine, ayant pour rôle de stabiliser le réseau de fibrine instable par l'intermédiaire de liaisons covalentes entre les monomères de fibrine (1).

Les cofacteurs :

Les facteurs V et VIII sont respectivement les cofacteurs du facteur X activé et du facteur IX activé. Ils ne possèdent pas d'activité enzymatique mais accélèrent l'interaction entre l'enzyme et son substrat. Ils jouent leur rôle de cofacteur uniquement après avoir été activés par la thrombine. Ils sont synthétisés au niveau hépatique mais ne sont pas vitamino-K dépendants. Leur homologie de structure explique l'existence de déficits combinés de ces deux facteurs (1).

Les facteurs contact :

Ce sont des facteurs intervenant lors de la mise en contact du sang avec une surface chargée négativement dont les membranes plaquettaires activées ou des surfaces

artificielles (verre, kaolin, silice). Ils sont représentés par le facteur XII et la prékallicréine (PK), étant des zymogènes de sérines protéases non vitamino-K dépendants, et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), étant considéré comme un cofacteur. Ils constituent la voie endogène de la coagulation (1).

c. Les inhibiteurs de la coagulation

L'antithrombine (AT) :

Elle est le principal représentant de la famille des serpins, constituée d'inhibiteurs de sérines protéases. Elle est synthétisée au niveau hépatique mais n'est pas vitamino-K dépendante. Elle comporte un site réactif permettant sa liaison aux sérines protéases et un site de liaison héparanes sulfates et aux glycosaminoglycanes. Ce second site de liaison permet d'augmenter considérablement l'activité inhibitrice de l'antithrombine. Elle exerce une inhibition irréversible de la thrombine et du facteur X activé mais également des facteurs IX, XI et XII activés (1,2).

Le système de la protéine C :

La protéine C et son cofacteur, la protéine S ont une synthèse hépatique vitamino-K dépendante. La protéine C est un zymogène de sérine protéase dont l'activation nécessite le clivage par la thrombine fixée à la thrombomoduline endothéliale. Cette dernière est présente en grande quantité dans la microcirculation. Une fois la protéine C activée (PCa) par le complexe thrombine-thrombomoduline, elle va inactiver les facteurs V et VIII activés par protéolyse. Pour exercer son rôle, elle a besoin de son cofacteur, la protéine S. La formation des complexes tenase et prothrombinase n'est plus efficace car les facteurs V et VIII sont inactifs et la production de thrombine est ainsi ralentie (1,2).

Le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) :

Il régule la voie du FT également appelée voie exogène. Il est synthétisé par les cellules endothéliales et possède deux domaines de type *Kunitz* dont un se lie au complexe FT-VIIa et le second au facteur X activé. Il est présent sous forme libre circulante ou sous forme liée aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire. Il forme un complexe

quaternaire avec le facteur X activé, le FT et le facteur VII activé inhibant ainsi le complexe FT-VIIa et donc la formation des facteurs X et IX activés (1,3).

2. Le déroulement de la coagulation

Elle se déroule en trois étapes : l'étape d'initiation, d'amplification et de propagation.

L'étape d'initiation débute par la mise en contact du FT avec le sang circulant lors d'une brèche vasculaire. Le FT ainsi exposé capte le facteur VII activé circulant afin de former le complexe FT-VIIa. Ce dernier va ensuite activer les facteurs VII, IX et X. En parallèle, les facteurs contact exposés au sous-endothélium activent le facteur XI. L'initiation de la coagulation passe donc aussi par la voie endogène mais elle est minoritaire comparée à la voie exogène.

Les premières traces de facteur X activé formé activent la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Cette dernière amplifie par la suite sa propre formation en activant les facteurs V et VIII ainsi que le facteur XI, faisant intervenir la voie endogène de la coagulation. De plus, la thrombine active en parallèle les plaquettes, permettant ainsi le recrutement de surfaces anioniques, ce qui entraîne la propagation de la cascade de la coagulation. Les facteurs IX et VIII activés vont former un complexe tenase avec le calcium et les phospholipides à la surface des plaquettes, permettant d'amplifier la génération de facteur X activé. Il en est de même avec les facteurs X et V activés, formant le complexe prothrombinase et amplifiant la formation de thrombine.

La thrombine formée va ensuite cliver les fibrinopeptides du fibrinogène permettant d'obtenir un réseau de fibrine instable. Le facteur XIII, également activé par la thrombine, va stabiliser ce réseau de fibrine par l'intermédiaire de liaisons covalentes (1,2).

3. La fibrinoformation

a. Le fibrinogène

Il s'agit d'une glycoprotéine hexamérique constituée de 3 paires de chaînes polypeptidiques homologues, dites α , β et γ , liées entre elles par des ponts disulfures et constituées d'une unité centrale E et de deux unités D aux extrémités (Figure 2). L'unité

centrale E contient deux fibrinopeptides A et B riches en AA (acides aminés) chargés négativement, permettant à la protéine d'être hydrosoluble en entraînant une répulsion des molécules de fibrinogène entre elles (4,5).

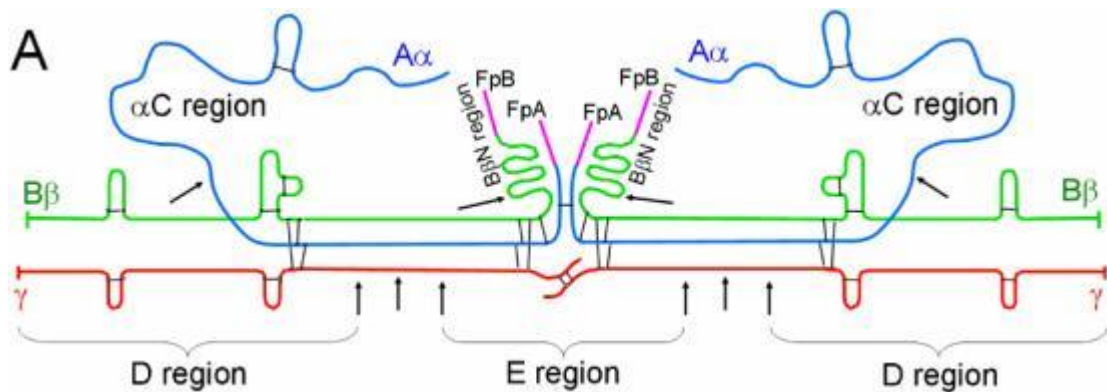


Figure 2 : Structure du fibrinogène d'après L. Medved et J.W. Weisel (5). Bleu : chaîne polypeptidique A α , vert : chaîne polypeptidique B β , rouge : chaîne polypeptidique γ , rose : fibrinopeptides A et B

Le fibrinogène est synthétisé par le foie et possède une demi-vie de 120 heures. Il est présent dans le plasma à une concentration physiologique comprise entre 2 et 4 g/L. Il est également contenu dans les granules α des plaquettes et est activé par la thrombine.

b. Déroulement de la fibrinoformation

La thrombine générée lors de la coagulation va cliver les fibrinopeptides A et B des chaînes A α et B β des molécules de fibrinogène. Il en résulte un changement de conformation de la molécule, l'exposition de la partie N-terminal et des sites de polymérisation de la molécule. C'est ainsi que sont formés les monomères de fibrine, molécules ayant une forte tendance à se polymériser. Physiologiquement, ils sont donc présents en très faible concentration dans la circulation et très rapidement, vont s'associer entre eux ou avec des molécules de fibrinogène pour former un réseau de fibrine. Les chaînes de polymères de fibrine vont s'attirer entre elles grâce à leurs sites de liaisons réciproques et vont former un complexe de deux chaînes solubles appelées protofibrille. Les protofibrilles formées vont s'agréger latéralement pour former un réseau de fibrine insoluble (Figure 3)(6).

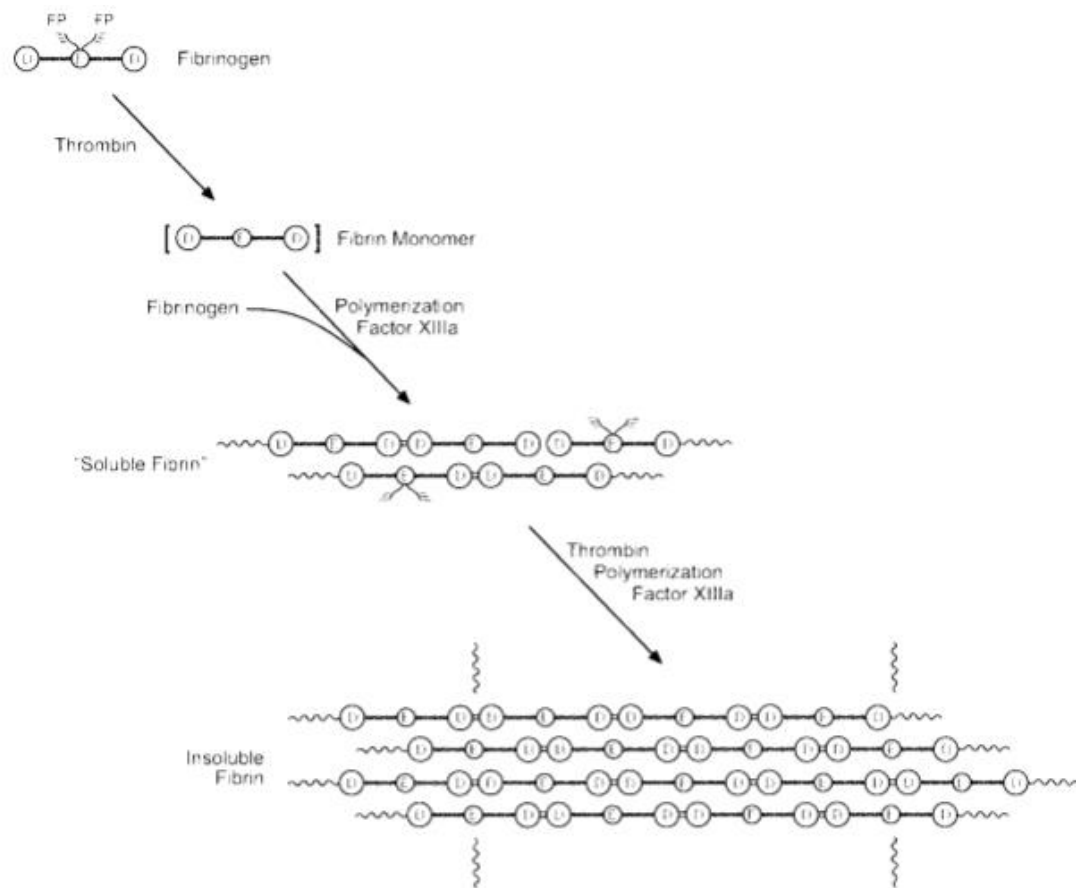


Figure 3 : Déroulement de la fibrinoformation d'après J.T. Horan et C.W. Francis (6).

La thrombine active également le facteur XIII lors de la formation de fibrine. Ce facteur XIII activé va permettre d'obtenir un réseau de fibrine stable par la formation de liaisons covalentes entre les chaînes γ des polymères de fibrine et en masquant les sites de fixation de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) lors de sa liaison à la fibrine afin de limiter le processus fibrinolytique (6).

Certains monomères de fibrine, en faible quantité, ne vont pas participer à la formation du caillot mais vont rester en circulation dans le plasma, complexés à des molécules de fibrinogène et/ou des produits de dégradation. Ces complexes sont appelés « complexes solubles » de fibrine (6).

C. La fibrinolyse

La fibrinolyse a pour but de solubiliser le caillot de fibrine formé lors de la coagulation. C'est une étape indispensable du processus de cicatrisation de la lésion vasculaire et tissulaire. Elle assure la reperméabilisation des vaisseaux thrombosés et la restitution de la coagulation (4).

Ainsi, la fibrinolyse est en équilibre constant avec la coagulation. Toutes deux sont régulées précisément par la participation mesurée des différents substrats, activateurs, inhibiteurs, cofacteurs et récepteurs. Cette coordination de différentes molécules a pour but d'assurer la fluidité du sang et de prévenir les saignements. Physiologiquement, le processus fibrinolytique est influencé par de nombreux facteurs comme l'âge, le sexe, le rythme circadien, les hormones, le stress et les émotions, la consommation d'alcool et de tabac, la nutrition et le poids ou encore l'activité physique (7).

1. Les acteurs de la fibrinolyse

a. Le plasminogène et la plasmine

Le plasminogène (PLG) est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Il circule dans le plasma à une concentration de 2 μ M chez l'adulte et possède une demi-vie de 2 jours. C'est un zymogène de sérine protéase constitué de 791 AA formant 5 boucles appelées « kringles ». Ces dernières vont déterminer l'affinité des *Lysines Binding Sites* (LBS) qui interagissent avec la fibrine, des récepteurs cellulaires de surfaces et d'autres protéines comme l' α 2-antiplasmine (α 2AP) (8).

Le plasminogène existe sous deux formes de glycosylation inactives : le Glu-PLG ou amino-terminal acide glutamique plasminogène, forme circulante du plasminogène et convertit en Lys-PLG ou amino-terminal lysine plasminogène par protéolyse limitée. Le Lys-PLG, ne circule pas dans le plasma et possède une plus grande affinité pour la fibrine et les récepteurs cellulaires. Il est 10 à 20 fois plus activable que le Glu-PLG.

Le plasminogène est activé par clivage de la liaison Arginine 560 – Valine 561 par le t-PA. Ceci donne naissance à la plasmine, forme active bicaténaire. Il s'agit d'une enzyme protéolytique ayant pour substrat la fibrine via les LBS mais pas seulement. En effet, en

excès ou lors de situations pathologiques, elle dégrade également le fibrinogène, les facteurs V, VIII, le facteur von Willebrand (vWF), le XIIIa et la glycoprotéine Ib plaquettaire induisant ainsi un état d'hypocoagulabilité (4,9).

b. Les activateurs du plasminogène

Il existe deux voies distinctes d'activation du plasminogène :

- La voie vasculaire par l'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA
- La voie plasmatique par l'activateur urinaire du plasminogène ou urokinase ou u-PA

1) L'activateur tissulaire du plasminogène

L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales constituée de 527 AA et possède une demi-vie courte de 5 minutes. Il s'agit de l'activateur principal du plasminogène. Sa synthèse est médiée par de nombreux stimuli comme la thrombine, le facteur Xa, l'histamine, les catécholamines, le stress, l'exercice physique. Il contient 5 domaines structuraux dont deux boucles d'AA « kringles », un domaine fibronectine-like « finger », un domaine EGF (*Epidermal Growth Factor*)-like et un domaine sérine protéase (8,9).

Le t-PA est stocké dans les cellules endothéliales et est sécrété directement sous forme active monocaténaire (*single chain*) appelée sct-PA. Après clivage par la plasmine, se forme une seconde forme bicaténaire (*two chain*) plus active, appelée tct-PA. Le t-PA circule dans le plasma complexé à son inhibiteur, le PAI pour *Plasminogen Activator Inhibitor*. Son affinité pour le plasminogène est augmentée par la présence de fibrine (4,9).

2) L'urokinase

La pro-urokinase est une glycoprotéine d'origine épithéliale, fibroblastique et placentaire et est constituée de 411 AA. Elle possède une structure monocaténaire constituée d'un domaine EGF-like, d'un domaine PLG-like (domaine kringle) et d'un domaine à sérine protéase (8,9). L'urokinase (u-PA) est formée par protéolyse de la pro-urokinase par la plasmine et la kallikréine (participation du système contact au processus fibrinolytique). La

pro-urokinase monocaténaire ou sc-uPA est donc le zymogène de l'urokinase bicaténaire, active. L'u-PA joue un rôle important dans la dégradation des matrices extra-cellulaires (fibrinolyse cellulaire) mais agit de manière plus secondaire au niveau tissulaire.

Les deux formes de l'u-PA (monocaténaire et bicaténaire) sont capables d'activer le plasminogène en se liant à celui-ci. Cependant l'u-PA ne possède pas d'affinité pour la fibrine, il peut donc activer le plasminogène en présence ou en absence de fibrine (4,9).

c. Les inhibiteurs de la fibrinolyse

1) *L'alpha2-antiplasmine*

L' α 2-antiplasmine (α 2AP) est une glycoprotéine monocaténaire de 452 AA synthétisée par le foie, elle circule dans le plasma à une concentration d'environ $1\mu\text{M}$ et possède une demi-vie d'environ 2 à 4 jours. Elle est présente dans les granules α des plaquettes.

En circulation, elle inhibe la plasmine en se fixant spécifiquement aux sites lysine « kringles » par des liaisons covalentes lorsque celles-ci sont libres. En effet, l' α 2AP ne peut pas agir lorsque la plasmine est liée à la fibrine car les LBS sont alors déjà occupés par cette liaison. Les complexes Plasmine-Alpha2-Antiplasmine (PAP) sont ensuite éliminés par le foie. L' α 2AP peut également se lier au fibrinogène et au facteur XIII, ce qui permet de retarder l'effet du t-PA sur le plasminogène adsorbé.

L' α 2AP représente donc l'inhibiteur principal de la fibrinolyse, qui évite l'extension du phénomène fibrinolytique à distance du caillot. Elle constitue ainsi un système efficace mais rapidement saturé en cas de situation pathologique et peut se retrouver en quantité insuffisante si le caillot se forme dans des sites inaccessibles à la circulation (4,9).

2) *Les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène*

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 ou PAI-1 est le plus ubiquitaire des deux inhibiteurs. C'est une glycoprotéine d'origine essentiellement endothéliale et hépatocytaire mais peut également provenir des monocytes/macrophages, des adipocytes et des plaquettes. En effet, il est présent en quantité importante dans les granules α des

plaquettes et sa libération au moment de l'activation plaquettaire signe une fibrinolyse précoce. La synthèse du PAI-1 est stimulée par la réponse inflammatoire, les lipopolysaccharides bactériens, les endotoxines ou encore par la grossesse.

Il inhibe les deux activateurs du plasminogène, t-PA et u-PA, en formant un complexe inactif covalent. Le PAI-1 possède une concentration plasmatique excédentaire aux activateurs afin d'exercer un effet inhibiteur puissant et rapide lors des réactions fibrinolytiques systémiques. Cependant, son effet inhibiteur devient très diminué lorsque le t-PA est lié à la fibrine car les sites de liaison sont occupés.

Le second inhibiteur est l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 2 ou PAI-2. C'est une glycoprotéine de 393 AA synthétisée par le placenta et les macrophages. En effet, le PAI-2 n'est détectable dans la circulation plasmatique uniquement pendant la grossesse durant laquelle il augmente progressivement puis s'effondre brutalement après la délivrance. Il inhibe le t-PA et l'u-PA sous forme bicaténaire mais il est inactif sur le sct-PA et la pro-urokinase (4,9).

3) *L'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine*

Également appelé TAFI pour *Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor* ou pro-carboxypeptidase B, il s'agit d'une glycoprotéine monocaténaire synthétisée par le foie sous forme de zymogène inactif et présente dans les plaquettes. Il circule dans le plasma à une concentration d'environ 100 nmol/L et présente une demi-vie très courte d'environ 8 minutes.

Le TAFI est activé par la thrombine et la thrombomoduline après formation d'un complexe tri-moléculaire. A haute concentration, la plasmine peut également activer le TAFI (9). La pro-carboxypeptidase B se transforme donc en carboxypeptidase B, forme active du TAFI, et va dégrader les résidus lysines présents sur la fibrine pour empêcher le plasminogène et le t-PA de se fixer dessus (10) et ainsi inhiber l'amplification du système fibrinolytique.

Le complexe thrombine-thrombomoduline est également l'activateur de la protéine C qui inhibe l'action du TAFI et entraîne donc un effet profibrinolytique. Il semblerait que ce

soit la concentration en thrombomoduline qui régule l'action du TAFI et de la protéine C activée (diminution de l'activation du TAFI à haute concentration) (4).

Le TAFI est donc un facteur clé entre la coagulation et la fibrinolyse en agissant comme un rétrocontrôle négatif et où le processus de régulation entre deux effets contraires est en constante adaptation.

En résumé, le rôle de chacun des acteurs de la fibrinolyse est schématisé dans la Figure 4.

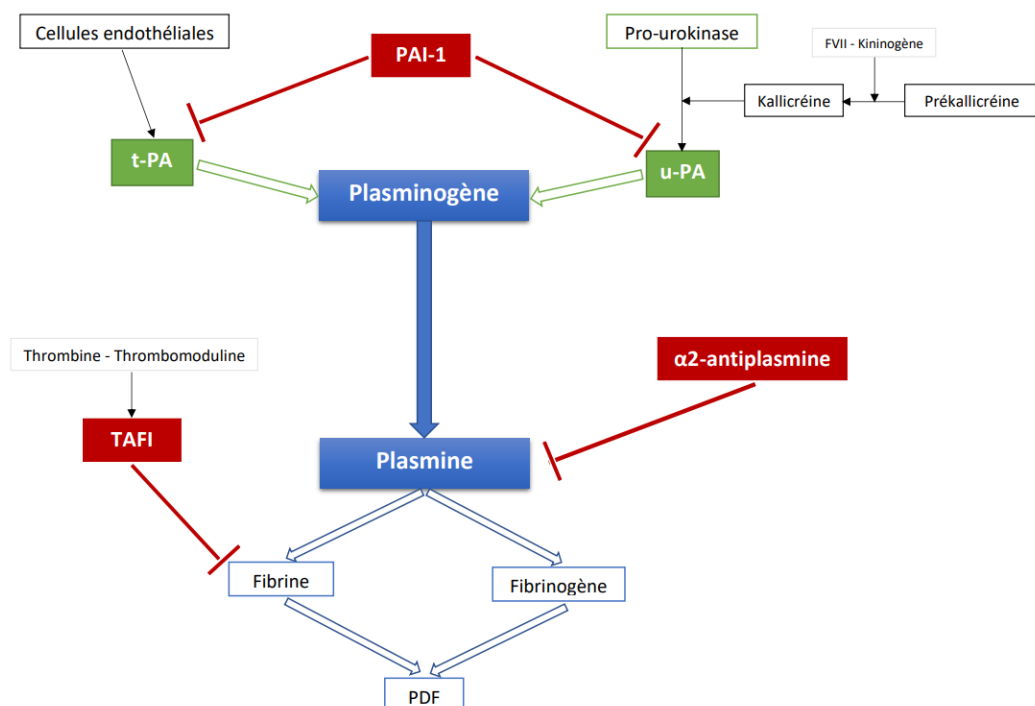


Figure 4 : La fibrinolyse, inspiré de S. Faure (11) et D. Faraoni et al (12). PAI : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène, PDF : produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène, TAFI : *Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor*, t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène, u-PA : urokinase

d. Déroulement de la fibrinolyse

En considérant le rôle de chacune des molécules précédentes, nous pouvons logiquement en déduire le déroulement du processus fibrinolytique.

La fibrinolyse est tout d'abord initiée par la fibrinoformation durant laquelle, comme expliqué précédemment, le clivage des fibrinopeptides A et B par la thrombine ainsi que la

formation du réseau de fibrine révèle les sites de liaisons aux lysines. Le plasminogène circulant va donc venir se fixer à la fibrine via les LBS.

En parallèle, la libération du t-PA à partir des cellules endothéliales est induite par la thrombine, le facteur Xa ainsi que par l'anoxie liée à la stase sanguine. Le t-PA va venir se fixer sur la fibrine pour activer le plasminogène en donnant naissance à la plasmine. L'excès de t-PA circulant est neutralisé par le PAI-1.

La plasmine formée amplifie sa propre formation par une suractivation du sct-PA en tct-PA et de la pro-urokinase en u-PA. La plasmine va pouvoir initier son action de dégradation sur le fibrinogène et la fibrine.

1) Action de la plasmine sur le fibrinogène

La plasmine clive la région C-terminale des chaînes α et β des domaines D de la molécule de fibrinogène, libérant les fragments A α et B β . La plasmine clive également un fragment contenant le fibrinopeptide B au niveau de la région N-terminal de la chaîne β . L'ensemble de ces clivages donne naissance à un premier produit de dégradation, le fragment X. Ensuite, la plasmine clive les chaînes de trois polypeptides liant les domaines D et E formant ainsi les fragments D (contenant uniquement un domaine D), Y (contenant un domaine D lié à un domaine E) et E (contenant uniquement un domaine E) (9).

Les produits de dégradation issus de la fibrine soluble sont similaires à ceux du fibrinogène, ils diffèrent simplement par l'absence des fibrinopeptides A et B.

Les produits de dégradation du fibrinogène (et de la fibrine soluble) représentent donc un mélange complexe de différents fragments (Figure 5).

2) Action de la plasmine sur la fibrine insoluble

Comme lors de son action sur le fibrinogène, la plasmine commence par cliver la région C-terminale des chaînes α et β des domaines D. Des liaisons peptides supplémentaires sont ensuite hydrolysées, ce qui rend la fibrine soluble. Les liaisons covalentes formées entre les domaines D n'étant pas clivables par la plasmine, ceci conduit à la formation de divers produits de dégradation de taille variable, les D-Dimères.

La plus grosse sous-unité formée est le fragment YY/DXD, formé d'un monomère de fibrine central lié via les domaines D à deux monomères de fibrine dont une des extrémités D a été coupée. Ce fragment peut ensuite être dissocié en deux fragments, YY et DXD.

Il existe également la sous-unité YD/DY pouvant se dissocier en fragments YD et DY.

Enfin, la plus petite sous-unité formée est la DD/E, constituée de deux domaines D liés de manière covalente et ces deux domaines D étant liés à un domaine E. Les sous-unités comprenant au minimum un fragment DD sont appelées les D-Dimères (Figure 5).

In vitro, si la protéolyse est stoppée avant que la dégradation soit complète, un très large groupe hétérogène de produits de dégradation pourront être identifiés (6).

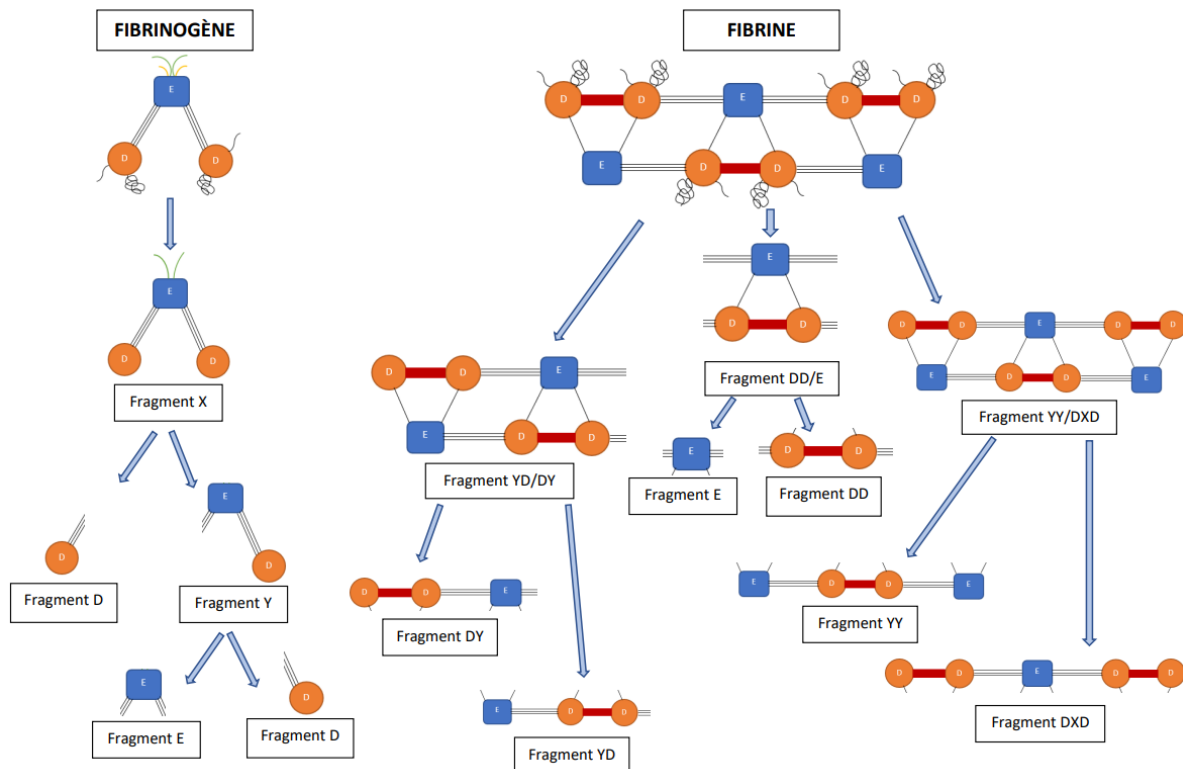


Figure 5 : Dégradation du fibrinogène et de la fibrine par la plasmine inspirée de J.T. Horan et C.W. Francis (6) et de G. Cesarman-Maus et al (9). Vert : fibrinopeptides A, jaune : fibrinopeptide B, bleu : domaine E, orange : domaine D, rouge : liaison covalente.

Partie 2 :

Les pathologies ou conditions associées à des anomalies de la fibrinolyse

Dans les conditions physiologiques, le système fibrinolytique est en constante régulation vers une augmentation ou une diminution de la fibrinolyse. Un excès ou une réduction anormale de la fibrinolyse vont entraîner un état d'hypercoagulabilité (hypofibrinolyse) ou induire un risque hémorragique (hyperfibrinolyse).

Diverses conditions et pathologies congénitales ou acquises peuvent être à l'origine de ces troubles fibrinolytiques.

A. Les pathologies d'origine congénitale

Les pathologies congénitales de la fibrinolyse associées à une symptomatologie hémorragique sont rares et souvent difficiles à diagnostiquer. Elles sont au nombre de trois : déficit en α 2AP, déficit en PAI-1 et le syndrome de Québec (Tableau I).

Tableau I : Troubles de la fibrinolyse d'origine congénitale associés à une diathèse hémorragique d'après S. Jain et al (13)

Congenital Fibrinolytic Disorder	Genetic mutation and Pattern of Inheritance	Pathophysiology	Bleeding phenotype
α 2 – Antiplasmin deficiency	<i>SERPINF2</i> , Autosomal Recessive	Excessive plasmin activity	Homozygous: severe bleeding, especially umbilical; delayed bleeding after surgery/trauma; intramedullary hematoma into diaphysis of long bones; gynecological and obstetric bleeding Heterozygous: asymptomatic or minor bleeding
PAI-1 deficiency	<i>SERPINE1</i> , Autosomal Recessive	Excessive plasminogen activation	Homozygous: mild-moderate bleeding, gynecological and obstetric bleeding, impaired wound healing Heterozygous: asymptomatic
Quebec platelet disorder	<i>PLAU</i> , Autosomal dominant	Overexpression of uPA in platelets and excessive plasminogen activation	Delayed bleeding after surgery /trauma, trauma-induced bruising, muscle and joint bleeds, spontaneous hematuria

PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1; uPA, urokinase-type plasminogen activator.

1. Le déficit en α 2-antiplasmine

Le déficit en α 2AP est une pathologie à transmission autosomique récessive (14). Le gène codant pour l' α 2AP, appelé *SERPINF2*, est situé sur le chromosome 17 (13). Le déficit en α 2AP est une entité très rare. En effet, seulement une centaine de cas ont été décrits dans la littérature dont moins de 20 sont des patients homozygotes pour la mutation du gène *SERPINF2* (15). La consanguinité est fréquemment retrouvée dans les familles de patients homozygotes (13).

Il existe deux types de déficits congénitaux en α 2AP :

- Type I : déficit quantitatif caractérisé par la diminution des taux d'antigène et de l'activité plasmatique de l' α 2AP
- Type II : déficit qualitatif caractérisé par une diminution fonctionnelle de l'antigène

Au niveau clinique, le déficit se manifeste principalement par des symptômes hémorragiques sévères chez les patients homozygotes. Une symptomatologie hémorragique d'intensité plus modérée s'observe également chez les patients hétérozygotes (14,15). Les manifestations hémorragiques observées se caractérisent par des épistaxis, des gingivorragies, des hématomes, des hémarthroses, des ménorragies ou encore des saignements ombilicaux (13,14).

Comme en témoignent les cas décrits par *Akay and al* (16) et *Hayward and al* (17), les circonstances de découverte font souvent suite à des saignements spontanés inexpliqués ou des complications hémorragiques post-opératoires. Les auteurs décrivent également des signes cliniques plus atypiques comme des douleurs dorsales ou abdominales persistantes. Le diagnostic du déficit en α 2AP est souvent difficile car non évoqué et peut donc parfois être très tardif, voire ne jamais être réalisé.

2. Le déficit en PAI-1

Le déficit en PAI-1 est dû à la mutation du gène SERPINE1 situé sur le chromosome 7, codant pour le PAI-1, se transmettant de manière autosomique récessive (13,14). Il s'agit d'une pathologie très rare dont les quelques cas décrits dans la littérature proviennent généralement de la population amish, asiatique et européenne (18). Le premier cas de déficit en PAI-1 a été décrit en 1989.

Deux types de déficits sont retrouvés : soit un déficit quantitatif (diminution ou absence de PAI-1), soit un déficit qualitatif (PAI-1 dysfonctionnel).

Les manifestations cliniques ne sont observées que chez les personnes homozygotes et sont caractérisées par des troubles hémorragiques modérés. Les patients hétérozygotes sont généralement asymptomatiques (13,19).

Le déficit en PAI-1 est suspecté le plus fréquemment devant des saignements post-opératoires ou post-traumatiques retardés de type hématomes cicatriciels, des ménorragies, des complications obstétriques comme des fausses-couches ou des hémorragies du post-partum (13,14,20).

3. Le syndrome de Québec ou *Quebec Platelet Disorder* (QPD)

Le QPD est une pathologie rare à transmission autosomique dominante affectant une grande famille dans la province de Québec (21). Elle résulte d'une mutation gain de fonction par duplication en tandem du gène PLAU, codant pour l'u-PA, situé sur le chromosome 10 (13,14).

Chez les patients atteints du QPD, il est observé une hyperexpression de l'u-PA par les mégacaryocytes conduisant au stockage de l'u-PA dans les granules alpha plaquettaires et à un état d'hyperfibrinolyse dû à une activation intracellulaire chronique (13). Le PAI-1, également présent dans les granules alpha des plaquettes, est rapidement saturé et ne suffit donc pas à neutraliser l'u-PA présent en excès dans les plaquettes. L'u-PA intraplaquettaire est présent sous forme active, bicaténaire, généré par protéolyse du sc-uPA. En effet, la génération de plasmine intraplaquettaire est définie comme étant la cause d'une protéolyse anormale des différentes protéines contenues dans les granules alpha dont le facteur V, le facteur von Willebrand (vWF) et le fibrinogène. La symptomatologie hémorragique observée chez les patients atteints du QPD peut ainsi être expliquée par l'augmentation de l'u-PA plaquettaire (u-PA plasmatiques et urinaires normaux), la dégradation par protéolyse des protéines contenues dans les granules alpha, la réduction de la numération plaquettaire (souvent modérée) et un défaut d'agrégation plaquettaire le plus souvent à l'épinéphrine (22).

Le QPD a été diagnostiqué chez des patients vivants dans des provinces canadiennes comme le Québec, la Colombie Britannique et l'Ontario. Quelques cas ont également été découverts aux Etats-Unis (22). La prévalence de la maladie est de 1 pour 220000 habitants au Québec et de 1 pour 655000 habitants au Canada (13).

Le QPD doit être suspecté devant une histoire personnelle et/ou familiale de manifestations hémorragiques. La clinique du QPD est caractérisée par des saignements

retardés faisant suite à une chirurgie, un trauma, une extraction dentaire. Les complications hémorragiques peuvent survenir 12 heures à 4 jours après le geste invasif (22). D'autres symptômes du type hématomes, hémarthroses, épistaxis, ménorragies, saignements cicatriciels ou encore une hématurie peuvent également être observés lors de cette pathologie (14,21). Le traitement est basé sur l'utilisation d'agents antifibrinolytiques alors que les transfusions de plaquettes et de plasma sont inefficaces (13).

B. Les pathologies acquises de la fibrinolyse

1. La coagulation intravasculaire disséminée

D'après le comité SSC (*Scientific and Standardization Committee*)/ISTH (*International Society for Thrombosis and Haemostasis*), la coagulation intravasculaire disséminée ou CIVD est définie comme étant un syndrome acquis, caractérisé par l'activation intravasculaire de la coagulation sans spécificité de localisation, et survenant dans différentes conditions déclenchantes. Elle peut entraîner et/ou être due à des dommages de la microvascularisation qui, s'ils sont suffisamment sévères, peuvent conduire à des défaillances d'organes. La CIVD est également caractérisée par la génération de produits de dégradation de la fibrine traduisant un désordre acquis, inflammatoire ou non, de la microvascularisation (23).

La CIVD se présente sous deux formes : la CIVD compensée (« *non-overt DIC* » ou « pré-CIVD ») et la CIVD décompensée (« *overt-DIC* ») (23).

a. Physiopathologie de la CIVD

La CIVD se déroule en plusieurs étapes simultanément intriquées (Figure 6).

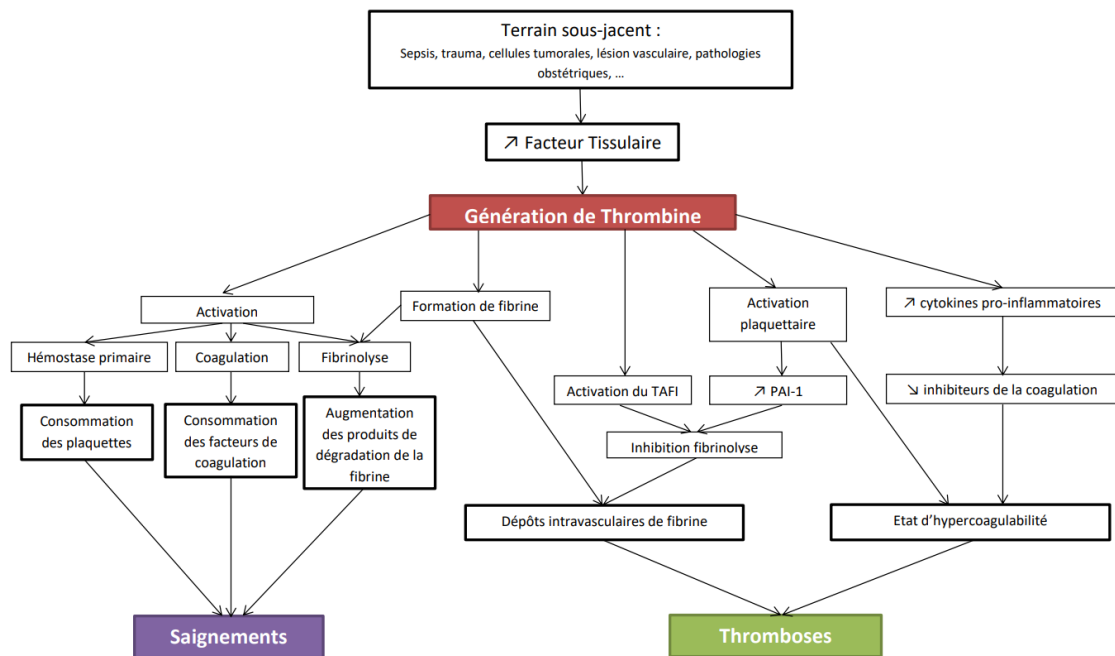


Figure 6 : Physiopathologie de la CIVD. PAI : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène, TAFI : *Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor*.

Activation de la coagulation avec génération de thrombine, formation exagérée de fibrine et phénomènes d'amplification :

Le facteur tissulaire (FT) joue un rôle essentiel dans l'activation de la coagulation. En effet, lors d'une CIVD, l'exposition de FT devient systémique et excessive, non contrôlée par le TFPI (24). Le FT peut être exprimé à la surface des monocytes, des cellules endothéliales, de certaines cellules tumorales ou encore de fragments circulants de membranes cellulaires activées contenant des phospholipides. L'expression de FT est également induite par l'inflammation, des lésions de l'endothélium vasculaire, une nécrose cellulaire, un syndrome de lyse tumorale mais aussi lors d'une hémolyse intravasculaire, phénomènes fréquemment mis en cause dans les CIVD. De plus, chez la femme enceinte, le FT est retrouvé en grande quantité dans le liquide amniotique et le placenta. Ainsi, le passage de ces deux éléments dans la circulation maternelle provoque l'activation de la coagulation (24,25).

Le FT se lie au facteur VIIa circulant et le complexe FT/FVIIa, en présence de phospholipides et de calcium, va activer le facteur VII et également le facteur X induisant une génération de thrombine. Cette dernière convertit le fibrinogène en fibrine soluble puis insoluble. Si le FT est exprimé en grande quantité, l'organisme fait face à une forte

génération de thrombine, et secondairement de fibrine, ce qui contribue à la présence d'un état d'hypercoagulabilité.

La thrombine entraîne une activation explosive de la coagulation intravasculaire en amplifiant sa propre génération par une activation des cofacteurs V et VIII (26,27) et de la voie endogène de la coagulation par activation du facteur XI. De plus, la thrombine amplifie sa propre production par activation des récepteurs de la thrombine à la surface des plaquettes. Ces dernières apportent une surface phospholipidique procoagulante indispensables à la formation des complexes tenase et prothrombinase (24,25). L'activation et donc la consommation des facteurs de la coagulation nécessaires à la génération de thrombine contribuent au risque hémorragique décrit lors d'une CIVD. L'activation plaquettaire par la thrombine entraîne la libération de molécules procoagulantes, pro-inflammatoires et vasoactives (le facteur V, le PAI-1, le facteur 4 plaquettaire, l'adrénaline, la sérotonine et les prostaglandines) (25) ainsi que la translocation de la P-sélectine conduisant à une hyperexpression du FT par les monocytes et à l'activation de cytokines. Ceci contribue aux manifestations thrombotiques observées lors de la CIVD (28).

L'amplification du phénomène passe également par la présence de microparticules phospholipidiques issues de l'activation ou de l'apoptose de différents types cellulaires, et pouvant exprimer du FT à leur surface, permettant la formation des complexes enzymatiques de la coagulation (24). Les lipoprotéines de faibles et très faibles densités sont également une source de surfaces phospholipidiques car leur concentration augmente lors d'un sepsis (24,25).

L'interaction entre la coagulation et l'inflammation est également un phénomène important de la CIVD. La thrombine générée agit sur son récepteur PAR-1 (*Protease Activated Receptor*) situé à la surface des cellules endothéliales et impliqué dans les voies de signalisation pro-inflammatoire. Il en résulte la production de cytokines, des interleukines IL-6 et IL-8 et l'augmentation de l'expression membranaire des molécules favorisant l'adhésion leucocytaire (24,26). L'activation des cellules sanguines et des cellules endothéliales vasculaires entraîne la synthèse et la libération de médiateurs chimiques comme le TNF α (*Tumor Necrosis Factor alpha*) et l'IL-1 (24,27). Toutes ces molécules pro-inflammatoires induisent l'expression de facteurs procoagulants et antifibrinolytiques et inhibent la synthèse des anticoagulants physiologiques (24).

Défaillance des systèmes inhibiteurs :

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation ont pour but de limiter la génération de thrombine intravasculaire et possèdent des propriétés anti-inflammatoires.

Lors d'une CIVD, les taux d'AT sont la plupart du temps effondrés. Ceci est dû à sa consommation par formation de complexes Thrombine-Antithrombine, à sa dégradation par les élastases leucocytaires et généralement à un défaut de synthèse hépatique. Concernant le système protéine C/protéine S, les cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL-1), dont la production est stimulée lors du processus de CIVD, vont diminuer les taux de thrombomoduline et donc contribuer au dysfonctionnement de ce système. Quant au TFPI, ses taux sont variables en cas de CIVD et s'il est diminué, il le sera de façon modérée (26).

Ces déficits en anticoagulants naturels contribuent donc à l'état d'hypercoagulabilité et à la formation de microthrombus dans les CIVD.

Dysfonctionnement du système fibrinolytique :

Comme on a pu le voir précédemment, la CIVD est caractérisée par une activation accrue de la coagulation et donc de la fibrinoformation. La réponse logique de l'organisme à ce phénomène est la libération augmentée de t-PA par les cellules endothéliales pour activer la fibrinolyse, à l'exception de la CIVD du choc septique, durant laquelle l'activation de la fibrinolyse semble précéder celle de la coagulation (29). L'augmentation des taux circulants de t-PA s'accompagne de l'augmentation des taux de complexes PAP, témoins de la génération de plasmine. Cette dernière entraîne la dégradation de la fibrine mais aussi du fibrinogène, des facteurs V et VIII et de la GPIb plaquettaire. Ceci contribue donc à la symptomatologie hémorragique. Après quelques heures, le t-PA est rapidement inhibé par des taux plasmatiques élevés de PAI-1 libéré par les cellules endothéliales et les plaquettes activées (29). Cette libération est d'autant plus augmentée lors d'un syndrome inflammatoire. L'augmentation du PAI-1 semble être corrélée à un mauvais pronostic de la CIVD (26).

Un second phénomène explique l'inhibition de la fibrinolyse. La thrombine générée lors de l'activation de la coagulation active le TAFI qui protège le caillot de fibrine de la

dégradation par la plasmine. Le TAFI doit former un complexe avec la thrombine et la thrombomoduline pour être actif, comme c'est le cas pour la protéine C. Lors d'une CIVD, l'expression de la thrombomoduline par les cellules endothéliales est diminuée et, à basse concentration, elle favorise la formation de complexes avec le TAFI plutôt qu'avec la protéine C (25).

La fibrinolyse est donc insuffisante pour éliminer les caillots de fibrine formés et contribue donc à la formation de microthrombus. Les produits de dégradation de la fibrine sont néanmoins détectables dans le sang (24).

Au total, le mécanisme de la CIVD est caractérisé par :

- L'activation de l'hémostase primaire, de la coagulation avec consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation, et de la fibrinolyse, contribuant à la symptomatologie hémorragique
- La formation exacerbée de thrombine et donc de fibrine, l'altération de la fibrinolyse et la diminution des anticoagulants naturels contribuant à la symptomatologie thrombotique
- L'interaction entre la coagulation et l'inflammation ayant également une tendance prothrombotique

b. Les étiologies de la CIVD

La CIVD possède de nombreuses étiologies (Tableau II). Elle n'est jamais primitive. Nous détaillerons ici les principales causes de CIVD.

Tableau II : Etiologies de la coagulation intravasculaire disséminée, inspiré de *M. Levi et al* (30)

Sepsis et infections sévères
Traumatismes
Dommages tissulaires
Pancréatite
Cancers
Tumeurs solides
Hémopathies
Pathologies obstétricales
Embolie amniotique
Rupture placentaire
Pré-éclampsie – <i>HELLP Syndrome</i>
Hémorragie du post-partum
Atteintes vasculaires
Hémangiome géant
Anévrismes vasculaires
Insuffisance hépatique sévère
Agressions toxiques et immunologiques
Morsure de serpent – envenimation
Drogues
Incompatibilité transfusionnelle
Rejet de greffe

1) *Le sepsis*

Les infections sévères sont la cause principale de CIVD aiguë (incidence de 7,5 à 49% selon les études). Les causes les plus documentées sont les infections bactériennes à bacilles Gram négatif mais les infections à bactéries Gram positif ainsi que les infections virales, parasitaires et fongiques peuvent également être responsables de CIVD (31). Parmi les infections virales, les virus de la dengue, de l'herpès et le virus Ebola sont fréquemment associés à une CIVD. La prévalence d'une CIVD chez les patients atteints du SARS-CoV2 est, quant à elle, très faible (32).

Dans le cas du sepsis, la CIVD est secondaire à l'activation des monocytes et des cellules endothéliales sous l'effet d'endotoxines (lipopolysaccharides bactériens LPS) et de cytokines pro-inflammatoires. Cette activation endothélio-monocytaire va entraîner une surexpression du facteur tissulaire et donc une activation de la coagulation (26).

Concernant la clinique, les manifestations hémorragiques sont généralement peu fréquentes (5% des cas) (25). Les infections à méningocoques sont responsables d'un *purpura fulminans* avec manifestations thrombotiques et hémorragiques (31).

2) Les traumatismes

Il s'agit de la seconde cause de CIVD aiguës. L'activation de la coagulation est secondaire à l'expression de FT constitutif au niveau des zones traumatisées. Cette activation est une réaction visant à protéger l'organisme d'une exsanguination (31). Ceci est décrit dans plusieurs circonstances comme les brûlures étendues, les polytraumatismes, l'écrasement des membres, les chocs hyperthermiques (26).

La CIVD des traumatismes s'accompagne généralement d'un saignement microvasculaire diffus à la phase initiale puis de défaillances systémiques (31).

3) Les pathologies tumorales

Il peut s'agir de tumeurs solides, riches en FT comme les tumeurs de la prostate, du sein, des ovaires, du pancréas et du rein. Lors de la lyse tumorale (spontanée, thérapeutique ou apoptotique), le FT exprimé active la coagulation et le taux de FT est corrélé aux dépôts de fibrine et à la survenue de thromboses. Le FT peut également avoir une origine monocyttaire sous stimulation tumorale (26).

Les hémopathies malignes peuvent également se compliquer d'une CIVD. Ceci concerne principalement la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3), mais aussi les leucémies aiguës myélo-monoblastiques (LAM4) et monoblastiques (LAM5). En effet, les granulations intracytoplasmiques sont constituées de collagénases, d'hydrolases, de FT, de t-PA et de u-PA qui, lorsqu'ils sont libérés par lyse cellulaire tumorale, vont provoquer une fibrinogénolyse et une fibrinolyse exacerbée ainsi qu'un déficit acquis en TAFI et en $\alpha 2AP$ (24). Cette CIVD s'accompagne d'une symptomatologie hémorragique sévère nécessitant une prise en charge d'urgence (26).

4) Les pathologies obstétricales

La grossesse s'accompagne physiologiquement de modifications de l'hémostase. Ces changements entraînent une prédisposition au développement rapide d'une CIVD (31).

L'hématome rétroplacentaire et l'hémorragie du post-partum sont les causes obstétricales les plus fréquentes de CIVD. Cette dernière est de gravité variable, elle peut être sévère avec syndrome de défibrination majeur.

La pré-éclampsie et la stéatose aiguë gravidique sont d'autres causes obstétricales de CIVD. L'expression de FT, très abondant dans le placenta et certains tissus fœtaux, va aggraver l'état d'hypercoagulabilité observé lors d'une grossesse normale. La stéatose aiguë gravidique s'accompagne quasiment constamment d'une CIVD, diminuant le pronostic (31).

L'embolie amniotique, pathologie rare, s'accompagne généralement d'une CIVD, d'une détresse respiratoire et d'un état de choc. Le liquide amniotique possède de grandes quantités de FT, croissant avec l'âge de la grossesse (31). Une embolisation dans la circulation maternelle déclenche une coagulopathie de consommation excessive et une obstruction mécanique de la circulation pulmonaire. L'embolie amniotique se solde d'un décès dans plus de la moitié des cas (26).

La caractéristique majeure des CIVD obstétricales est leur régression spontanée lorsque la grossesse est terminée, l'évacuation du contenu utérin réalisé et le choc hypovolémique prévenu (31).

5) Les défaillances hépatiques

L'insuffisance hépatique sévère constitue un terrain propice au développement rapide d'une CIVD en cas de circonstances favorisantes telles qu'un sepsis ou l'administration de PPSB (complexe prothrombique humain). Cependant, le diagnostic de CIVD est difficile dans ces conditions car l'insuffisance hépatique entraîne des anomalies biologiques très similaires à celles observées lors d'une CIVD (Tableau III). En effet, lors d'une atteinte hépatique sévère, les capacités de synthèse des facteurs de la coagulation et des inhibiteurs physiologiques ainsi que les capacités de clairance sont déficientes (26,31).

Tableau III : Comparaison des résultats entre CIVD et insuffisance hépatique, inspiré de *T. Sinagre et A. Lebreton* (33)

	CIVD	Insuffisance hépatique
Tests globaux		
Plaquettes	↓	↓
TP	↓	↓
TCA	↑	↑
Facteurs de coagulation		
Facteurs II, VII, V et X	↓	↓
Facteurs VIII et vWF	↓	↑
Fibrinogène	↓	↓
Inhibiteurs de la coagulation		
Antithrombine	↓	↓
Protéine C	↓	↓
Protéine S	↓	↓
Marqueurs de fibrinolyse		
PDF	↑	N ou ↑
D-Dimères	↑	N ou ↑
Complexes solubles	↑	N ou ↑

↑ : augmentation, ↓ : diminution, N : normal, PDF : produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène, TCA : Temps de céphaline activée, TP : Taux de prothrombine

Une nécrose tissulaire et des lésions endothéliales peuvent être observées lors d'une cirrhose décompensée. Ceci provoque l'expression de FT aboutissant au développement d'une CIVD (26).

Une CIVD peut également se manifester lors d'une transplantation hépatique, chirurgie durant laquelle on observe de multiples désordres affectant l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. La CIVD peut être favorisée par des taux bas d'inhibiteurs de la coagulation et par des lésions endothéliales ischémiques dans les sinusoides du greffon, exprimant du FT. *Ozier* (31) avance donc qu'une CIVD survenant lors d'une transplantation hépatique peut provenir des différentes techniques chirurgicales utilisées ou de la qualité de conservation du greffon.

c. La symptomatologie clinique

Le diagnostic de CIVD repose sur l'existence d'un terrain et/ou d'une pathologie sous-jacente connus pour favoriser la survenue d'une CIVD. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques et peuvent aller de l'hémorragie à la thrombose. Lorsque ces manifestations cliniques mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, la CIVD est dite compliquée. La nature et l'intensité des manifestations cliniques sont dépendantes de l'étiologie et du terrain sous-jacent (34).

Les manifestations hémorragiques sont donc d'intensité et d'expression clinique variables. Elles sont de type pétéchies, purpura extensif, ecchymoses lie-de-vin extensives dites en « carte de géographie », hémorragies diffuses et reprise de saignements de plaies opératoires (26).

Les manifestations thrombotiques quant à elles peuvent toucher les petits et gros vaisseaux. La symptomatologie ischémique peut être transitoire et réversible ou entraîner des lésions irréversibles définitives avec nécroses tissulaires. Les thromboses peuvent donc provoquer des défaillances d'organes, des troubles neurologiques, des lésions cutanées, une atteinte rénale, des troubles pulmonaires et une atteinte vasculaire. Une microangiopathie thrombotique peut accompagner la symptomatologie (26).

2. La grossesse

Comme précisé précédemment, la grossesse connaît physiologiquement de nombreuses modifications de l'hémostase. En effet, on observe une augmentation progressive des facteurs de la coagulation, notamment des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XII, du fibrinogène et du vWF. Ceci conduit à un état d'hypercoagulabilité, marqué au terme de la grossesse et en post-partum immédiat. On observe un retour à la normale environ 4 semaines après l'accouchement (35). Une diminution des taux de protéine S durant la grossesse contribue à l'état d'hypercoagulabilité. L'antithrombine et la protéine C ne sont quant à elles pas affectées.

Parallèlement, la grossesse s'accompagne d'une réduction de l'activité fibrinolytique (36). Celle-ci est attribuée à la synthèse endothéliale et placentaire des PAI-1 et PAI-2 et à la

diminution de l'activité du t-PA pendant la grossesse. Cette hypofibrinolyse perdure donc jusqu'à l'accouchement et un retour à la normale est observé juste après le post-partum grâce à la chute brutale du PAI-2 d'origine placentaire et à la libération des activateurs du plasminogène. Dans ces conditions, toute activation anormale de la coagulation peut conduire à une activation explosive en quelques minutes de la fibrinolyse, entraînant ainsi une hypofibrinogénémie majeure avec saignement incontrôlable (4,35).

Ces modifications physiologiques de l'hémostase doivent donc être prises en compte dans l'interprétation des bilans biologiques réalisés durant la grossesse (4).

a. L'hémorragie du post-partum

L'hémorragie du post-partum demeure la première cause de mortalité maternelle malgré le fait qu'elle puisse être évitée et traitée. En effet, elle survient dans 5% des accouchements environ et est responsable de 150 000 décès maternels par an dans le monde, soit un décès toutes les 4 minutes. Il s'agit d'une urgence obstétricale (37).

Elle est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant la perte d'au moins 500 mL de sang dans les 24 heures après un accouchement par voie basse ou d'au moins 1L après un accouchement par césarienne (38). Elle survient le plus souvent dans les minutes après l'accouchement mais parfois peut apparaître après 24 heures et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement (39).

Les étiologies de l'hémorragie du post-partum sont divisées en quatre catégories appelées 4T (37,39) :

- Tonus : atonie utérine (cause la plus fréquente)
- Trauma : lésions du tractus génital
- Tissus : rétention placentaire et anomalies d'implantation placentaire
- Thrombine : anomalies de la coagulation congénitales ou acquises

Les signes cliniques sont très variables, allant de l'hémorragie massive avec syndrome de défibrination majeur à un saignement insidieux, souvent sous-estimé (37).

Au niveau de l'hémostase, on observe une hyperexpression de FT après rupture placentaire, conduisant à une activation accrue de la cascade de la coagulation entraînant

ainsi une consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes (39). L'hémorragie du post-partum accentue donc l'équilibre étant déjà à tendance pro-coagulante (40). Les transfusions massives, nécessaires pour la prise en charge de l'hémorragie, entraînent une coagulopathie additionnelle avec dilution progressive des plaquettes, activation des facteurs de la coagulation et diminution des inhibiteurs naturels. L'ensemble de ces phénomènes prédispose donc à la survenue d'une CIVD (39,40).

L'hémorragie du post-partum nécessite une prise en charge multidisciplinaire d'urgence (37).

b. La pré-éclampsie et le HELLP Syndrome

La pré-éclampsie, aussi appelée toxémie gravidique, fait partie des troubles hypertensifs de la grossesse et représente une complication commune de la grossesse. Elle affecte 5 à 7% de l'ensemble des grossesses et est responsable de 70 000 décès maternels et de 500 000 morts fœtales dans le monde tous les ans (41).

Elle est définie par l'*American College of Obstetrics and Gynecology* (41,42) par :

- La présence d'une hypertension artérielle avec une tension artérielle (TA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou une TA diastolique ≥ 90 mmHg, survenant après la vingtième semaine d'aménorrhée chez une patiente préalablement normotendue
- Une protéinurie de 300 mg ou plus par 24 heures ou d'au minimum 30 mg/dl dans deux échantillons collectés à 6 heures d'intervalle

L'origine de cette pathologie est mal connue mais semble être due à un état d'hypoxie et une ischémie placentaire consécutif à un développement pathologique du placenta et à un réseau vasculaire à résistance élevée (43).

Si l'on s'intéresse aux processus de coagulation et de fibrinolyse, lors d'une pré-éclampsie, on observe une exagération du déséquilibre vers l'hypercoagulabilité présente lors d'une grossesse normale. En effet, les femmes pré-éclamptiques montrent une expression anormalement élevée de FT par leur placenta et par les cellules endothéliales. La génération de thrombine est donc augmentée. Les taux d'AT sont nettement abaissés ainsi

que ceux de la protéine C dans les formes sévères. Concernant la fibrinolyse, l'activité du PAI-1 est augmentée mais celle du t-PA semble rester stable. Des dépôts de fibrine peuvent être mis en évidence au niveau placentaire et glomérulaire montrant ainsi l'existence d'une coagulation intravasculaire associée (31).

Le HELLP syndrome, acronyme de *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets count*, représente l'une des plus sévères formes de pré-éclampsie. Il affecte 5 à 10% des patientes ayant une pré-éclampsie et est associé à un taux élevé de morbi-mortalité maternelle et fœtale. Il survient généralement au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse mais peut aussi apparaître en période de post-partum (31,42).

Il se manifeste au niveau clinique par une douleur du quadrant supérieur droit, des nausées et vomissements et un malaise général. Il peut également se présenter sous une forme insidieuse ou sous forme atypique avec absence de protéinurie et d'hypertension (42).

Il est défini par l'association d'une hémolyse, d'une élévation des enzymes hépatiques et d'une thrombopénie. Le risque de complications augmente en cas de thrombopénie inférieure 50 G/L (31,42). Un tableau de CIVD accompagne fréquemment le HELLP syndrome, surtout en cas d'hématome intrahépatique, et lorsqu'ils sont associés, la thrombopénie est en général plus profonde et les enzymes hépatiques plus élevées. Une complication hémorragique est souvent à l'origine de l'évolution fatale du HELLP syndrome mais le rôle de la CIVD dans cette évolution des formes graves n'est pas clair (31).

c. L'embolie amniotique

L'embolie amniotique est une entité rare, survenant principalement en fin de grossesse, pendant le travail ou durant le post-partum immédiat. Il s'agit d'une urgence obstétricale associée à une morbi-mortalité maternelle et fœtale très élevée. Elle touche environ 2 à 6 grossesses sur 100 000 (44,45).

Elle correspond à l'association d'un collapsus cardiovasculaire sévère, d'un syndrome de détresse respiratoire et d'une hémorragie avec CIVD (46).

La physiopathologie de l'embolie amniotique est mal connue mais il s'agirait du passage de liquide amniotique vers la circulation maternelle par rupture de la barrière utéro-placentaire. Ceci entraîne une activation des médiateurs pro-inflammatoires similaire à une activation systémique de l'inflammation. L'ensemble de ces événements entraîne une augmentation des vasoconstricteurs pulmonaires ainsi qu'une obstruction mécanique par les composants du liquide amniotique. Une hypoxémie sévère est donc observée. Enfin, le liquide amniotique riche en FT et la réponse inflammatoire vont activer de manière exacerbée la coagulation et consécutivement entraîner une CIVD avec syndrome hémorragique. La CIVD est retrouvée dans plus de 83% des cas (47). Le liquide amniotique est également riche en t-PA, conduisant à une hyperfibrinolyse primitive.

La présentation clinique est brutale et imprévisible et est caractérisée par une triade pathognomonique : hypoxie soudaine et hypotension suivies d'une coagulopathie survenant lors du travail ou de l'accouchement (47), se manifestant par des saignements utérins et/ou dans des sites d'incision et de ponction veineuse. L'hypoperfusion utérine provoque une atonie utérine et une détresse fœtale (44).

La prise en charge doit être immédiate, sans attendre les résultats des tests biologiques (47).

3. Les pathologies hépatiques

a. L'insuffisance hépatique sévère et la cirrhose décompensée

Les maladies chroniques du foie possèdent diverses étiologies comme les hépatites virales, la consommation de drogues, d'alcool et de certains médicaments, des maladies auto-immunes et des maladies métaboliques.

La cirrhose correspond à la perte de l'architecture physiologique du foie et à la présence d'une fibrose entourant des nodules. Ceci est la conséquence d'une agression chronique du foie qui doit constamment cicatriser et se régénérer. Plus la fibrose se développe, plus le fonctionnement du foie est altéré. La cirrhose est une maladie insidieuse, lentement évolutive. Au début de la maladie, la cirrhose est dite compensée mais lorsqu'elle évolue, une décompensation est observée, caractérisée par une insuffisance hépatique

sévère avec la présence d'un ictère, des œdèmes des membres inférieurs, d'une ascite, la survenue d'une encéphalopathie hépatique, d'une hypertension portale avec risque de rupture des varices œsophagiennes. Les maladies chroniques du foie peuvent évoluer en carcinome hépatocellulaire et nécessiter une transplantation hépatique (33).

La cirrhose entraîne des troubles de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse (33) (Figure 7).

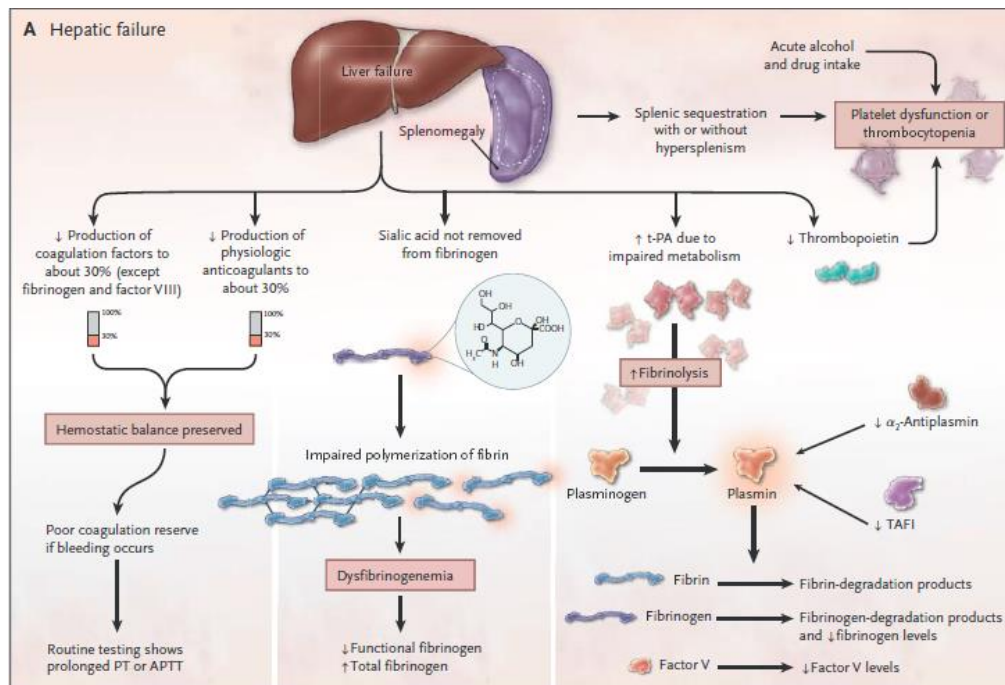


Figure 7 : Troubles de l'hémostase dans l'insuffisance hépatique d'après B.J. Hunt (48). APTT = TCA : Temps de céphaline activée, PT = TP : Taux de prothrombine, t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène, TAFI : *Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor*.

La numération plaquettaire et la thrombopoïétine sont ainsi abaissées, de même que les facteurs de la coagulation à l'exception du FVIII et du vWF, qui à l'inverse, sont augmentés et forment un complexe prothrombogène lors d'une insuffisance hépatique sévère (40). Lors d'une cholestase hépatique, l'absorption des vitamines est diminuée dont celle de la vitamine K. La synthèse des facteurs vitamino-K dépendants (facteurs II, VII, IX et X) est donc diminuée et accentue encore le déficit en facteurs de la coagulation (48). Toutes les protéines impliquées dans la fibrinolyse sont synthétisées par le foie à l'exception du t-PA et du PAI-1. Des taux plasmatiques diminués de plasminogène, d' α_2 AP, de TAFI et de facteur XIII sont retrouvés chez les patients cirrhotiques. Inversement, des taux plasmatiques de t-PA élevés sont souvent observés, résultant de l'augmentation de sa libération par les

cellules endothéliales et de la diminution de sa clairance par le foie dont les fonctions sont altérées (49–52). Les taux de PAI-1 sont, quant à eux, variables apparaissant légèrement élevés en cas de cirrhose mais ne suffisant pas à contrebalancer les taux élevés de t-PA (49,50). Ces modifications dans le système fibrinolytique lors des maladies chroniques du foie conduisent à un état d'hyperfibrinolyse primitive. A l'inverse, lors d'une insuffisance hépatique aiguë, l'hypofibrinolyse prédomine, conséquence de taux plasmatiques de PAI-1 nettement élevés (49,50).

Le rôle du TAFI dans la contribution à l'état d'hyperfibrinolyse est source de débat. Les taux diminués de TAFI lors de maladies hépatiques sont proportionnels au degré de sévérité de la maladie. Le TAFI étant un régulateur physiologique de la fibrinolyse, sa diminution fait supposer qu'il est en partie responsable de l'hyperfibrinolyse observée. Cependant *Lisman et al* (50) ont montré dans leur étude que le déficit en TAFI observé dans la cirrhose n'est pas associé à l'augmentation de la fibrinolyse plasmatique. Des résultats opposés ont été rapportés par l'étude de *Colucci et al* (49,51–53).

L'existence d'une CIVD à bas bruit a également été évoquée comme jouant un rôle dans l'augmentation de la fibrinolyse. Là encore, cette proposition est controversée. En effet, le dosage des marqueurs de la fibrinolyse comme les D-Dimères, les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) ou encore les complexes solubles ont montré des résultats élevés chez les patients cirrhotiques. Une activation intravasculaire de la coagulation et de la fibrinolyse (AICF) est retrouvée chez 30 % des cirrhotiques en fonction du degré d'insuffisance hépatique. Elle n'est pas observée chez les patients atteints de cirrhose compensée. L'AICF serait due à la formation d'un caillot de fibrine, plus sensible à la dégradation par la plasmine étant donné les taux élevés de t-PA, et à la présence d'une dysfibrinogénémie (49). Cependant, ces précédents résultats sont sources de débat car l'hypothèse que les marqueurs de fibrinolyse soient élevés à cause de la réduction des capacités de clairance par le foie malade a également été avancée (50). Pour aller à l'encontre de cette hypothèse, des autopsies ont mis en évidence des dépôts de fibrine au niveau des organes, marquant l'existence d'une « vraie » CIVD (50).

La cirrhose est une condition constituant un risque de saignement. En effet, il s'agit de la complication la plus fréquente, notamment par la rupture des varices œsophagiennes. Le rôle joué par les déficits en facteurs de la coagulation dans les saignements gastro-

intestinaux n'est pas bien établi mais un lien entre la sévérité du saignement et des déficits en facteurs de la coagulation est démontré. L'existence d'une hyperfibrinolyse biologique semble être un bon marqueur prédictif de saignement gastro-intestinal (49,54). Cette notion n'est pas validée par *Mannucci* (55) pour qui les tests classiques d'hémostase ne sont pas performants pour donner une tendance concernant les saignements des patients cirrhotiques. Selon lui, le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) n'explorent que la phase précoce de la formation de thrombine et ne mesurent pas la thrombine globale formée puis neutralisée. Des tests globaux mesurant la coagulation et la fibrinolyse montrent des résultats similaires entre les patients cirrhotiques et les patients sains. Il explique ceci par le fait que le système fibrinolytique est altéré dans le sens de l'hyperfibrinolyse par diminution des inhibiteurs mais aussi dans le sens de l'hypofibrinolyse par diminution des activateurs. C'est également le cas du système de la coagulation pour lequel on observe une diminution des facteurs mais également des inhibiteurs de la coagulation, conduisant à un équilibre entre l'hypo et l'hypercoagulabilité.

Les maladies chroniques du foie entraînent de nombreuses modifications dans le système fibrinolytique et dans l'hémostase en général mais de nombreuses questions se posent encore sur les causes et les conséquences de ces changements.

b. La transplantation hépatique

La transplantation hépatique constitue un geste à fort risque hémorragique chez les patients. En effet, malgré l'évolution des techniques chirurgicales, 75% des transplantations hépatiques nécessitent une transfusion sanguine et la morbi-mortalité à 1 an est directement corrélée à la quantité de sang transfusé per et post-opératoire (49). Cette diathèse hémorragique est liée à des troubles de l'hémostase et notamment à une augmentation de la fibrinolyse. Cependant, les désordres observés diffèrent selon les phases de l'intervention (31).

Le risque de saignement lors de la phase pré-anhépatique correspond au risque hémorragique dû à la pathologie hépatique sous-jacente. Il n'y a donc pas de différence significative entre une transplantation hépatique et une intervention abdominale chez un patient cirrhotique (49).

La phase anhépatique est quant à elle caractérisée par un processus hyperfibrinolytique primaire malgré le clampage de nombreux vaisseaux et l'absence de fonction hépatique. L'augmentation de la fibrinolyse est causée par l'absence de clairance du t-PA synthétisé et libéré par l'endothélium et la réduction en parallèle de l'activité du PAI-1 ainsi que celle de l' α 2-antiplasmine (31,49).

La phase de reperfusion du foie ou phase post-anhépatique peut conduire à un saignement diffus incontrôlable en quelques minutes à cause d'une augmentation dramatique du t-PA après la reperfusion. En général, l'état d'hyperfibrinolyse subsiste environ une heure, cependant en fonction de l'état du foie du donneur et des conditions de conservation du greffon, cet état peut durer plus longtemps, l'endothélium du donneur étant une importante source de t-PA (49).

La période post-opératoire se manifeste par une thrombopénie, secondaire aux saignements et à la consommation, se normalisant le plus souvent en deux semaines (49).

Le monitoring des processus de coagulation et de fibrinolyse durant une transplantation hépatique est essentiel. La thromboélastographie est la méthode la plus utilisée (49).

Partie 3 :

Méthodes d'exploration de la fibrinolyse et performances des tests

Nombreux sont les paramètres pouvant être dosés afin d'explorer le système fibrinolytique. Des tests spécifiques de la fibrinoformation et de la fibrinolyse sont utilisés en routine comme le dosage des PDF, des D-Dimères, des monomères de fibrine ou encore des complexes solubles. Le test de Von Kaulla, la thromboélastographie (TEG®) et la thromboélastométrie rotative (ROTEM®) explorent de manière plus globale la coagulation et/ou la fibrinolyse. Par ailleurs, les activateurs ou inhibiteurs spécifiques de la fibrinolyse comme le dosage du plasminogène, du t-PA, du PAI-1 ou encore de l' α 2AP peuvent également être dosés.

A. Principe et performances des tests utilisés en laboratoire

1. Les marqueurs de fibrinoformation et de fibrinolyse
 - a. Le dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène

Les PDF sont issus de la dégradation de la fibrine et du fibrinogène par la plasmine. Ils représentent un groupe hétérogène de fragments de tailles et de compositions diverses et comprennent les D-Dimères.

Le dosage des PDF est indiqué en cas de suspicion, de diagnostic et de suivi d'une CIVD et leur concentration est prise en compte dans le score de l'ISTH pour la CIVD. Ils sont également dosés pour le diagnostic ou le suivi de toute fibrinolyse, qu'elle soit primitive ou secondaire (56).

Plusieurs méthodes de dosage existent en France et sont décrites dans le Tableau IV.

Tableau IV : Réactifs commercialisés en France pour le dosage des PDF.

Nom commercial	Valeur de référence	Principe technique	Avantages/Inconvénients
FDP Plasma STAGO®	< 5 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> -Technique manuelle -Agglutination de particules de latex sensibilisées à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-PDF -Différentes dilutions du plasma à tester sont mises au contact de ces particules et l'observation d'une agglutination permet d'obtenir un taux de PDF plasmatiques totaux 	<ul style="list-style-type: none"> -Rapide, simple, peu coûteuse -Résultats semi-quantitatifs -Lecture du résultat opérateur-dépendante -Manque de reproductibilité (56) -Cotation NABM = B30
STA-Liatest FDP® HemosIL FDP ACL- TOP®	< 5 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> -Dosage immunoturbidimétrique automatisé -Particules de latex sensibilisées avec un anticorps monoclonal spécifique du fragment D -Plasma contenant des PDF mis au contact de ces particules → agglutination -Agglutination proportionnelle à la quantité de PDF -Lumière transmise mesurée 	<ul style="list-style-type: none"> -Automatisé -Facilement applicable aux laboratoires de routine -Résultats quantitatifs -Plus rapide que la méthode manuelle -Lecture du résultat non-opérateur dépendante -Bonne reproductibilité (57) -N'entre pas dans la NABM

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

Des résultats faussement positifs sont observés lors de toute amorce, même minime de coagulation du prélèvement. De plus, le dosage des PDF ne permet pas de différencier les produits issus de la dégradation du fibrinogène et ceux issus de la dégradation de la fibrine donc ne permettent pas de distinguer une CIVD d'une augmentation de l'activité fibrinolytique (58).

b. Le dosage des D-Dimères

Les D-Dimères sont des produits de dégradation spécifique de la fibrine. Comme les PDF, ce sont des fragments de tailles et de compositions diverses mais ils ont tous en commun la présence de deux domaines D liés entre eux par une liaison covalente formée après action du facteur XIII. Les D-Dimères sont le témoin d'une activation de la coagulation.

De nombreuses techniques de dosages sont actuellement disponibles sur le marché en France et sont décrites dans le tableau V.

Tableau V : Réactifs commercialisés en France pour le dosage des D-Dimères.

Nom commercial	Valeur de référence	Indication	Principe technique	Avantages/Inconvénients
D-Di Test STAGO®	500 ng/mL	Diagnostic de CIVD	<ul style="list-style-type: none"> -Technique manuelle -Semi-quantitative -Agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux dirigés contre les D-Dimères 	<ul style="list-style-type: none"> -Rapide et facile à réaliser -Résultats semi-quantitatifs -Lecture du résultat opérateur-dépendante -Bonne Sp dans le diagnostic de CIVD (59,60) -Ss et VPN médiocres dans le diagnostic d'exclusion des MTEV (59,60) -Cotation NABM = B30
STA-Liatest D-Di® IL HemosiL D-Dimer HS 500® Tina-quant D-dimer Gen.2 ROCHE® Innovance D-dimères SIEMENS®	500 ng/mL (FEU)	Diagnostic d'exclusion des MTEV et diagnostic de CIVD	<ul style="list-style-type: none"> -Technique automatisée -Quantitative -Suspension de particules de latex adsorbées avec le fragment F(ab')₂ d'un anticorps monoclonal spécifique du domaine D-Dimère -Agglutination des particules de latex proportionnelle à la quantité de D-Dimère présents dans le plasma -Lumière transmise mesurée par immunoturbidimétrie 	<ul style="list-style-type: none"> -Résultats quantitatifs -Rapide (15 minutes) -Observateur indépendant -Ss et VPN proches de 100 % mais Sp (environ 50%) et VPP (environ 65%) moyennes dans le diagnostic des MTEV (60,61) -Cotation NABM = B60
Asserachrom D-Di STAGO®	500 ng/mL (FEU)	Diagnostic d'exclusion des MTEV et diagnostic de CIVD	<ul style="list-style-type: none"> -Technique manuelle -Technique ELISA sandwich en microplaque -Un anticorps monoclonal dirigé contre les D-Dimères est fixé au fond des puits de la microplaque. Les D-Dimères contenus dans le plasma à tester se fixent aux anticorps de capture. L'ajout d'un second anticorps se fixant aux D-Dimères forme un sandwich. L'ajout d'un substrat réagissant aux complexes D-Dimères/anticorps produit un signal dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de D-Dimères. 	<ul style="list-style-type: none"> -Résultats quantitatifs -Mesure de faibles quantités de D-Dimères -Technique longue (2 à 4 heures) → non adaptée au diagnostic d'urgence -Méthode non adaptée au dosage unitaire -Ss et VPN d'environ 95% alors que Sp et VPP d'environ 50-60% dans le diagnostic de MTEV (61,62) -Technique de référence parmi les dosages de D-Dimères -Cotation NABM = B60

VIDAS DD Exclusion II BIOMERIEUX®	500 ng/mL (FEU)	Diagnostic d'exclusion des MTEV et diagnostic de CIVD	<ul style="list-style-type: none"> -Technique automatisée -Technique ELFA -Utilise le même principe technique que l'ELISA en microplaque mais la détection finale se fait par fluorescence 	<ul style="list-style-type: none"> -Résultats quantitatifs -Rapide (35 minutes) -Réactifs unitaires, prêts à l'emploi -Observateur indépendant -Excellentes Ss et VPN (proches de 100%) dans le diagnostic des MTEV (59,61) -Test de référence dans l'exclusion des MTEV -Cotation NABM = B60
Nycocard D-Dimer NYCOMED PHARMA®	500 ng/mL	Diagnostic d'exclusion des MTEV et diagnostic de CIVD	<ul style="list-style-type: none"> -Technique automatisée -Technique ELISA membranaire par immunofiltration -Le plasma est déposé sur une membrane filtrante en présence d'une solution contenant un anticorps monoclonal spécifique des D-Dimères couplé avec des particules d'or -Migration chromatographique sur la membrane -Révélation du complexe par un second anticorps 	<ul style="list-style-type: none"> -Résultats quantitatifs -Rapide (moins de 5 minutes) -Réactifs unitaires, prêts à l'emploi -Ss et VPN dans le diagnostic de MTEV inférieures à celles des techniques ELISA, ELFA et immunoturbidimétriques (59,60) -Cotation NABM = B60
SimpliRED D-Dimer AGEN®	/	Diagnostic de CIVD	<ul style="list-style-type: none"> -Technique manuelle -Hémagglutination sur sang total -Utilisation d'un anticorps dirigé contre les hématies (non agglutinant) et d'un anticorps dirigé contre les D-Dimères -Le complexe D-Dimères/anticorps se fixe aux hématies par le premier anticorps -Hémagglutination visible 	<ul style="list-style-type: none"> -Résultats qualitatifs (positif ou négatif) -Très rapide (2 minutes) -Observateur-dépendant -Sensibilité limitée (59,60) -N'entre pas dans la NABM

Ss = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative, MTEV = maladies thrombo-emboliques veineuses, FEU = *fibrinogen equivalent unit*, ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELFA = *enzyme-linked fluorescent assay*

Les D-Dimères sont augmentés dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques dont l'âge, la grossesse, les infections, les cancers, les affections coronariennes et hépatiques, les artériopathies périphériques et les hématomes (62).

Il est recommandé d'adapter le seuil de positivité des D-Dimères à partir de l'âge de 50 ans en multipliant l'âge du patient par 10. Ceci permet de garder des performances satisfaisantes dans le diagnostic d'exclusion des MTEV sans perte de sûreté (63,64).

c. Le dosage des complexes solubles et des monomères de fibrine

Les monomères de fibrine (FM) se forment après le clivage des fibrinopeptides A et B du fibrinogène par la thrombine. Ils sont donc spécifiques d'une activation intravasculaire de la coagulation. Ils sont constitués d'un fragment E et de deux fragments D. Les monomères de fibrine en circulation se complexent au fibrinogène et aux PDF afin de former des complexes solubles (CS), témoins de l'action de la thrombine sur le fibrinogène et d'une amorce de la coagulation *in vivo*. La recherche de complexes solubles est donc un marqueur indirect de la présence de monomères de fibrine dans le plasma d'un patient (58).

Le dosage des complexes solubles et des monomères de fibrine est indiqué lors de la suspicion et le suivi d'une CIVD. Il permet également de faire le diagnostic différentiel entre une fibrinolyse aiguë primaire et une fibrinolyse secondaire à une CIVD (65).

Contrairement aux D-Dimères, les monomères de fibrine n'augmentent pas avec l'âge.

Les techniques de dosage des complexes solubles et des monomères de fibrine ont fortement évolué au fil des années. Les différentes techniques développées sont décrites dans le tableau VI.

Tableau VI : Techniques de dosages des complexes solubles et des monomères de fibrine développées au cours du temps.

Test	Principe technique	Avantages/Inconvénients
Test à l'éthanol , décrit par <i>Godal et al</i> (66) Test au sulfate de protamine , décrit par <i>Lipinski et al</i> (67)	-Ajout d'éthanol ou de sulfate de protamine au plasma -Modification des conditions physico-chimiques du plasma -Mise en évidence des CS par formation d'un gel ou d'un pseudocajlot (filaments de fibrine) visible à l'œil nu (58)	-Simples, rapides, peu coûteuses -Résultats semi-quantitatifs -Opérateur dépendant -Relativement spécifiques mais peu sensibles vis-à-vis de la CIVD (58) -Faux positifs si faible concentration en fibrinogène ou en cas de phénomène de dilution après transfusion
Test par hémagglutination , décrit par <i>Largo et al</i> (68)	-Hématies sensibilisées par des FM -Plasma à tester mis en contact avec ces hématies -FM présents dans ce plasma vont se polymériser avec ceux présents sur les hématies du réactif -Hémagglutination	-Résultats qualitatifs -Opérateur-dépendant -Manque de reproductibilité et de précision -Plus sensible et spécifique que les tests précédents
Coaset Fibrin Monomer , développée par le laboratoire <i>Kabi Vitrum Diagnostica</i> ® (69)	-Technique par spectrophotométrie utilisant un substrat chromogénique, la 4- nitroaniline (absorbance mesurée à 405 nm) -Réaction enzymatique faisant intervenir du plasminogène en quantité connue et du t-PA en excès. Les FM présents dans le plasma vont permettre au t-PA de se fixer et donc d'activer le plasminogène en plasmine. Cette dernière protéolyse le substrat chromogénique et la 4-nitroaniline ainsi formée est proportionnelle à la quantité de FM présents dans le plasma à tester.	-Résultats quantitatifs -Bonne sensibilité et bonne reproductibilité vis-à-vis de la CIVD -Bonne corrélation avec la technique par agglutination -Interférence avec les PDF et l' α 2AP observée -N'est plus utilisée aujourd'hui
Agglutination de particules de latex avec l'anticorps monoclonal IF-43 , développé par <i>G.Soe et al</i> (70)	-Technique immunoturbidimétrique automatisée -L'anticorps IF-43 est dirigé contre la chaîne A α du domaine E des FM. Cet épitope est révélé après clivage des fibrinopeptides A par la thrombine. -Un changement de conformation de cet épitope provoqué par la liaison d'un FM au fibrinogène ou aux PDF est nécessaire à la reconnaissance par l'anticorps.	-Dosage uniquement des CS et non des FM seuls circulants -Test peu évalué

Agglutination de particules de latex avec l'anticorps monoclonal F405 , décrit par <i>Hamano et al</i> (71)	-Technique immunoturbidimétrique automatisée -Anticorps dirigé contre la région N-terminale de la chaîne A α du domaine E des FM, également révélée après clivage des fibrinopeptides A par la thrombine. La molécule de fibrinogène possède deux fibrinopeptides A, l'anticorps possède donc deux sites de liaisons sur le FM.	-L'anticorps F405 reconnaît les FM seuls ainsi que les fragments X, Y et E des FM (après action de la thrombine) mais ne reconnaît ni le fibrinogène et ses produits de dégradation, ni les D-Dimères. (72) -Résultats quantitatifs -Bonne répétabilité, reproductibilité et sensibilité vis-à-vis de la CIVD
--	---	---

Les kits commerciaux actuellement sur le marché en France ainsi que leur principe technique sont décrits dans le tableau VII.

Tableau VII : Réactifs commercialisés en France pour le dosage des complexes solubles et des monomères de fibrine.

Nom commercial	Valeur de référence	Principe technique	Avantages/Inconvénients
FS Test STAGO®	/	-Technique manuelle -Hématies sensibilisées par des FM -Plasma à tester mis en contact avec ces hématies → les FM présents dans ce plasma vont se polymériser avec ceux présents sur les hématies du réactif -Réaction d'hémagglutination	-Résultats qualitatifs (négatif ou positif) -Opérateur-dépendant -Non adapté aux nouveau-nés (prélèvement souvent difficile et défaut de polymérisation du fibrinogène) -Ss et Sp vis-à-vis de la CIVD d'environ 95% d'après le fournisseur -N'entre pas dans la NABM
STA-Liatest FM STAGO®	6 µg/mL	-Technique automatisée -Méthode immunoturbidimétrique par agglutination de particules de latex sensibilisées - Plasma à tester en mis en contact avec des particules de latex sensibilisées avec l'anticorps F405. -FM présents dans le plasma sont reconnus par l'anticorps → agglutination -Augmentation de la turbidité du milieu, détectée par spectrophotométrie. -Turbidité proportionnelle à la quantité de FM présents dans le plasma à tester	-Résultats quantitatifs -Test répétable, reproductible et stable (73) -Facile d'utilisation -Meilleure sensibilité vis-à-vis de la CIVD que le FS Test® (65) -VPP = 100% si résultat > 65 µg/ml (73) -N'entre pas dans la NABM

d. La cinétique des marqueurs

Tous ces marqueurs de la fibrinolyse n'apparaissent pas simultanément d'après *Wada et al* (Figure 8).

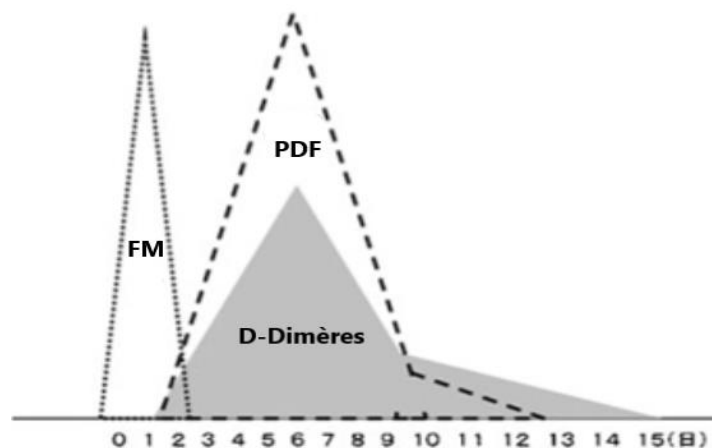


Figure 8 : Cinétique d'apparition des marqueurs de la fibrinolyse lors d'un événement thrombotique inspirée de H. Wada et al (74). FM : Monomères de fibrine, PDF : produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène. Le temps 0 correspond à la survenue d'un événement thrombotique.

Les FM ont une apparition plus précoce que les PDF et les D-Dimères et reviennent à la normale au bout de 2 ou 3 jours. Les PDF et D-Dimères augmentent un jour après la formation du thrombus, reflétant la fibrinolyse secondaire, et reviennent à la normale à la disparition complète du caillot, pouvant aller jusqu'à 15 jours après l'évènement. En pratique, les concentrations plasmatiques de FM et de D-dimères sont bien corrélées après un événement thrombotique, suggérant que la fibrinolyse secondaire survient immédiatement après la formation du caillot. Ceci montre donc les limites de la cinétique proposée. La diminution plus rapide des FM peut également s'expliquer par leur courte demi-vie (environ 2,5 heures), comparée à celle des D-Dimères qui est de l'ordre de 16h (75).

2. Les tests globaux

a. Le temps de lyse des euglobulines plasmatiques ou test de Von Kaulla

Le temps de lyse des euglobulines plasmatiques (TLE) est une méthode sensibilisée permettant d'apprécier *in vitro* l'activité fibrinolytique globale (58).

Le principe de cette technique consiste à placer le plasma du patient, obtenu après centrifugation, en milieu acide et à froid, entraînant la précipitation des protéines plasmatiques dont les facteurs de la coagulation, le fibrinogène, le plasminogène et les activateurs de la fibrinolyse. Les inhibiteurs du système fibrinolytique restent, quant à eux, dans le surnageant qui sera éliminé par retournement. Le précipité de protéines plasmatiques (euglobulines) est ensuite mis en solution dans un tampon puis recalcifié à 37°C. Le caillot d'euglobulines est ainsi formé et le temps nécessaire pour sa lyse complète est mesuré. La présence du caillot est vérifiée à intervalles de temps réguliers afin de déterminer le plus précisément possible le temps de lyse complète du caillot (76).

Lors d'une hypofibrinogénémie sévère inférieure à 0,5 g/L, les euglobulines sont incoagulables en présence de calcium. Il est donc nécessaire d'ajouter une solution de fibrinogène humain au plasma du patient afin d'obtenir un taux de fibrinogène plasmatique d'au moins 1 g/L.

Une agitation trop importante du tube peut entraîner une rétraction du caillot d'euglobulines, simulant ainsi une fibrinolyse excessive.

Le temps de lyse normal des euglobulines plasmatiques est compris entre 3 et 5 heures. On parle de fibrinolyse aiguë lorsque le temps de lyse est inférieur à 30 min, de fibrinolyse franche lorsque le temps de lyse est compris entre 30 minutes et 1 heure 30, et de fibrinolyse modérée à fruste lorsque le temps de lyse est compris entre 1 heure 30 et 3 heures (58). Un temps de lyse inférieur à 1 heure 30 est corrélé avec un risque hémorragique.

Il s'agit d'un test peu coûteux, facile à mettre en œuvre mais qui possède une faible sensibilité (4).

Ce test peut également être réalisé sur sang total, le temps normal de lyse du caillot est alors de l'ordre de deux jours (58).

Le TLE permet donc d'apprécier l'activité du t-PA mais pas celle des inhibiteurs de la fibrinolyse, et de mettre en évidence une hyperfibrinolyse primitive (libération massive de t-PA) ou secondaire à une consommation (CIVD).

b. La thromboélastographie et la thromboélastométrie rotative

La thromboélastographie et la thromboélastométrie rotative sont réalisées sur deux appareils qui permettent d'apprécier la coagulabilité globale du sang en mesurant la viscosité de celui-ci au cours des différentes étapes de l'hémostase (hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse).

Le thromboélastogramme (TEG®) est composé d'une cuve mobile effectuant des rotations de 4,45 degrés toutes les 5 secondes, dans laquelle est placé le sang total ou le plasma à tester. Un cylindre suspendu à un fil de torsion dont l'extrémité est fixe, est plongé dans la cuve et donc dans le sang. Au fur et à mesure de la constitution du caillot et donc de l'augmentation de la viscosité du sang, les mouvements de la cuve sont transmis au cylindre. Ces mouvements sont détectés et enregistrés sur un moniteur sous forme de tracé à deux branches symétriques dont l'écartement progressif objective la constitution du caillot. La TEG permet l'analyse de deux échantillons simultanément, ou du même échantillon traité de deux manières différentes (77,78).

Concernant la thromboélastométrie rotative (ROTEM®), l'appareil est constitué d'une cuve immobile placée à 37°C et dans laquelle le sang ou le plasma à tester est placé. Dans ce système, il s'agit de la tige, suspendue à un mécanisme de roulement à billes, qui effectue des rotations de 4,75 degrés toutes les 6 secondes. Lorsque le caillot se forme, le mouvement de l'axe est gêné et ces informations sont transmises à un système de détection optique puis traduites en diagramme similaire à celui obtenu par thromboélastographie. La thromboélastométrie rotative permet l'analyse de quatre échantillons simultanément, ou du même échantillon traité de quatre manières différentes (78,79).

La thromboélastographie et la thromboélastométrie rotative donnent un résultat sous la forme d'un graphe qui, par le calcul de différents paramètres, apporte des informations sur les trois étapes de l'hémostase (Figure 9).

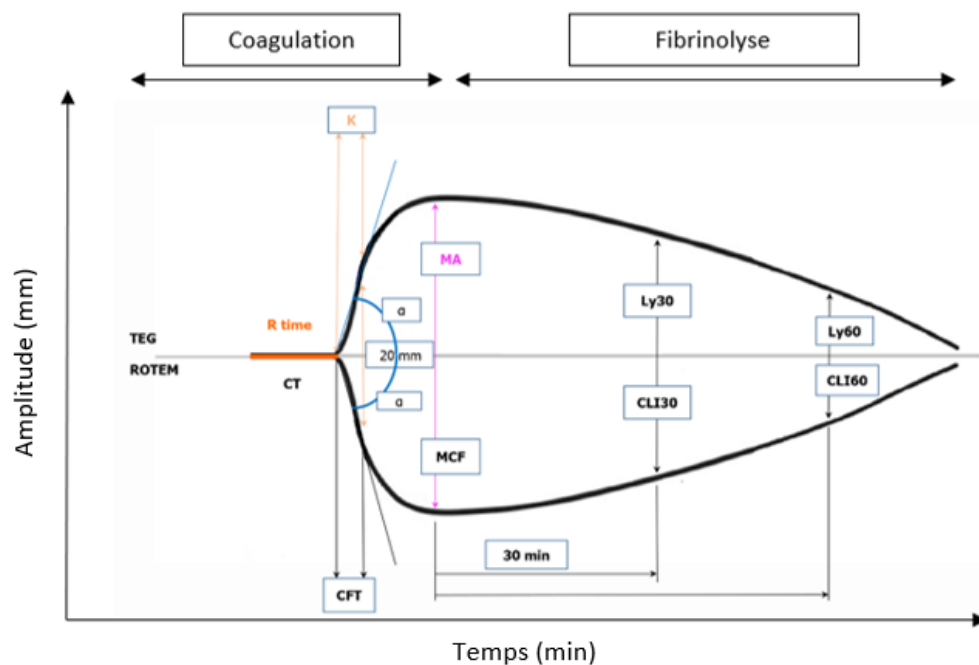


Figure 9 : Illustration d'un graphe normal obtenu par TEG® et ROTEM® inspirée de A. Buliarca and al (80). α : pente, CFT : Clot Formation Time, CLI30 : Clot Lysis Index 30, CLI60 : Clot Lysis Index 60, CT : Clotting Time, K : Kinetics Time, Ly30 : Lysis Index 30, Ly60 : Lysis Index 60, MA : Maximum Amplitude, MCF : Maximum Clot Firmness, R : Reaction Rate, ROTEM : thromboélastométrie rotative, TEG : Thromboélastographie.

Les paramètres obtenus et leur signification en fonction de la méthode utilisée sont décrits dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Description des paramètres mesurés par TEG® et par ROTEM®, inspiré de D. Whiting et JA. DiNardo (78) et L. Rugeri et al (79)

TEG®	ROTEM®	Description	Représentation
R (Reaction Rate)	CT (Clotting Time)	Temps pour lequel le tracé atteint une amplitude de 2 mm depuis le début de la réaction	Facteurs de la coagulation Voie intrinsèque
K (Kinetics Time)	CFT (Clot Formation Time)	Temps nécessaire pour que l'amplitude augmente de 2 à 20 mm	Fibrinogène et numération plaquettaire
α	α	Angle déterminé par la pente du tracé depuis R/CT jusqu'à K/CFT	Fibrinogène et numération plaquettaire
MA (Maximum Amplitude)	MCF (Maximum Clot Firmness)	Amplitude maximale atteinte par le tracé correspondant à la solidité maximale du caillot	Numération et fonction plaquettaire Fibrinogène Facteur XIII
Ly30 (Lysis Index 30)	CLI30 (Clot Lysis Index 30)	Indice de lyse du caillot = pourcentage de réduction calculé par le rapport de l'amplitude mesurée à 30 ou 60 minutes sur l'amplitude maximale (MA ou MCF)	Fibrinolyse
Ly60 (Lysis Index 60)	CLI60 (Clot Lysis Index 60)		

D'autres paramètres que ceux représentés dans le tableau précédent peuvent être mesurés que ce soit en TEG® ou en ROTEM® afin d'obtenir des informations complémentaires sur le système hémostatique du patient.

En fonction des valeurs des paramètres décrits précédemment et de l'allure globale du graphe, nous pouvons déduire l'état de coagulabilité du patient (Figure 10).

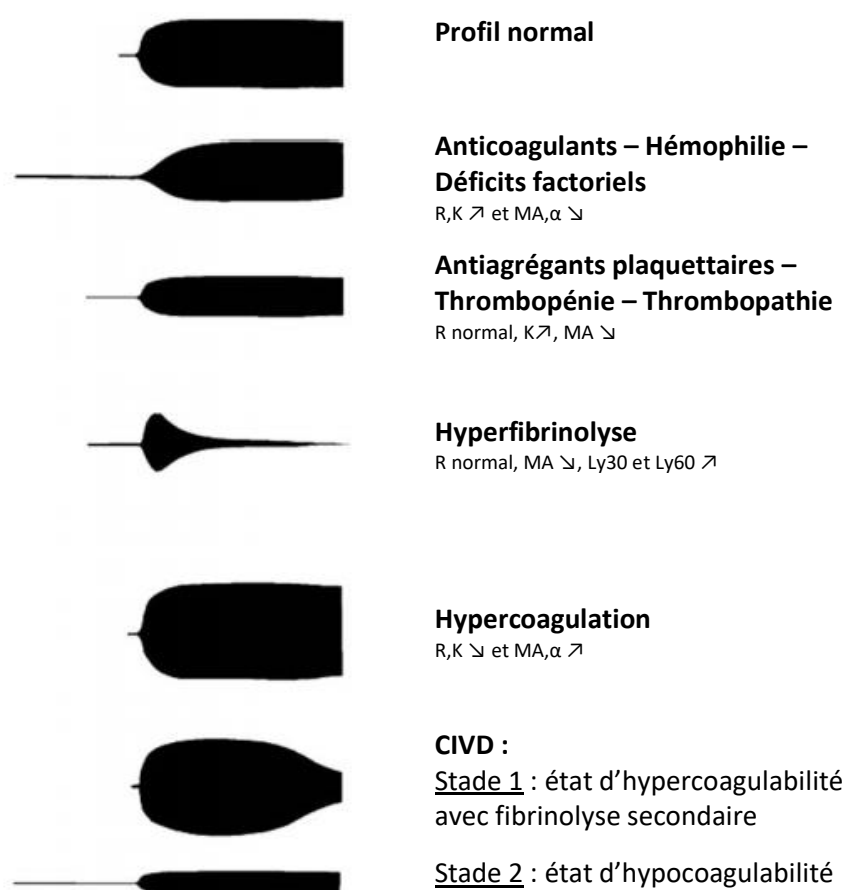


Figure 10 : Interprétation des tracés obtenus par TEG® inspirée de D. Whiting et JA. DiNardo (78). α : pente, K : Kinetics Time, Ly30 : Lysis Index 30, Ly60 : Lysis Index 60, MA : Maximum Amplitude, R : Reaction Rate.

Les différentes phases de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse peuvent être évaluées en utilisant des réactifs spécifiques comme par exemple, le kaolin permettant l'exploration de la voie intrinsèque pour le TEG®, et le FIBTEM® évaluant la présence d'un déficit en fibrinogène ou des troubles de polymérisation de la fibrine pour le ROTEM® (78).

En clinique, le TEG® et le ROTEM® sont principalement utilisés pour diagnostiquer des altérations du système hémostatique chez les patients ayant une symptomatologie hémorragique. En effet, les résultats de ces tests prennent aujourd'hui une grande place dans les algorithmes décisionnels de transfusion. Ils permettent de réduire l'administration de produits sanguins labiles et d'orienter la thérapeutique vers des agents hémostatiques spécifiques. De plus, les résultats sont obtenus dans un délai plus court (15 à 20 minutes) que les tests de laboratoire standards de type TP, TCA, plaquettes, fibrinogène (45 à 60 minutes) (78).

L'utilisation de ces tests lors des transplantations hépatiques a permis de réduire l'administration de PFC (Plasma Frais Congelé) et de prédire les hyperfibrinolyse peropératoires. En cas de chirurgie cardiaque, ces tests permettent également de prédire le risque hémorragique et de réduire les transfusions de concentrés de globules rouges et autres produits sanguins. La morbi-mortalité pouvant accompagner ces chirurgies est donc diminuée. Chez les patients polytraumatisés, le TEG® et le ROTEM® ont été définis comme étant plus sensibles que les tests standards de laboratoire pour diagnostiquer une coagulopathie aigue. Ces analyses ont également un intérêt lors de la survenue d'une hémorragie du post-partum afin de détecter rapidement une anomalie de l'état de coagulabilité et du système fibrinolytique de la patiente, permettant ainsi une prise en charge rapide et spécifique, ainsi que le suivi du traitement administré. Enfin, des études récentes ont montré que l'utilisation du TEG® et du ROTEM® chez les patients hémophiles permettrait de déterminer le phénotype hémorragique du patient et d'évaluer sa réponse aux traitements par des agents by-passants (78,79).

L'inconvénient de ces appareils est qu'ils ont un coût élevé, qu'ils nécessitent la formation et une collaboration étroite entre le personnel de laboratoire et du service clinique, avec une absence de standardisation concernant l'interprétation des seuils dans la stratégie transfusionnelle, rendant leur application encore difficile (81).

3. Les marqueurs spécifiques de la fibrinolyse

a. Le dosage du plasminogène

Le plasminogène, synthétisé par le foie, est le zymogène de la plasmine, enzyme clé de la fibrinolyse.

Le dosage fonctionnel du plasminogène est réalisé par une technique chromogène amyolytique qui consiste à ajouter de la streptokinase en excès au plasma à tester. Le plasminogène présent dans le plasma forme un complexe « plasmine-like » avec la streptokinase agissant sur un substrat chromogène. La quantité de complexes formés est proportionnelle à la quantité de plasminogène présente dans le plasma (82).

Un dosage immunologique par immunodiffusion radiale ou par néphélémétrie peut être réalisé en cas de dysplasminogénémie.

Les valeurs normales de plasminogène plasmatique sont comprises entre 130 et 200 mg/L (83).

Le plasminogène est augmenté en cas de syndromes inflammatoires et infectieux et au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. Il est diminué chez les nouveaux nés et les prématurés, lors d'hépatopathies, de traitements thrombolytiques et lors de déficits constitutionnels.

b. Le dosage du t-PA

Le t-PA est l'activateur principal du plasminogène, conduisant à la formation de plasmine. Il est synthétisé par les cellules endothéliales et possède une demi-vie de 5 minutes.

Le dosage fonctionnel du t-PA est réalisé par mesure de la plasmine formée en présence d'un excès de plasminogène et de fibrine.

Le dosage antigénique du t-PA peut également être réalisé, il se fait par méthode ELISA mais ne distingue pas le t-PA libre du t-PA complexé aux inhibiteurs.

Les valeurs normales sont faibles, elles varient entre 1 et 12 ng/mL.

Le dosage du t-PA nécessite des conditions de prélèvement strictes dont l'absence de garrot pour éviter la libération artéfactuelle de t-PA par l'endothélium. Les taux de t-PA varient au cours de la journée (faibles le matin et augmentent pendant la journée), en cas de syndrome métabolique, d'inflammation, en fonction de l'âge et de la grossesse (plus faibles chez les personnes âgées et en fin de grossesse) (82).

c. Le dosage du PAI-1

Le PAI-1 est un inhibiteur ubiquitaire du t-PA et de l'u-PA. Il est contenu dans les granules alpha plaquettaires.

Le dosage fonctionnel du PAI-1 se fait par technique chromogénique amyolytique (82).

Le dosage antigénique du PAI-1 par technique ELISA est le plus effectué. Plusieurs anticorps monoclonaux sont disponibles. En fonction de la trousse utilisée, les valeurs normales varient entre 2 et 100 ng/mL.

Le dosage est indiqué lors d'un syndrome hémorragique inexpliqué, associé au temps de lyse des euglobulines et au dosage du t-PA ; lors d'états thrombotiques et comme marqueur pronostique dans les septicémies à méningocoques.

Les taux plasmatiques de PAI-1 varient au cours de la journée avec des taux plus élevés le matin. Le PAI-1 circulant augmente également avec l'âge, l'inflammation, en cas de syndrome métabolique, d'un état thrombotique, d'obésité, de grossesse, d'états septiques ou encore d'hypertriglycémie ou de diabète.

d. Le dosage de l' α 2-antiplasmine

L' α 2AP est l'inhibiteur spécifique de la plasmine, empêchant l'extension du processus fibrinolytique. Elle est synthétisée par le foie et possède une demi-vie de 2 à 4 jours.

Le dosage, réalisé devant un syndrome hémorragique inexpliqué, se fait par technique chromogénique amidolytique. Il s'agit d'un test d'inhibition rapide de la plasmine après ajout d'une quantité fixe de cette dernière. La quantité résiduelle de plasmine est proportionnelle à la quantité d' α 2AP plasmatique et est quantifiée à l'aide d'un substrat chromogène spécifique (82).

Les valeurs normales chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte sont comprises entre 80 et 120%.

L' α 2AP augmente avec l'âge et au cours de la grossesse mais diminue en cas d'insuffisance hépatique.

B. Interprétation des résultats biologiques en fonction des pathologies

1. La coagulation intravasculaire disséminée

Le diagnostic biologique de la CIVD repose sur un ensemble d'arguments biologiques. Il n'existe pas de test simple et unique pour confirmer ou exclure le diagnostic de CIVD. L'exploration se fait donc sur différents niveaux, d'abord par les tests d'hémostase standards de laboratoire puis par des tests plus spécifiques de dosage des marqueurs de fibrinoformation et de fibrinolyse. Les résultats de ces tests sont ensuite inclus dans des scores de probabilité diagnostique de CIVD.

a. Les résultats des tests biologiques et leur interprétation

Lors d'une CIVD, les tests de routine en hémostase montrent les résultats suivants :

- Une **numération plaquettaire diminuée** ou qui chute brutalement en comparaison avec une antériorité récente. La thrombopénie est le témoin de l'activation et de la consommation intravasculaire des plaquettes. Elle est parfois très profonde.
- Un **allongement du TCA et du TQ (Temps de Quick)** est observé dans 50 à 70 % des cas mais un TP ou un TCA normal n'exclut pas une CIVD.

- Une **diminution des facteurs de la coagulation**, témoin de leur consommation excessive. Le facteur V, activé par les premières traces de thrombine formée, a un taux plus bas que les autres facteurs.
- Le **fibrinogène** plasmatique est diminué voire effondré.

Lorsque les paramètres précédents sont observés sur un bilan d'hémostase, on va utiliser des tests complémentaires plus spécifiques explorant la fibrinoformation et/ou la fibrinolyse :

- Les **PDF** sont augmentés, reflétant le processus fibrinolytique exacerbé.
- Les **D-dimères**, indicateurs indirects de la formation de fibrine et dépendants de la réaction fibrinolytique, sont également augmentés.
- Les **monomères de fibrine** ou les **complexes solubles** (contenant des monomères de fibrine), indicateurs de fibrinoformation, sont augmentés en cas de CIVD.

Les dosages des marqueurs spécifiques de la fibrinolyse ne sont en pratique pas réalisés mais en cas de dosage ils montrent des taux de PAI-1 augmentés et des taux de plasminogène et d' α 2AP diminués.

Les dosages de l'antithrombine et de la protéine C ne sont habituellement pas réalisés dans le diagnostic de la CIVD mais ils montreraient des taux diminués (26).

L'ensemble de ces tests permettent de faire le diagnostic différentiel de la CIVD avec la fibrinolyse primitive pouvant survenir lors de chirurgies hépatiques et pulmonaires, lors de cirrhoses hépatiques ou de complications obstétricales.

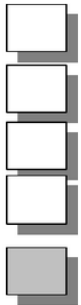
b. Les scores diagnostic

Plusieurs sociétés ont mis en place des scores de critères de diagnostic des CIVD. C'est le cas de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), de la JMHLW (*Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare*) et de la JAAM (*Japanese Association for Acute Medicine*).

Le score utilisé en France est le score de l'ISTH qui correspond à un algorithme en cinq étapes (Tableau IX).

Tableau IX : Algorithme ISTH de diagnostic de la CIVD décompensée d'après FB. Taylor Jr et al (23).

1. Risk assessment: Does the patient have a underlying disorder known to be associated with overt DIC?
If yes: proceed; If no: do not use this algorithm;
2. Order global coagulation tests (platelet count, prothrombin time (PT), fibrinogen, soluble fibrin monomers or fibrin degradation products)
3. Score global coagulation test results

<p>⚡ platelet count ($>100 = 0$; $<100 = 1$; $<50 = 2$)</p> <p>⚡ elevated fibrin-related marker (e.g. soluble fibrin monomers/fibrin degradation products) (no increase: 0; moderate increase: 2; strong increase: 3)</p> <p>⚡ prolonged prothrombin time ($< 3 \text{ sec.} = 0$; $> 3 \text{ sec. but } < 6 \text{ sec.} = 1$; $> 6 \text{ sec.} = 2$)</p> <p>⚡ fibrinogen level ($> 1.0 \text{ gram/l} = 0$; $< 1.0 \text{ gram/l} = 1$)</p>	
--	---
4. Calculate score
5. If ≥ 5 : compatible with overt DIC; repeat scoring daily
If < 5 : suggestive (not affirmative) for non-overt DIC; repeat next 1-2 days;

Le score de l'ISTH prend en compte la numération plaquettaire, l'augmentation d'un marqueur de la fibrinolyse, l'élévation du taux de prothrombine et le taux de fibrinogène.

La présence d'une pathologie sous-jacente connue pour favoriser les CIVD est indispensable à l'utilisation de ce score. Les signes cliniques n'ont cependant pas été inclus dans le score. Concernant le dosage des marqueurs de la fibrinolyse, des valeurs seuils doivent être définies pour distinguer les augmentations modérées et sévères en fonction du paramètre utilisé. Un score supérieur ou égal à 5 est en faveur d'une CIVD alors qu'un score inférieur à 5 peut être un indicateur de CIVD compensée (« *non-overt DIC* » ou pré-CIVD) (23).

Ce score possède une sensibilité de 91% et une spécificité de 97%. Il s'agit donc d'un outil performant permettant d'évaluer la sévérité, l'évolution et le risque de décès de la CIVD. Les performances du score sont modifiées en fonction du marqueur de fibrinolyse utilisé (26).

Si on compare le score de l'ISTH avec les autres scores de CIVD existants, on constate que les trois scores donnent plus ou moins des résultats similaires (27). Néanmoins, les points ne sont pas attribués de la même manière selon les scores (Tableau X).

Tableau X : Comparaison des 3 scores de diagnostic de CIVD d'après T. Kaneko et H. Wada (27).

	Overt-DIC criteria by the ISTH	DIC criteria by the JMHLW (without leukemia)	JAAM DIC diagnostic criteria
Underlying disease	0 points (essential)	1 point	0 points (essential)
Clinical symptoms	0 points	bleeding 1 point organ failure 1 point	SIRS score ≥ 3 ; 1 point
Platelet counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	> 50 but < 100; 1 point, < 50; 2 points	> 80 but < 120; 1 point, > 50 but < 80; 2 points < 50; 3 points	> 80 but < 120 or > 30% reduction; 1 point < 80 or > 50% reduction; 3 points
Fibrin-related marker	FDP, D-dimer, SF moderate increase; 2 points, strong increase; 3 points	FDP ($\mu\text{g/mL}$) > 10 but < 20; 1 point, > 20 but < 40; 2 points, > 40; 3 points	FDP ($\mu\text{g/mL}$) > 10 but < 25; 1 point, > 25; 3 points
Fibrinogen (g/L)	< 1; 1 point	> 1 but < 1.5; 1 point, < 1; 2 points	None
PT	Prolonged PT (sec) > 3 but < 6; 1 point > 6; 2 points	PT ratio > 1.25 but < 1.67; 1 point, > 1.67; 2 points	PT ratio > 1.2; 1 point
Diagnosis of DIC	≤ 5 points	≥ 7 points	≥ 4 points

JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; JMHLW, Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; FDP, fibrin/fibrinogen degradation products; SF, soluble fibrin; PT, prothrombin

Le score de la JMHLW attribue des points à l'existence d'une pathologie sous-jacente et à la présence de signes cliniques tels que les saignements et la défaillance d'organe. C'est également le cas du score de la JAAM qui donne 1 point lorsque le score de syndrome inflammatoire de réponse systémique est ≥ 3 . De plus, ce dernier score ne prend pas en compte la diminution du taux de fibrinogène.

Le score de l'ISTH possède une meilleure spécificité mais une sensibilité plus basse que celui de la JMHLW (84). Le score de la JAAM quant à lui possède la meilleure sensibilité pour la prédiction de la mortalité mais avec une spécificité de 33.2%. Le score ISTH possède le plus fort Odds-Ratio pour la prédiction de mortalité (27).

En complément, un score de critère diagnostic pour la CIVD compensée ou pré-CIVD a également été mis en place (Tableau XI). Dans cette situation, les tests classiques d'hémostase ne sont pas suffisamment sensibles ni spécifiques. Ce score prend donc en compte l'évolution au cours du temps de ces paramètres, ce qui permet d'augmenter les performances du score. La réalisation de ce score nécessite le dosage d'un paramètre

spécifique comme l'antithrombine, la protéine C ou les complexes Thrombine-Antithrombine. Ces dosages permettent d'augmenter la performance du score cependant ils ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires. Le score doit donc être adapté au cas par cas (23).

Tableau XI : Algorithme de diagnostic de la pré-CIVD d'après FB. Taylor Jr et al (23).

1. Risk assessment: Does the patient have a underlying disorder known to be associated with DIC? yes = 2, no = 0				score	<input type="text"/>
2. Major criteria					
platelet count	>100x10 ⁹ /l = 0	<100x10 ⁹ /l = 1	+	rising = -1 stable = 0 falling = 1	<input type="text"/>
PT prolongation	< 3 sec = 0	> 3 sec = 1	+	falling = -1 stable = 0 rising = 1	<input type="text"/>
soluble fibrin or FDP's	normal = 0	raised = 1	+	falling = -1 stable = 0 rising = 1	<input type="text"/>
3. Specific criteria					
antithrombin	normal = -1	low = 1			<input type="text"/>
protein C	normal = -1	low = 1			<input type="text"/>
TAT-complexes	normal = -1	high = 1			<input type="text"/>
.....	normal = -1	abnormal = 1			<input type="text"/>
4. Calculate score					<input type="text"/>

TAT = Thrombine – Antithrombine

2. La grossesse et les pathologies obstétricales

Au cours de la grossesse, on observe physiologiquement une augmentation progressive des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XII de la coagulation, du fibrinogène, du facteur vWF et des D-Dimères. Concernant les inhibiteurs de la coagulation, la protéine S diminue durant la grossesse alors que la protéine C et l'AT ne sont pas modifiées. Un retour à la normale est décrit environ 4 semaines après l'accouchement.

Lors d'une pré-éclampsie, une diminution de la numération plaquettaire est observée et la diminution est corrélée avec la sévérité de la pathologie. Lorsque les plaquettes sont inférieures à 100 G/L, un allongement du TQ et du TCA ainsi qu'une diminution du

fibrinogène peuvent apparaître (31). De plus, les taux de protéine C et d'AT sont diminués et les marqueurs de fibrinolyse sont augmentés.

Un tableau de CIVD accompagne fréquemment le HELLP Syndrome même si le TP, le TCA et le fibrinogène peuvent être normaux. Les taux d'AT et de protéine C sont très diminués. Les plaquettes sont en général inférieures à 100 G/L avec un risque de complications augmenté lorsqu'elles sont inférieures à 50 G/L (31,42).

En cas d'embolie amniotique, le bilan biologique d'hémostase montre généralement un tableau classique de CIVD (46).

3. Les pathologies hépatiques

Comme évoqué dans un paragraphe précédent, lors de l'altération des fonctions hépatiques, la numération plaquettaire est diminuée ainsi que les taux de facteurs de la coagulation à l'exception des facteurs VIII et vWF (40). Lors d'une insuffisance hépatique, on s'intéresse particulièrement au dosage du facteur V qui est un bon reflet de la fonction hépatique. Un fibrinogène abaissé s'observe tardivement car la synthèse est en général longtemps conservée. Les PDF et les D-Dimères sont augmentés lors d'une cirrhose alors que les complexes solubles sont normaux (33). Ces derniers peuvent cependant être augmentés en cas de CIVD surajoutée. De plus, le temps de lyse des euglobulines peut être diminué, notamment en cas de cirrhose éthylique, dû à un défaut d'épuration du t-PA (58).

C. Comparaison des marqueurs de la fibrinolyse

De nombreuses études comparant les marqueurs de la fibrinolyse (PDF, D-Dimères, complexes solubles et monomères de fibrine) dans les différentes pathologies citées précédemment ont été décrites dans la littérature. Cette partie portera donc sur une revue de la littérature des différentes études effectuées.

1. Les marqueurs de la fibrinolyse dans la CIVD

La revue de la littérature comparant les marqueurs de la fibrinolyse dans la CIVD est exposée dans le Tableau XII.

Tableau XII : Revue de la littérature comparant les marqueurs de la fibrinolyse dans la CIVD.

Référence	Paramètre(s) étudié(s)	Seuil de positivité	Résultats	Conclusion
Wada et al – 1996 (85,86)	D-Dimères (Frelisa D-dimer) PDF CS (ELISA)	CS > 6µg/mL	-Ss (70%) et Sp (70%) des CS meilleures que celles des PDF (Ss 70% et Sp 60%) dans le diagnostic de CIVD et de pré-CIVD -Pas de différence significative des CS en fonction des pathologies sous-jacentes de la CIVD, ni entre les patients de bon et de mauvais pronostic -Diminution rapide des CS chez les patients de bon pronostic après traitement	CS = -meilleur marqueur de diagnostic de CIVD et de pré-CIVD -marqueur de suivi de traitement
Horan et al – 2001 (6)	PDF FM D-Dimères	/	Bonnes Ss et VPN des 3 paramètres mais Sp insuffisantes	Utilisation des 3 marqueurs en association mais pas seuls
Wada et al – 2003 (87)	D-Dimères PDF FM	/	FM : -Significativement plus élevés chez les patients avec CIVD vs pré-CIVD et plus élevés chez les patients avec pré-CIVD vs sans CIVD -Faux-positifs chez les patients avec des hémopathies	FM = meilleur marqueur dans le diagnostic de CIVD mais également pour dépister les états de pré-CIVD
Moresco et al – 2003 (56)	PDF (agglutination particules de latex Stago) D-Dimères (STA-Liatest D-Di)	PDF ≥ 5 µg/mL D-Dimères > 500 ng/mL	Bonne corrélation entre les 2 paramètres avec PDF systématiquement positifs quand D-Dimères > 1420 ng/mL	Manque de spécificité des PDF dans le diagnostic de CIVD
Lehman et al – 2004 (88)	D-Dimères (STA-Liatest FM)	D-Dimères > 6300 ng/mL	-Ss = 86% et Sp = 79% et bonne VPN -Nombreux faux positifs	D-Dimères = utiles pour exclure une CIVD mais ne doivent pas être utilisés seuls pour en faire le diagnostic
Dempfle et al – 2004 (85,89)	Score ISTH FM (Iatro SF) et D-Dimères (MDA D-Dimer et TINAquant D-dimer)	/	Taux de mortalité des patients avec une CIVD au jour 1 de leur admission significativement plus élevé (50% vs 39%) lorsque les FM sont utilisés dans le score à la place des D-Dimères	Augmentation de la valeur pronostic et de la spécificité du score ISTH en utilisant les FM
Lissalde et al – 2008 (90)	Score ISTH FM (STA-Liatest FM) et D-Dimères (STA-Liatest D-Di)	FM > 5 mg/L D-Dimères > 0,5 mg/L	<u>Prédiction mortalité après choc septique :</u> -Score ISTH FM = meilleur marqueur de prédiction de la mortalité à une semaine -Score ISTH D-Dimères = performances similaires que score ISTH FM pour prédire la mortalité à un mois	
Sharma et al – 2010 (91)	D-Dimères (VIDAS D-Di)	D-Dimères > 500 ng/mL	-Significativement différents entre les patients avec CIVD (4147 ng/mL) et les patients en pré-CIVD (1679 ng/mL) -Avec un seuil de 500 ng/mL : Ss = 100%, Sp = 28%, VPP = 76,3% et VPN = 100%	D-Dimères = utiles pour exclure une CIVD mais ne doivent pas être utilisés seuls pour en faire le diagnostic

Okamoto et al – 2010 (85,92)	PDF D-Dimères (LATECLE D-dimer) FM (Auto LIA FM)	PDF > 10 µg/mL D-Dimères > 6 µg/mL FM > 10 µg/mL	PDF = significativement plus élevés entre CIVD versus pré-CIVD mais non entre pré-CIVD et non-CIVD FM et D-Dimères = significativement plus élevés entre pré-CIVD et non-CIVD	Utilisation de plusieurs marqueurs dans le diagnostic de CIVD recommandée Valeur de cut-off des FM non définie pour différencier les pré-CIVD des non-CIVD
Park et al – 2011 (85,93)	D-Dimères (STA-Liatest D-Di) FM (STA-Liatest FM)	<u>CIVD compensée :</u> - D-Dimères > 2,20 µg/mL - FM > 7,80 µg/mL <u>CIVD décompensée :</u> - D-Dimères > 3,92 µg/mL - FM > 9,95 µg/mL	<u>Pré-CIVD :</u> D-Dimères → meilleure Ss (70% vs 51%) et VPN (53% vs 43%) par rapport aux FM <u>CIVD :</u> FM → meilleure Ss (94% vs 81%), Sp (72% vs 60%), VPP (56% vs 29%) et VPN (91% vs 67%) par rapport aux D-Dimères	Performance comparable des D-Dimères et des FM dans le diagnostic de CIVD
Kaneko et al – 2011 (27)	PDF FM D-Dimères	/	PDF = Diagnostic de CIVD décompensée FM et D-Dimères = Diagnostic de pré-CIVD ou CIVD compensée	
Kawasugi et al – 2011 (94)	PDF (LPIA FDP) D-Dimères (LATECLE D-Dimer) FM (Auto LIA FM)	PDF > 10 µg/mL D-Dimères > 6 µg/mL FM > 10 µg/mL	<u>En fonction des pathologies sous-jacentes de la CIVD :</u> -PDF = bonne VPN (98%) mais faux positifs chez patients avec tumeurs solides sans CIVD -FM = meilleurs dans diagnostic de CIVD associée à un sepsis -D-Dimères = plus performants dans diagnostic de CIVD associées à une hémopathie ou un sepsis	
Gris et al – 2011 (95)	Score ISTH FM (STA-Liatest FM) et D-Dimères (STA-Liatest D-Di)	FM > 5 mg/L D-Dimères > 0,5 mg/L	Augmentation significative du risque de décès proportionnellement aux valeurs du score ISTH FM. Proportionnalité perdue pour des valeurs de score inférieures à 4 lorsque les D-Dimères sont intégrés dans le score.	Augmentation de la valeur pronostic du score ISTH en utilisant les FM
Toh et al – 2013 (96)	PDF (STA-Liatest FDP) D-Dimères (STA-Liatest D-Dimères) FM (STA-Liatest FM)	/	<u>Chez les patients septiques :</u> -PDF et D-Dimères : discriminants entre patients contrôles, patients avec un SIRS et les patients septiques contrairement aux FM -FM : marqueur sensible de l'activation de la coagulation et sont les seuls à être corrélé aux valeurs de fibrinogène, de TP et de plaquettes	PDF et D-Dimères utilisés pour monitorer les patients septiques, sont associés à un mauvais pronostic en cas de valeurs élevées FM = meilleur marqueur de diagnostic des CIVD
Weinmann et al – 2016 (97)	D-Dimères (VIDAS D-Di) PDF (HemosIL FDP) FM (STA-Liatest FM)	D-Dimères > 500 ng/mL PDF ≥ 5 µg/mL FM ≥ 6 µg/mL	<u>Chez les patients traumatisés :</u> -PDF = dosage automatisé → gamme dynamique très élevée. Marqueur le plus discriminant de mortalité -FM = n'apportent pas de bénéfice par rapport au dosage des PDF et D-Dimères dans le diagnostic de CIVD. Taux >200 µg/mL → mauvais pronostic. Présence de faux-négatifs -D-Dimères = non supérieurs aux autres marqueurs → utilisés dans le diagnostic de MTEV	Les 3 marqueurs sont pertinents dans le diagnostic de CIVD chez les patients traumatisés Dosage simultané de plusieurs marqueurs non indiqué

Singh et al – 2017 (85,98)	D-Dimères (STA-Liatest D-Di) FM (STA-Liatest FM)	D-Dimères > 0,5 µg/mL FM > 6 µg/mL	Pré-CIVD : meilleure Ss (83% vs 71%), Sp (79% vs 43%), VPP (73% vs 46%) et VPN (87% vs 68%) des FM comparés aux D-Dimères <u>CIVD</u> : meilleure Sp (93% vs 86%) et VPN (96% vs 93%) des FM comparés aux D-Dimères, la Ss (81%) et la VPP (67%) sont similaires Différence significative des taux de FM entre les patients atteints de CIVD (55,6 µg/mL), pré-CIVD (9,65 µg/mL) et les patients sans CIVD (5,98 µg/mL)	FM = meilleur marqueur de diagnostic de pré-CIVD
Capaldo et al – 2018 (99)	FM (STA-Liatest FM) D-Dimères (STA Liatest D-Di)	FM > 50,2 µg/mL D-Dimères > 3,7 µg/mL	FM = meilleure Sp (71% vs 60%) et VPP (58% vs 55%) en comparaison aux D-Dimères D-Dimères = meilleure Ss (83% vs 70%) et VPN (86% vs 80%) en comparaison aux FM mais FM avec seuil à 10 µg/mL ont une Ss de 89%, une VPN de 88%, une Sp de 43% et une VPP de 48% Dynamique et précocité d'apparition plus importantes pour les FM au cours de la CIVD	Utilisation des FM et des D-Dimères en association pour améliorer les performances de diagnostic et de suivi des CIVD
Masuda et al – 2018 (100)	D-Dimères (LIASAUTO DD Sysmex) FM (Iatro SFII)	FM > 31 ng/mL D-Dimères > 13,9 ng/mL	FM = meilleures Ss (50% vs 74%) et VPN (78% vs 76%) que les D-Dimères dans le diagnostic de CIVD D-Dimères = meilleures Sp (82% vs 71%) et VPP (80% vs 73%) que les FM	FM = marqueur de pré-CIVD D-Dimères = spécifique de la CIVD
Gris et al – 2018 (101)	Score ISTH PDF (STA-Liatest FDP), FM (STA-Liatest FM) et D-Dimères (STA-Liatest D-Dimer)	PDF > 5 mg/L FM > 5 mg/L D-Dimères > 0,5 mg/L	<u>Prédiction survie à 30 jours chez les patients septiques :</u> FM à l'admission significativement plus élevés chez les patients décédés à 30 jours (14,74 mg/L vs 6,65 mg/L) comparés aux patients non décédés Pas de différence significative pour les PDF et les D-Dimères entre les patients décédés ou non à 30 jours Score ISTH FM = risque de décès proportionnel à la valeur du score	FM et score ISTH FM = meilleurs marqueurs prédictifs de survie à 30 jours

Les informations apportées par les études décrites semblent démontrer que le dosage des monomères de fibrine est plus sensible et surtout plus spécifique que le dosage des PDF et des D-Dimères dans le diagnostic de la CIVD. Les FM permettraient également de détecter les états de pré-CIVD et augmentent la valeur pronostic du score ISTH lorsqu'ils sont intégrés dans celui-ci.

Plusieurs auteurs recommandent cependant l'utilisation simultanée de plusieurs marqueurs afin d'augmenter les performances du diagnostic des CIVD. Les D-Dimères manquent de spécificité et ne doivent pas être utilisés seuls.

Le problème que pose l'utilisation des monomères de fibrine en dosage de routine dans le laboratoire et dans l'intégration au score de l'ISTH, est que le seuil de positivité n'est pas standardisé et les seuils d'augmentation modérée et sévère pris en compte dans le score ne sont pas définis. L'équipe du laboratoire d'hématologie du CHU de Caen a donc dosé tous les paramètres nécessaires au calcul du score chez des patients provenant des services comme la réanimation, l'obstétrique, les urgences et l'oncologie. Le dosage des FM a été réalisé avec le kit STA-Liatest FM (Stago®). Ils ont tout d'abord déterminé, grâce à une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*), un seuil de positivité des FM permettant d'obtenir une sensibilité élevée et une spécificité correcte. Le seuil a donc été défini à 10 µg/mL, donnant une sensibilité de 82% et une spécificité de 67%. Le seuil de 10 µg/mL est plus élevé que le seuil recommandé par le fournisseur qui est de 6 µg/mL et souvent utilisé dans les publications citées précédemment. Une valeur de FM supérieure à 30 µg/mL offre une spécificité de plus de 80%. L'équipe de Caen a repris la valeur de 10 µg/mL afin de définir le seuil d'augmentation modérée des FM, et en prenant une valeur seuil de 50 µg/mL pour l'augmentation sévère, ils obtiennent une VPP de 94% et une VPN de 96% pour le score de l'ISTH (102).

2. Les marqueurs de la fibrinolyse au cours de la grossesse et des pathologies obstétricales

La grossesse ne nécessite en général pas de suivi des marqueurs de coagulation et de fibrinolyse, sauf en cas de survenue de complications. Il est donc utile de pouvoir doser des marqueurs permettant de détecter des anomalies de ces systèmes de coagulation et de fibrinolyse. Les études comparatives ayant été réalisées sont décrites dans le Tableau XIII.

Tableau XIII : Revue de la littérature comparant les marqueurs de la fibrinolyse au cours de la grossesse et des pathologies obstétricales.

Référence	Paramètre(s) étudié(s)	Seuil de positivité	Résultats	Conclusion
Bonnar et al – 1969 (103)	PDF (hémagglutination)	/	<p>Grossesses sans complications (250 patientes) : pas de modification des PDF jusqu'au moment du travail durant lequel leur taux augmente et retourne à des valeurs normales environ 6 semaines après l'accouchement</p> <p>Grossesses avec complications (12 patientes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pré-éclampsie : PDF augmentés (60 µg/mL vs 2,5 µg/mL pour les grossesses normales) -Hémorragie du post-partum : PDF augmentés (8 à 28 µg/mL vs 2,5 µg/mL pour les grossesses normales) 	PDF = marqueur sensible d'une augmentation de la fibrinolyse lors de la grossesse
Henderson et al – 1970 (104)	PDF (<i>Staphylococcal Clumping Test</i>)	PDF > 2 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> -Grossesse normale : augmentation des PDF en fin de grossesse -Pré-éclampsie : PDF augmentés (25 µg/mL vs 4,8 µg/mL pour les grossesses normales) -Eclampsie : PDF augmentés (179 µg/mL vs 4,8 µg/mL pour les grossesses normales) 	PDF = marqueur sensible d'une augmentation de la fibrinolyse lors de la grossesse
Schjetlein et al – 1997 (36)	D-Dimères (Asserachrom D-Dimer ELISA) FM (<i>Coaset Fibrin Monomer</i> , chromogénique)	/	<p><u>Contexte de pré-éclampsie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -D-Dimères : augmentation significative en cas de pré-éclampsie sévère (1739 ng/mL) vs pré-éclampsie modérée (1499 ng/mL) et patientes contrôles (1390 ng/mL) -FM : pas de différence significative entre patientes contrôles et patientes pré-éclamptiques (33,1 nmol/L PE modérée, 31,0 nmol/L PE sévère vs 33,6 ng/mL contrôles) 	<p>D-Dimères : meilleur marqueur d'activation de la coagulation en cas de pré-éclampsie sévère</p> <p>Cependant, les auteurs notent que d'autres études montrent une augmentation significative des FM lors de pré-éclampsies → technique utilisée ?</p>
Onishi et al – 2007 (85,105)	PDF (Hexamate P-FDP LIA) D-Dimères (STA Liatest D-Di) FM (Auto LIA FM)	PDF ≥ 10 mg/L D-Dimères ≥ 0,5 mg/L FM ≥ 6,1 mg/L	<p><u>Comparaison des 3 paramètres chez 87 patientes enceintes (grossesses normales) vs 127 femmes non enceintes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -PDF : significativement plus élevés en fin de grossesse -D-Dimères : augmentent durant toute la grossesse -FM : pas de différence significative entre femme enceinte et non enceinte, restent stables (médiane à 3,35 mg/L en début et milieu de grossesse vs à 3,95 mg/L en fin de grossesse, différence non significative) 	<p>FM = marqueur le plus spécifique pour détecter une augmentation de l'activation de la coagulation ou une thrombose lors d'une grossesse</p> <p>Un dosage de FM normal pourrait exclure la présence d'une thrombose lors de la grossesse mais l'étude n'a pas été réalisée pour pouvoir répondre à cette question</p>

Marcq et al – 2012 (106)	D-Dimères (ELISA Vidas)	D-Dimères > 500 ng/mL	<p><u>Pré-éclampsie (122 patientes)</u> : absence de différence significative entre les patientes pré-éclamptiques et les patientes enceintes sans complications, n'augmentent pas avec la sévérité de la pré-éclampsie (toujours inférieurs à 2000 ng/mL)</p> <p><u>HELLP Syndrome (45 patientes)</u> : augmentation significative, toujours supérieurs à 2000 ng/mL</p>	<p>D-Dimères :</p> <ul style="list-style-type: none"> -mauvais marqueur en cas de pré-éclampsie, pas de lien avec la sévérité -pourrait être utilisé comme marqueur prédictif de HELLP Syndrome → études complémentaires nécessaires
Joly et al – 2013 (35,85)	D-Dimères (Asserachrom D-Dimer ELISA) FM (STA-Liatest FM)	/	<p><u>Etude des 2 paramètres pendant 101 grossesses normales</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -D-dimères : augmentent avec l'âge de la grossesse -FM : augmentation significative des FM au 2^{ème} trimestre par rapport aux 1^{er} et 3^{ème} trimestres (11,11 µg/mL au 2^{ème} trimestre vs 4,30 et 5,51 µg/mL aux 1^{er} et 3^{ème} trimestres) 	FM = ne sont pas un meilleur marqueur pour diagnostiquer les activations pathologiques de la coagulation pendant la grossesse
Kristoffersen et al – 2019 (75)	D-Dimères FM (STA-Liatest FM)	/	<p><u>Comparaison des 2 paramètres chez 20 patientes enceintes (grossesses normales) vs 19 femmes non enceintes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -D-Dimères : plus élevés chez les femmes enceintes et augmentent avec l'âge de la grossesse -FM : stables pendant la grossesse avec concentration (médiane 6,2 mg/L) se superposant à celles des femmes non enceintes (médiane 4,8 mg/L) 	FM = marqueur plus spécifique mais les auteurs recommandent le dosage simultané des FM et des D-Dimères afin d'améliorer les performances de diagnostic d'une augmentation pathologique de la coagulation

PE : pré-éclampsie

Les FM semblent être le meilleur marqueur à utiliser en cas de grossesse, d'une part, parce que leur concentration n'est pas significativement différente des femmes non enceintes et, d'autre part, parce qu'ils augmentent spécifiquement en cas d'activation de la coagulation et en cas de thrombose. Ils pourraient même être utilisés pour exclure les thromboses chez la femme enceinte.

En cas d'utilisation des PDF et des D-Dimères lors de la grossesse, les seuils de positivité devraient être réadaptés en fonction du paramètre et de l'âge de la grossesse.

3. Les marqueurs de la fibrinolyse dans les pathologies hépatiques

Lors des pathologies hépatiques, notamment les cirrhoses et l'insuffisance hépatique sévère, de nombreuses altérations des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse sont observées. Il est donc nécessaire d'évaluer les concentrations des marqueurs de la fibrinolyse afin de déterminer lequel est le plus adapté pour détecter une activation exacerbée de la coagulation et pour prédire le risque hémorragique (Tableau XIV).

Tableau XIV : Revue de la littérature comparant les marqueurs de la fibrinolyse dans les pathologies hépatiques.

Référence	Paramètre(s) étudié(s)	Seuil de positivité	Résultats	Conclusion
Coccheri et al - 1979 (107)	FM (IEP, <i>Staphylococcal Clumping Test</i>)	/	Augmentation des FM avec la sévérité de l'hépatopathie	FM = marqueur de sévérité dans les hépatopathies
Song et al – 1993 (108)	PDF (ELISA Fibrinostika FDP)	/	Augmentation plus importante des PDF dans les hépatites aiguës (2713 µg/mL) et chroniques (3146 µg/mL) que dans les cirrhoses (1168 µg/mL)	PDF = mauvais marqueur de sévérité de l'atteinte hépatique
Wada et al – 2008 (109)	PDF (méthode automatisée)	/	Augmentation des PDF en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique	PDF = marqueur de sévérité dans les hépatopathies
Saray et al – 2012 (110)	D-Dimères (LIA Dade Behring)	/	<u>Hépatopathies chroniques :</u> - D-Dimères plus élevés chez les patients avec une cirrhose décompensée (832,26 µg/L) comparés à ceux avec une cirrhose compensée (104,35 µg/L) ou avec des hépatites B ou C chroniques (100,63 µg/L) et par rapport à des patients sains (98,07 µg/L) - Association entre D-Dimères élevés et présence d'une ascite quasiment constante	D-Dimères = fort marqueur de décompensation dans les hépatopathies
Dhanunjaya et al – 2013 (111)	D-Dimères (LIA Roche Cobas)	/	<u>Patients à différents stades d'insuffisance hépatique :</u> Augmentation significative des D-Dimères en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique (3,26 µg/mL Child-Pugh classe A vs 5,52 µg/mL Child-Pugh classe B vs 6,81 µg/mL Child-Pugh classe C)	D-Dimères = marqueur du statut fibrinolytique de la maladie et du risque de saignement, en association avec les autres paramètres de la coagulation
Kim et al – 2013 (112)	FM (STA-Liatest FM) PDF (immunoturbidimétrie ACL TOP) D-Dimères (STA-Liatest D-Di)	FM > 14 µg/mL (cut-off optimal chez les patients cirrhotiques)	<u>Capacité des 3 marqueurs à pouvoir diagnostiquer une augmentation pathologique de la coagulation dont la CIVD chez les patients cirrhotiques :</u> - FM : meilleure performance que celle des D-Dimères et des PDF (AUC FM = 0,746 vs AUC D-Dimères = 0,733 vs AUC PDF = 0,687) chez les patients cirrhotiques	FM = un dosage positif (seuil de 14 µg/mL) semble être fortement associé à un processus de CIVD surajouté à la cirrhose. La présence d'une CIVD chez les patients cirrhotiques reste, néanmoins, surestimée avec les trois marqueurs.

IEP = immunoelectrophorèse

Concernant les transplantations hépatiques, le TEG® et le ROTEM® semblent être le meilleur moyen d'évaluer les troubles de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse au cours de la chirurgie afin de prédire le risque hémorragique et les besoins en transfusion (52,113). Une étude décrite par *Steib et al* (114) démontre que l'association de la thromboélastographie avec le dosage des PDF permet d'augmenter la spécificité (100% vs 55%) et la VPP (100% vs 18%) par rapport au dosage des PDF seuls dans la prédiction de l'hyperfibrinolyse et des saignements lors d'une transplantation hépatique.

Les performances des trois marqueurs semblent être similaires dans les pathologies hépatiques, avec une augmentation en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique. Le dosage des FM semble présenter l'avantage de pouvoir mieux diagnostiquer un processus de CIVD chez les patients cirrhotiques par rapport aux dosages des PDF et des D-Dimères.

CONCLUSION

La revue de la littérature précédemment réalisée a permis de montrer que le dosage des PDF a toujours une place au laboratoire d'hémostase, notamment dans le diagnostic d'urgence de la CIVD décompensée. Une utilisation de la méthode immunoturbidimétrique automatisée est malgré tout préférable pour obtenir un résultat quantitatif, rapide et non opérateur-dépendant.

Les PDF ne sont cependant pas les meilleurs marqueurs de la fibrinolyse qui peuvent être évalués. En effet, il a été montré que les monomères de fibrine possèdent une sensibilité et une spécificité plus importante que celles des PDF et des D-Dimères dans le diagnostic de CIVD. Les FM semblent également avoir l'avantage de détecter les états de pré-CIVD et d'augmenter la valeur pronostic du score ISTH.

Le dosage des FM montre également de meilleures performances en cas de grossesse du fait que leur concentration n'augmente pas physiologiquement chez la femme enceinte mais augmente spécifiquement lors de l'activation de la coagulation et en cas de thrombose. Les FM pourraient même être utilisés comme marqueur d'exclusion des thromboses chez la femme enceinte sachant que l'interprétation des D-Dimères est difficile dans ce contexte car augmentés de manière physiologique. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour valider l'utilisation du dosage des FM dans cette indication. Le dosage des PDF et des D-dimères pendant la grossesse nécessite une adaptation des seuils de positivité.

Les dosages de PDF, D-Dimères et FM présentent des performances similaires en cas de pathologies hépatiques chroniques. Néanmoins, le dosage des FM présenterait l'intérêt de pouvoir diagnostiquer un processus de CIVD surajouté chez les patients cirrhotiques, contrairement au dosage des PDF et des D-Dimères.

L'utilisation associée des différents marqueurs serait une bonne solution afin d'augmenter leurs performances diagnostic mais difficile en pratique à mettre en place (coût, accréditation, volume de demandes...).

En perspective et pour répondre plus amplement à la question posée : « Le dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène) a-t-il encore une place dans le laboratoire d'hémostase ? », nous allons envoyer un questionnaire (Tableau XV) aux biologistes des laboratoires d'hématologie des différents CHU de France afin d'obtenir une vision actuelle et globale de l'utilisation des marqueurs de la fibrinolyse en France.

Tableau XV : Questionnaire d'évaluation nationale de l'utilisation en laboratoires des marqueurs de la fibrinolyse.

Questionnaire :

- **Quel(s) marqueur(s) de fibrinolyse utilisez-vous ?**
- **Quels kits de réactifs utilisez-vous ?**
- **Quels sont vos seuils de positivité ?**
- **Quelles sont les indications du dosage de ces marqueurs ?**
- **Que pensez-vous des performances de vos/votre test ?**
- **Si vous disposez de plusieurs marqueurs, sont-ils dosés en association ou séparément selon l'indication ?**
- **Votre laboratoire réalise-t-il le dosage de marqueurs spécifiques de la fibrinolyse (dosage du PAI-1, du t-PA, du plasminogène, autres) ? Si oui, dans quelles circonstances ces dosages sont-ils demandés ? Quels sont les délais de rendu des résultats ?**
- **Avez-vous abandonné le dosage des PDF ? Si oui, pourquoi ?**

En complément de ce questionnaire, nous allons sélectionner les prélèvements du laboratoire d'Hématologie-Hémostase au CHRU Trousseau pour lesquels un dosage des PDF est prescrit. Nous congèlerons ces prélèvements et recueillerons le contexte clinique dans lequel ce dosage est demandé. Nous comparerons les résultats du dosage des PDF obtenus avec le kit FDP Plasma (Stago®) avec les résultats obtenus pour un ou plusieurs autres marqueurs de la fibrinolyse. Nous pourrions ainsi évaluer les performances des marqueurs testés en fonction de l'indication du dosage et déterminer si nos résultats concordent ou non avec ceux de la littérature.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bezeaud A, Guillin M-C. Physiologie de la coagulation. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). 2001;Hématologie(13-019-A-20):7 p.
2. Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med. mars 2005;257(3):209-23.
3. Peterson JA, Maroney SA, Mast AE. Targeting TFPI for hemophilia treatment. Thromb Res. mai 2016;141 Suppl 2:S28-30.
4. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. Réanimation. 1 juill 2002;11(5):341-8.
5. MEDVED L, WEISEL JW. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. J Thromb Haemost. févr 2009;7(2):355-9.
6. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost. déc 2001;27(6):657-66.
7. Takada A, Takada Y, Urano T. The physiological aspects of fibrinolysis. Thrombosis Research. 1 oct 1994;76(1):1-31.
8. Gaussem P, Plawinski L, Anglés-Cano E. Physiologie et exploration de la fibrinolyse. EMC - Hématologie. 2020;(Article 13-019-A-30):1-12.
9. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. British Journal of Haematology. 2005;129(3):307-21.
10. Redlitz A, Tan AK, Eaton DL, Plow EF. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. J Clin Invest. nov 1995;96(5):2534-8.
11. Faure S. Fibrinolytiques. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2014;53(534):53-6.
12. Faraoni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? Pediatric Anesthesia. 2019;29(5):435-40.
13. Jain S, Acharya SS. Inherited disorders of the fibrinolytic pathway. Transfusion and Apheresis Science. 1 oct 2019;58(5):572-7.
14. Franchini M, Mannucci PM. Primary hyperfibrinolysis: Facts and fancies. Thrombosis Research. 1 juin 2018;166:71-5.
15. Pozzi L, Della Valle P, D'Angelo A. May restricted specificity of commercially available plasmin inhibitor activity assays affect correct diagnosis of antiplasmin deficiency? Blood Coagulation & Fibrinolysis. janv 2019;30(1):52-3.
16. Akay M, Zaidi A, Vaidya S, Sivapalaratnam S, Theodoulou A, Platton S, et al. A novel variant causing $\alpha 2$ antiplasmin deficiency: case report and experience in a UK centre. British Journal of Haematology. 2019;187(2):e42-4.

17. Hayward CPM, Cinà CS, Staunton M, Jurriaans E. Bleeding and thrombotic problems in a patient with alpha2 plasmin inhibitor deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(2):399-401.
18. Prabhakaran N, Laziuk K, Hammer RD. The utility of thromboelastography and tranexamic acid in plasminogen activator inhibitor deficiency during pregnancy: a rare case report. *Blood Coagul Fibrinolysis*. janv 2020;31(1):87-91.
19. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1255-60.
20. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets*. 2019;20(16):1695-701.
21. Hayward CPM, Rivard GE. Quebec platelet disorder. *Expert Rev Hematol*. avr 2011;4(2):137-41.
22. Blavignac J, Bunimov N, Rivard GE, Hayward CPM. Quebec Platelet Disorder: Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Semin Thromb Hemost*. sept 2011;37(6):713-20.
23. Taylor FB, 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. *Thromb Haemost*. nov 2001;86(5):1327-30.
24. Lerolle N, Borgel D, Diehl J-L. Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation : physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Hématologie*. 1 déc 2007;13(6):409-20.
25. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. déc 2018;24(9 Suppl):8S-28S.
26. Elalamy I. Coagulation intravasculaire disséminée. EMC (Elsevier SAS, Paris). 2006;Hématologie(13-022-C-20).
27. Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematop*. 2011;51(2):67-76.
28. Mosad E, Elsayh KI, Eltayeb AA. Tissue factor pathway inhibitor and P-selectin as markers of sepsis-induced non-overt disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. févr 2011;17(1):80-7.
29. Alessi MC. Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD. *Réanimation*. 1 déc 2002;11(8):591-8.
30. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*. 2009;145(1):24-33.
31. Ozier Y. Caractéristiques évolutives des CIVD au cours de la grossesse, du sepsis, des traumatismes graves, et de l'insuffisance hépatique. *Réanimation*. 1 déc 2002;11(8):618-28.

32. Satre Buisson L. Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 1 sept 2020;24(4):190-5.
33. Sinegre T, Lebreton A. Hémostase et cirrhose. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 juin 2014;2014(463):65-72.
34. Bollaert PE, Annane D, Aube H, Bedos JP, Cariou A, du Cheyron D, et al. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation*. 2002;11.
35. Joly B, Barbay V, Borg J-Y, Cam-Duchez VL. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. *Thrombosis Research*. 1 sept 2013;132(3):386-91.
36. Schjetlein R, Haugen G, Wisløff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1997;76(6):541-6.
37. Bischofberger A, Savoldelli GL, Irion O. Prise en charge multidisciplinaire des hémorragies du post-partum: nouvelles stratégies. *Revue médicale suisse*. 2011;7(281):334.
38. Goffman D, Nathan L, Chazotte C. Obstetric hemorrhage: A global review. *Semin Perinatol*. mars 2016;40(2):96-8.
39. Edwards HM. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage. *Dan Med J*. mars 2018;65(3).
40. Drouet L. Il existe non pas une, mais plusieurs CIVD. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1 mars 2010;22(3):6-19.
41. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 29 mars 2019;124(7):1094-112.
42. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*. juin 2020;135(6):e237.
43. Feilh F, Waeber B. *Revue Médicale Suisse - la revue médicale francophone de référence pour la formation continue des médecins*. [Internet]. Revmed.ch. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-216/hypertension-et-grossesse>
44. Clark SL. Amniotic Fluid Embolism. *Obstetrics & Gynecology*. févr 2014;123(2 PART 1):337-48.
45. Elbahraoui H, Bouziane H, Elghanmi A, Lakhdar A, Elhanchi Z, Ferhati D. Embolie de liquide amniotique: à propos de deux cas. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 17 avr 2012 [cité 26 sept 2021];11(74). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/11/74/full>
46. Ducloy-Bouthors AS, Wantellet A, Tournoys A, Depret S, Krivosic-Horber R. Embolie amniotique d'évolution favorable suspectée devant un tableau clinique atypique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 mars 2004;23(2):149-52.

47. Pacheco LD, Saade G, Hankins GDV, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 août 2016;215(2):B16-24.
48. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 29 mai 2014;370(22):2153.
49. Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. 1 févr 2009;13(1):21-31.
50. Lisman T, Leebeek FWG, Groot PG de. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *Journal of Hepatology*. 1 août 2002;37(2):280-7.
51. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *Journal of Hepatology*. 1 avr 2007;46(4):727-33.
52. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Annals of Hepatology*. 1 sept 2013;12(5):713-24.
53. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology*. 2003;38(1):230-7.
54. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost*. avr 2006;4(4):717-20.
55. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemost*. avr 2006;4(4):721-3.
56. Moresco RN, Vargas LCR, Voegeli CF, Santos RCV. D-dimer and its relationship to fibrinogen/fibrin degradation products (FDPs) in disorders associated with activation of coagulation or fibrinolytic systems. *J Clin Lab Anal*. 2003;17(3):77-9.
57. Martinuzzo ME, Ujhelly C, Barrera LH, Adamo MAD, Lopez MS, Otaso JC, et al. Validation of an Automated Immunoturbidimetric Assay for Fibrinogen/Fibrin Degradation Products Measurement and its Correlation to a Semi-Quantitative Latex Agglutination Test. *Clin Lab*. 1 nov 2016;62(11):2085-9.
58. Denninger M-H. L'exploration biologique des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD). *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1 mars 2010;22(3):20-32.
59. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. févr 2007;5(2):296-304.
60. Heim SW, Schectman JM, Siadat MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem*. juill 2004;50(7):1136-47.
61. Waser G, Kathriner S, Wuillemin WA. Performance of the automated and rapid STA Liatest D-dimer on the STA-R analyzer. *Thromb Res*. 2005;116(2):165-70.
62. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost*. juill 2008;6(7):1059-71.

63. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 19 mars 2014;311(11):1117-24.
64. 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*. 30 mars 2010;340:c1475.
65. Westerlund E, Woodhams BJ, Eintrei J, Söderblom L, Antovic JP. The evaluation of two automated soluble fibrin assays for use in the routine hospital laboratory. *Int J Lab Hematol*. déc 2013;35(6):666-71.
66. Godal HC, Abildgaard U. Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol. *Scand J Haematol*. 1966;3(5):342-50.
67. Lipiński B, Worowski K. Detection of Soluble Fibrin Monomer Complexes in Blood by Means of Protamine Sulphate Test. *Thromb Haemost*. 1968;20(5/6):44-9.
68. Largo R, Heller V, Straub PW. Detection of soluble intermediates of the fibrinogen-fibrin conversion using erythrocytes coated with fibrin monomers. *Blood*. juin 1976;47(6):991-1002.
69. van Wersch JW. Adaptation and evaluation of a chromogenic test procedure for fibrin monomers on a centrifugal analyzer. *J Clin Chem Clin Biochem*. mars 1990;28(3):169-74.
70. Soe G, Kohno I, Inuzuka K, Itoh Y, Matsuda M. A monoclonal antibody that recognizes a neo-antigen exposed in the E domain of fibrin monomer complexed with fibrinogen or its derivatives: its application to the measurement of soluble fibrin in plasma. *Blood*. 15 sept 1996;88(6):2109-17.
71. Hamano A, Umeda M, Ueno Y, Tanaka S, Mimuro J, Sakata Y. Latex immunoturbidimetric assay for soluble fibrin complex. *Clin Chem*. janv 2005;51(1):183-8.
72. Ieko M, Nakabayashi T, Tarumi T, Naito S, Yoshida M, Kanazawa K, et al. Soluble fibrin monomer degradation products as a potentially useful marker for hypercoagulable states with accelerated fibrinolysis. *Clin Chim Acta*. déc 2007;386(1-2):38-45.
73. Bousquet C, Clement C, Gosselin C, Madec F, Madec M, Morin V, et al. Evaluation des performances de la technique STA LIATEST® FM (Stago) sur STA-R comparée à la technique FS TEST (Stago). *Laboscope*. juin 2008;
74. Wada H, Sakuragawa N. Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis? *Semin Thromb Hemost*. févr 2008;34(1):33-8.
75. Kristoffersen AH, Petersen PH, Bjørge L, Røraas T, Sandberg S. Concentration of fibrin monomer in pregnancy and during the postpartum period. *Ann Clin Biochem*. nov 2019;56(6):692-700.
76. Glassman A, Abram M, Baxter G, Swett A. Euglobulin lysis times: an update. *Ann Clin Lab Sci*. oct 1993;23(5):329-32.
77. Ilich A, Bokarev I, Key NS. Global assays of fibrinolysis. *Int J Lab Hematol*. oct 2017;39(5):441-7.
78. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. févr 2014;89(2):228-32.

79. Rugeri L, Delecroix E, Scherrer F, Gros A, Levrat A, Floccard B, et al. Thromboélastométrie rotative : réhabilitation de l'ancienne thromboélastographie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 déc 2006;21(6):380-7.
80. Buliarca A, Horhat A, Mocan T, Craciun R, Procopet B, Sparchez Z. Viscoelastic tests in liver disease: where do we stand now? *World J Gastroenterol*. 21 juin 2021;27(23):3290-302.
81. Belabed M. Le dosage quantitatif des monomères de fibrine : vérification de méthode selon la norme NF EN ISO 15189 et étude observationnelle de l'intérêt dans l'évaluation des complications hémorragiques après chirurgie cardiaque [Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie]. Université de Limoges; 2012.
82. Lebrazi J, Samama MM, Bachmann F. Système du plasminogène et son exploration. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés)*. 2003;Hématologie(13-019-A-30):18 p.
83. Aillaud MF. Plasminogène. *EMC - Biologie médicale*. 2006;1(1)(Article 90-20-0135):1-3.
84. Wada H. Scores biologiques de CIVD. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1 mars 2010;22(3):3-5.
85. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thromb Haemost*. nov 2018;118(11):1856-66.
86. Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. avr 1996;51(4):255-60.
87. Wada H, Sase T, Matsumoto T, Kushiya F, Sakakura M, Mori Y, et al. Increased soluble fibrin in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. juill 2003;9(3):233-40.
88. Lehman CM, Wilson LW, Rodgers GM. Analytic validation and clinical evaluation of the STA LIATEST immunoturbidimetric D-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol*. août 2004;122(2):178-84.
89. Dempfle C-E, Wurst M, Smolinski M, Lorenz S, Osika A, Olenik D, et al. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. *Thromb Haemost*. avr 2004;91(4):812-8.
90. Lissalde-Lavigne G, Combescure C, Muller L, Bengler C, Raillard A, Lefrant J-Y, et al. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *J Thromb Haemost*. avr 2008;6(4):645-53.
91. Sharma P, Saxena R. Limited utility of a rapid quantitative enzyme-linked fluorescent assay for the D-dimer in the diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. déc 2010;16(6):609-13.
92. Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, Kawasaki K, Mayumi T, et al. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res*. juill 2010;126(1):74-8.
93. Park K-J, Kwon E-H, Kim H-J, Kim S-H. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J Lab Med*. juill 2011;31(3):143-7.

94. Kawasaki K, Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, et al. Prospective evaluation of hemostatic abnormalities in overt DIC due to various underlying diseases. *Thromb Res.* août 2011;128(2):186-90.
95. Gris J-C, Faillie J-L, Cochery-Nouvellon E, Lissalde-Lavigne G, Lefrant J-Y. ISTH overt disseminated intravascular coagulation score in patients with septic shock: automated immunoturbidimetric soluble fibrin assay vs. D-dimer assay. *J Thromb Haemost.* juin 2011;9(6):1252-5.
96. Toh JMH, Ken-Dror G, Downey C, Abrams ST. The clinical utility of fibrin-related biomarkers in sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* déc 2013;24(8):839-43.
97. Weinmann L. Le dosage des monomères de fibrine : étude in vitro, et intérêt en traumatologie [Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie]. Université de Bordeaux; 2016.
98. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonover Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* juill 2017;23(5):460-5.
99. Capaldo C. Apport des monomères de fibrine dans le diagnostic de la CIVD [Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie]. Université de Poitiers; 2018.
100. Masuda T, Shoko T, Deguchi Y. Clinical Investigation of Coagulation Markers for Early Detection of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Single-Center, Prospective Observational Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* oct 2018;24(7):1082-7.
101. Gris J-C, Cochery-Nouvellon E, Bouvier S, Jaber S, Albanese J, Constantin J-M, et al. Clinical value of automated fibrin generation markers in patients with septic shock: a SepsisCoag ancillary study. *Br J Haematol.* nov 2018;183(4):636-47.
102. Brionne-François M, Geara C, Riviere M, Gautier P, Davy JB, Le Querrec A, et al. Etude prospective de l'utilisation des monomères de fibrine dans le calcul du score diagnostique de CIVD de l'ISTH. Poster scientifique présenté à: 33ème congrès de la Société Française d'Hématologie (SFH); 2016 mars 23.
103. Bonnar J, Davidson JF, Pidgeon CF, McNicol GP, Douglas AS. Fibrin degradation products in normal and abnormal pregnancy and parturition. *Br Med J.* 19 juill 1969;3(5663):137-40.
104. Henderson AH, Pugsley DJ, Thomas DP. Fibrin degradation products in pre-eclamptic toxemia and eclampsia. *Br Med J.* 5 sept 1970;3(5722):545-7.
105. 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.* sept 2007;44(Pt 5):449-54.
106. Marcq G, Beaugrand Dubart L, Tournoy A, Subtil D, Deruelle P. [Evaluation of D-dimer as a marker for severity in pregnancies with preeclampsia]. *Gynecol Obstet Fertil.* juin 2014;42(6):393-8.
107. Coccheri S, Palareti G, Dalmonte PR, Poggi M, Boggian O. Investigations on intravascular coagulation in liver disease: soluble fibrin monomer complexes in liver cirrhosis. *Haemostasis.* 1979;8(1):8-18.

108. Song KS, Kim HS, Park KE, Kwon OH. The fibrinogen degradation products (FgDP) levels in liver disease. *Yonsei Med J.* sept 1993;34(3):234-8.
109. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost.* nov 2008;34(8):772-8.
110. Saray A, Mesihovic R, Vanis N, Gornjakovic S, Prohic D. Clinical significance of haemostatic tests in chronic liver disease. *Med Arch.* 2012;66(4):231-5.
111. Dhanunjaya Y, Usha A, Anand CV. A Study of Plasma D-Dimer Levels in Various Stages of Liver Disease. *Journal of Liver.* 2013;2.
112. Kim SY, Kim J-E, Kim HK, Kim I, Yoon S-S, Park S. Higher prognostic value of soluble fibrin complexes than D-dimer and fibrin degradation product for disseminated intravascular coagulation in patients with liver cirrhosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* mars 2013;24(2):150-6.
113. Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol.* 28 janv 2016;22(4):1541-50.
114. Steib A, Gengenwin N, Freys G, Boudjema K, Levy S, Otteni JC. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth.* nov 1994;73(5):645-8.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée BUFFARD-GUIONET Elodie

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21809578

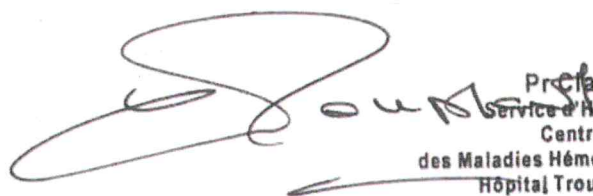
N° Thèse : 93

Nom et Prénom : BUFFARD-GUIONET Elodie

Sujet : Le dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène)
a-t-il encore une place dans le laboratoire d'hémostase ?

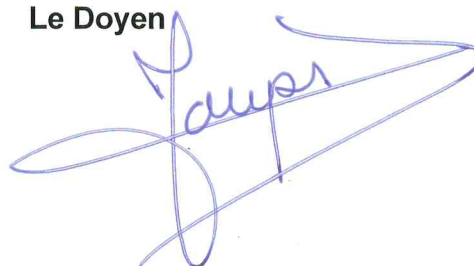
Tours, le : 22.10.2021.

Le(s) Directeur(s) de Thèse :


Pr. Claire POUPLARD
Service d'Hématologie Hémostase
Centre de Compétence
des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
Hôpital Trousseau - CHRU de Tours
37044 TOURS CEDEX 9

Vu et Transmis :

Le Doyen



BUFFARD-GUIONET Elodie

N° 93

TITRE DE LA THÈSE

Le dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène) a-t-il encore une place dans le laboratoire d'hémostase ?

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La fibrinolyse est le processus permettant de solubiliser le caillot de fibrine stable formé suite à la coagulation. La plasmine, acteur majeur de la fibrinolyse, agit sur le fibrinogène et la fibrine conduisant à la formation de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF).

Ces PDF sont dosés au laboratoire d'hématologie du CHRU de Tours dans le cadre de la suspicion ou du suivi d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), de complications obstétricales (hémorragie du post-partum, pré-éclampsie, embolie amniotique) ou encore en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients cirrhotiques.

D'autres marqueurs reflétant les processus de coagulation et/ou de fibrinolyse existent et peuvent être dosés. C'est le cas des D-Dimères, reflet de l'action de la plasmine sur la fibrine, et des monomères de fibrine (FM) et complexes solubles, reflet de l'action de la thrombine sur le fibrinogène et d'une amorce de la coagulation. La revue de la littérature comparant les différents marqueurs en fonction du contexte clinique a permis de montrer que les PDF sont performants dans le diagnostic de CIVD décompensée. Cependant, le dosage des monomères de fibrine montre de nombreux autres avantages comme le diagnostic précoce de CIVD compensée et l'augmentation pronostic du score de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). De plus, en cas de grossesse, leur concentration n'augmente pas physiologiquement mais augmente spécifiquement lors de l'activation de la coagulation et en cas de thrombose, contrairement aux PDF et aux D-Dimères. Les FM pourraient même être utilisés comme marqueur d'exclusion des thromboses chez la femme enceinte. Malgré des performances similaires des trois marqueurs en cas de pathologies hépatiques chroniques, les FM présentent l'intérêt de pouvoir diagnostiquer un processus de CIVD surajouté chez les patients cirrhotiques.

MOTS-CLÉS : Fibrinolyse, coagulation intravasculaire disséminée, produits de dégradation de la fibrine, D-dimères, monomères de fibrine.

JURY

PRÉSIDENT : Pr Claire POUPLARD

MEMBRES :

Pr Yves GRUEL

Dr Eve-Anne GUERY

Dr Martine FERRANDIÈRE

Soutenue le Jeudi 21 Octobre à la Faculté de Pharmacie de Tours