

Evolution du fibrinogène chez la femme enceinte

Cyril Huisson

Clermont-Ferrand 2012

INTRODUCTION

- Grossesse → Adaptation
- Hémostase
 - Mécanismes méconnus
 - → Hypercoagulabilité
 - → ↑ TVP
- Téléconomie :
 - ↓ morbidité globale
 - ↓ HDD ?

INTRODUCTION

- Hémorragie de la délivrance (HDD) : 5%
- 1^{ère} cause de décès maternel en France
- Coagulopathie I ou II ++ (formes graves : 1%)
- PEC obstétricale consensuelle
- Définition et TTT des troubles de la coagulation?

INTRODUCTION

- Rôle de la coagulation sous-évalué
- Regain d'intérêt (hors obstétrique)
- Monitorage de la coagulation
- Importance du fibrinogène

INTRODUCTION

Fibrinogène

=

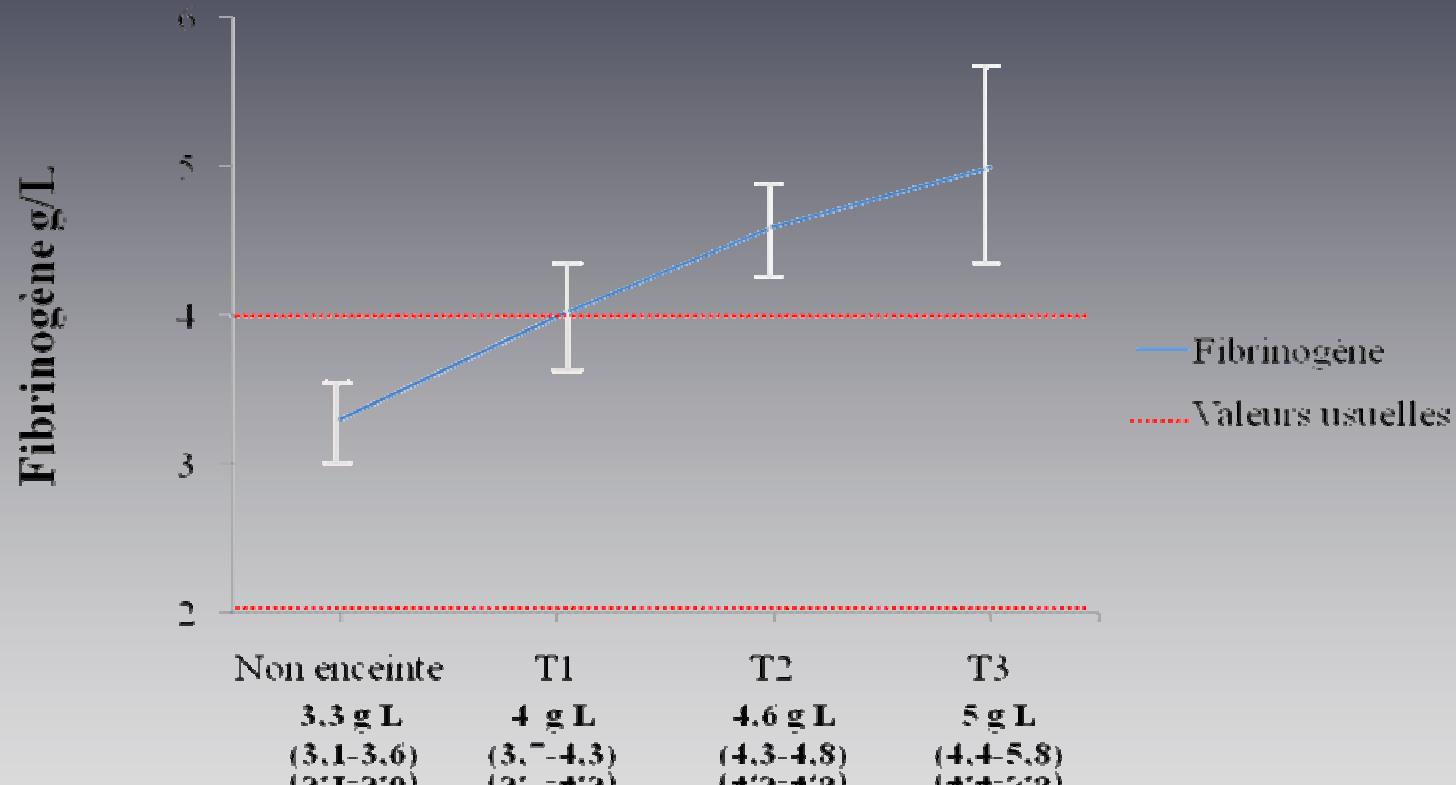
Impact maximal

EVOLUTION DU FIBRINOGENE PENDANT LA GROSSESSE

I. Concentration à T3

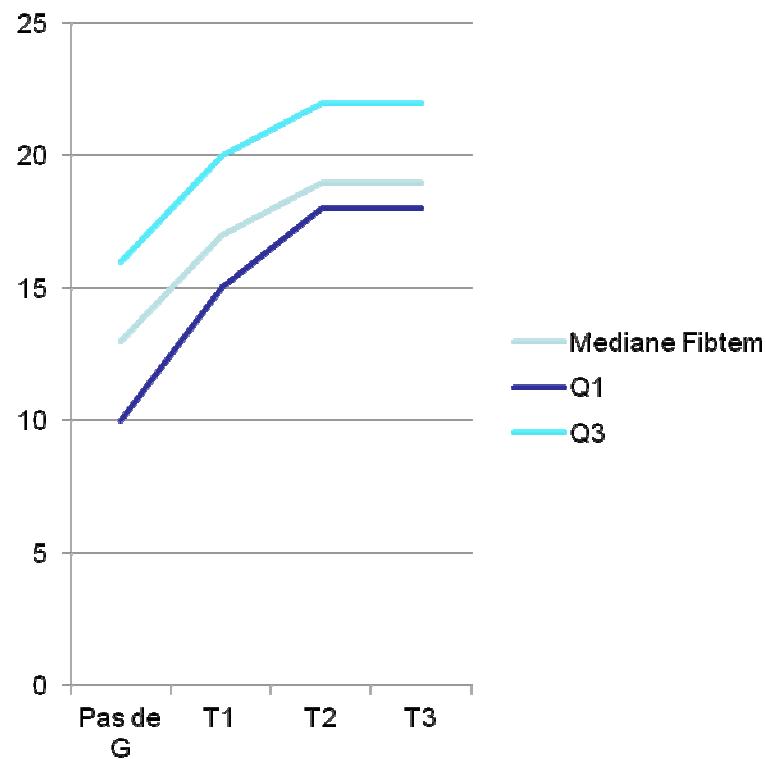
II. Evaluation en TEM au cours de la grossesse

Evolution du fibrinogène / 9 mois



Les niveaux de fibrinogène sont normaux au début de la grossesse.
Les niveaux (3.7-4.3) sont normaux dans les deux derniers trimestres.
Les niveaux sont normaux dans les deux derniers trimestres mais plus élevés que les niveaux de fond au deuxième trimestre.

Analyse TEM

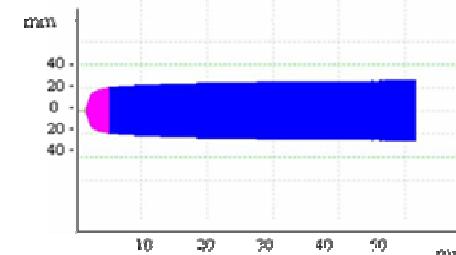
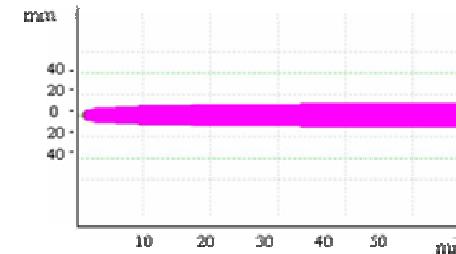


FIBITEM CA 15

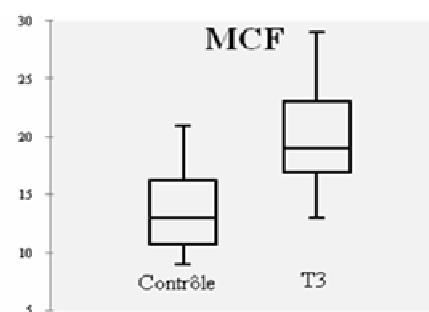
**CONTROLE
(non enceinte)**

**T3
(enceinte)**

FIBITEM



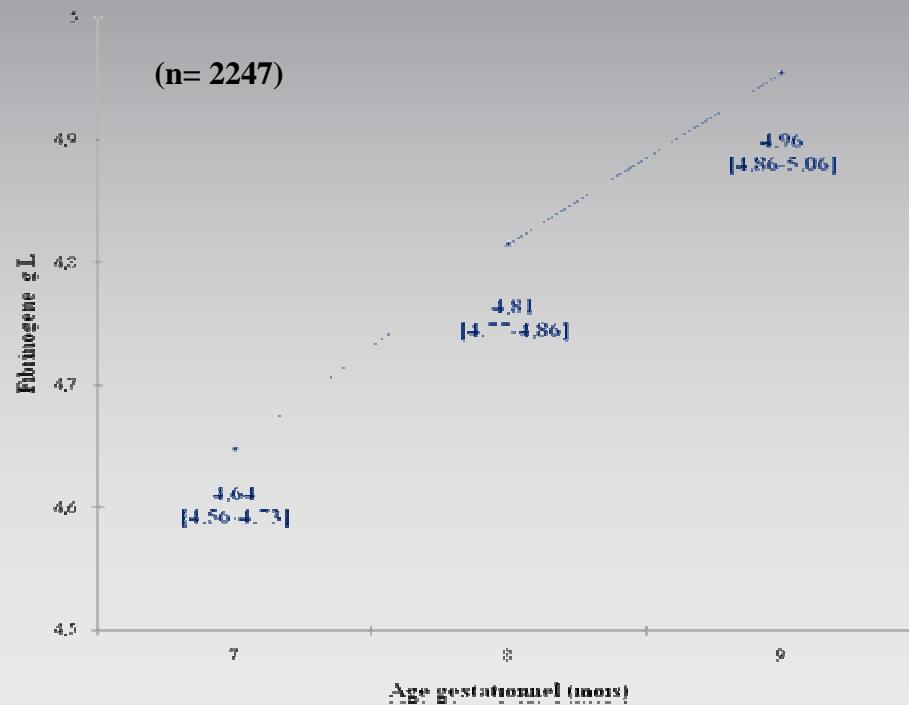
MCF



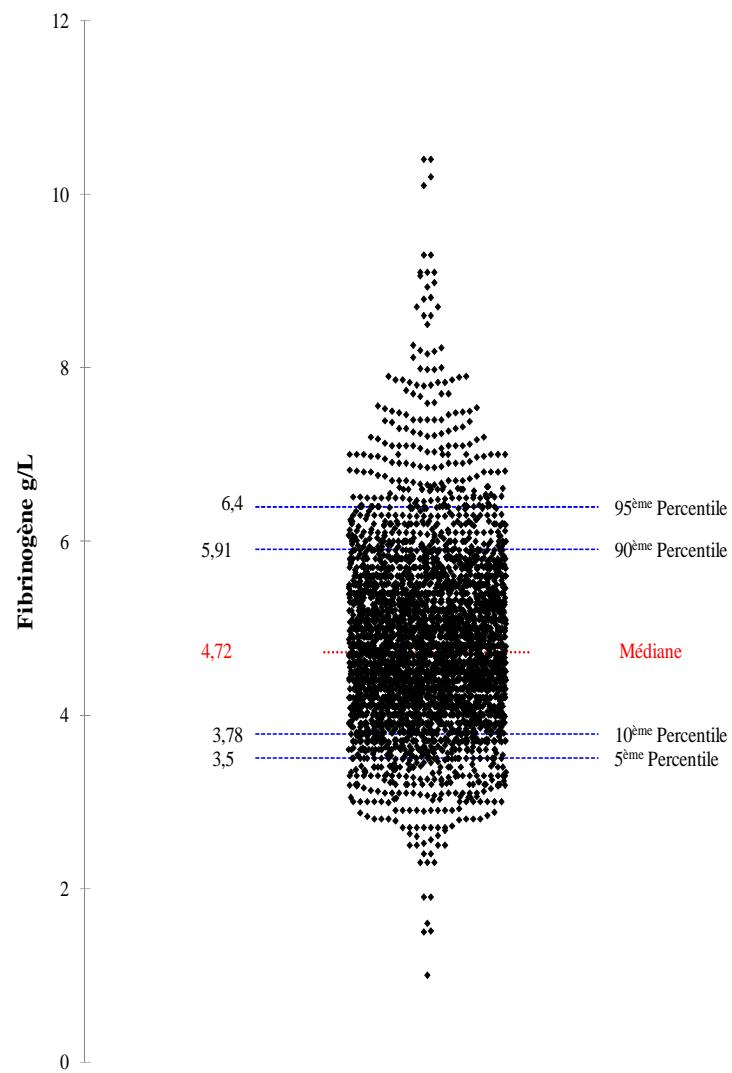
Temps moyen temps moyen pour réaliser toutes les tâches nécessaires au TEM est diminué dans le groupe T3. C'est une différence statistiquement significative entre les personnes enceintes et les non-enceintes. La performance initiale est également meilleure pour toutes les tâches dans le groupe T3 que pour les personnes non-enceintes.

Taux de Fibrinogène

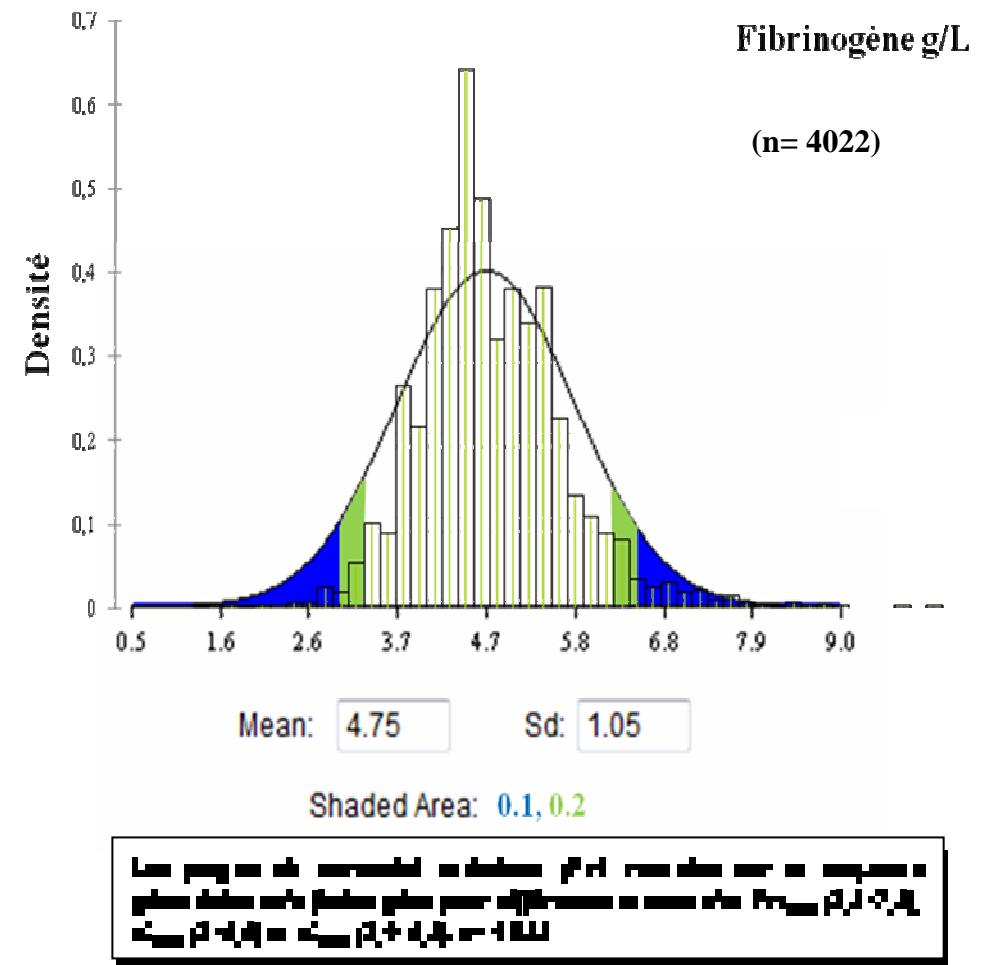
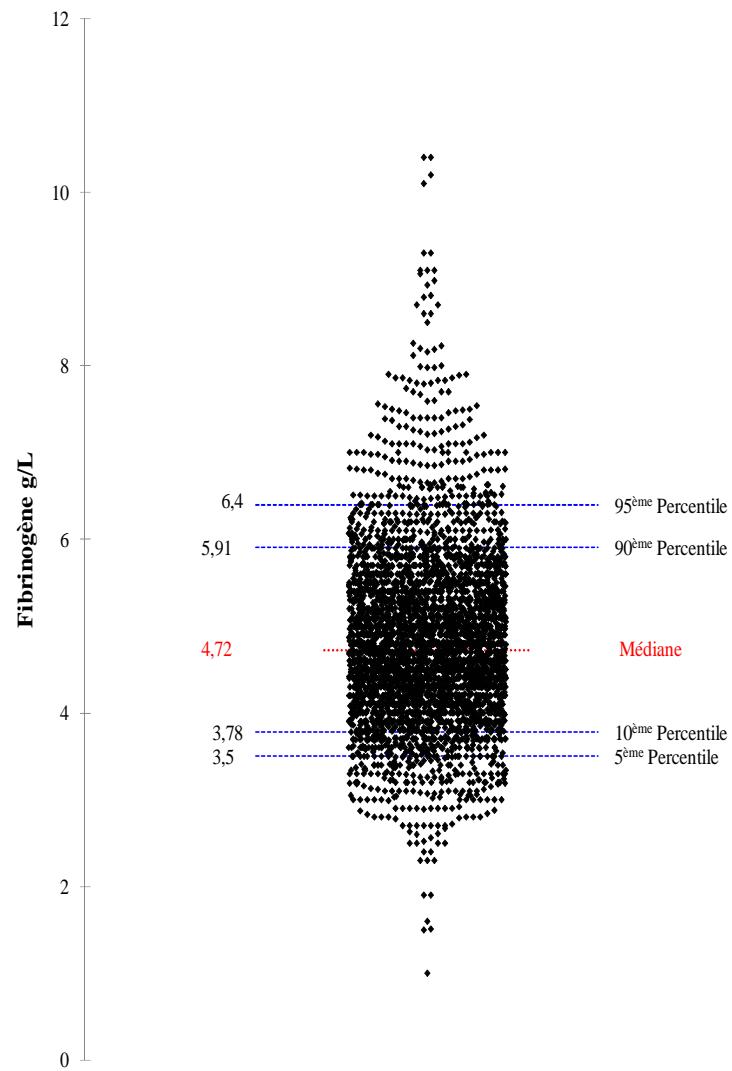
- Age moyen 31 ans
- C° médiane = 4,72 g/L (IIQ [4,2-5,3])
- C° moyenne = 4,82 g/L (IC_{95%} [4,79-4,95]), géométrique 4,75 g/L (+/-1,05)
- Augmentation significative d'un mois à l'autre



Taux de Fibrinogène

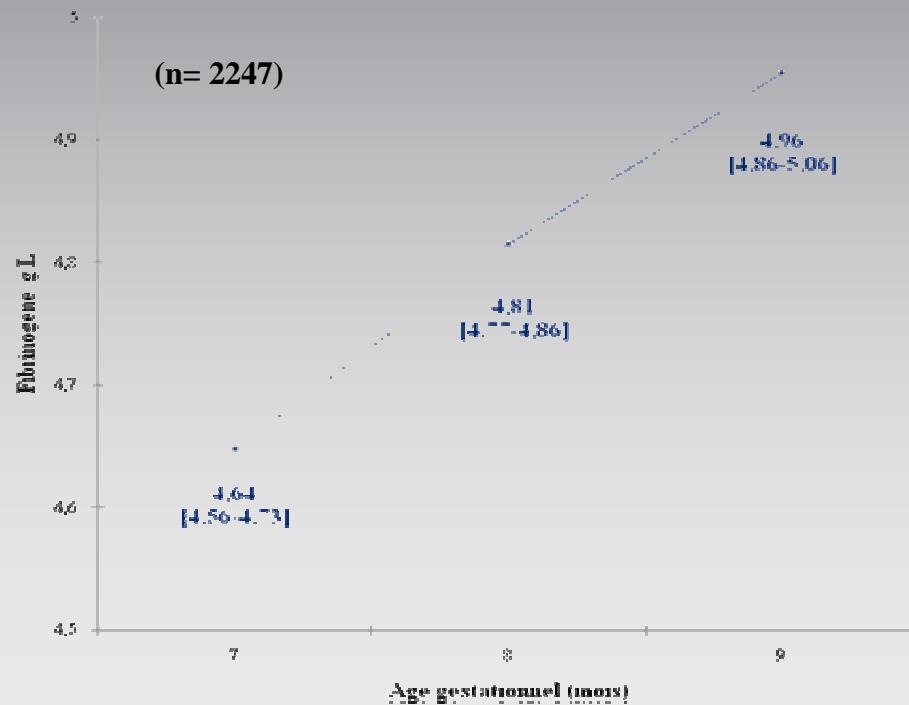


Taux de Fibrinogène



Taux de Fibrinogène

- Age moyen 31 ans
- C° médiane = 4,72 g/L (IIQ [4,2-5,3])
- C° moyenne = 4,82 g/L (IC_{95%} [4,79-4,95]), géométrique 4,75 g/L (+/-1,05)
- Augmentation significative d'un mois à l'autre



Taux de Fibrinogène

Percentile		Fibrinogène (g/L)	IC _{95%} <i>(Sans hypothèse de distribution)</i>	IC _{95%} <i>(Basé sur la distribution Normale)</i>
Maximum	100%	10,4		
	99%	7,8	[7,5-8]	[7,5-8]
	95%	6,4	[6,3-6,5]	[6,3-6,5]
	90%	5,9	[5,9-6]	[5,9-6]
3 ^{ème} Quartile	75%	5,3	[5,3-5,4]	[5,3-5,4]
Médiane	50%	4,7	[4,7-4,8]	[4,7-4,8]
1 ^{er} Quartile	25%	4,2	[4,2-4,2]	[4,2-4,2]
	10%	3,8	[3,7-3,8]	[3,7-3,8]
	5%	3,5	[3,4-3,5]	[3,4-3,5]
	1%	2,9	[2,7-3]	[2,7-3]
Minimum	0%	1,0		

(n= 4022)

FIBRINOGENE ET HDD

Valeurs du fibrinogène dans les HDD

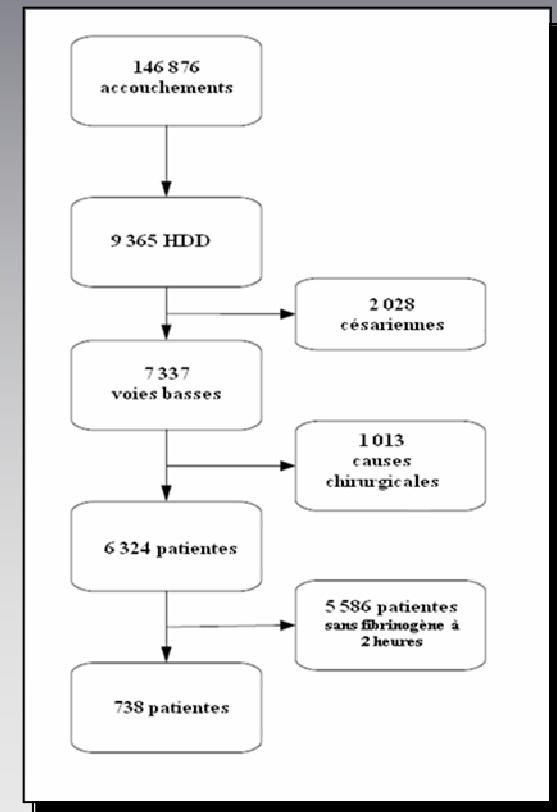
(Cortet *et al.* British Journal of Anaesthesia, 2012)

Valeur du fibrinogène dans les HDD

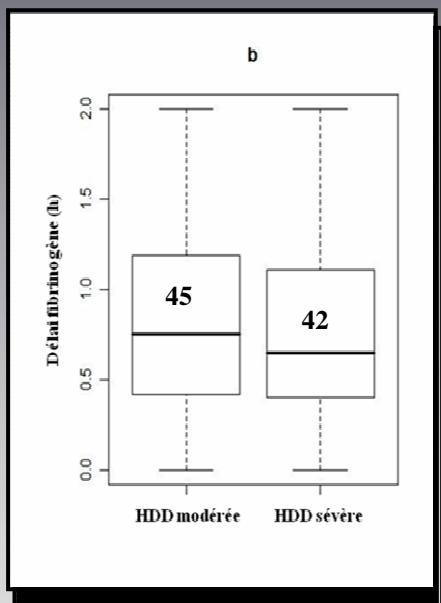
- Lien fibrinogène au 1^{er} prélèvement / aggravation
- Analyse II Etude PITAGORE 6 : 89 maternités
- 20 % des accouchements en France
- HDD non chirurgicales

Risque d'évolution grave défini:

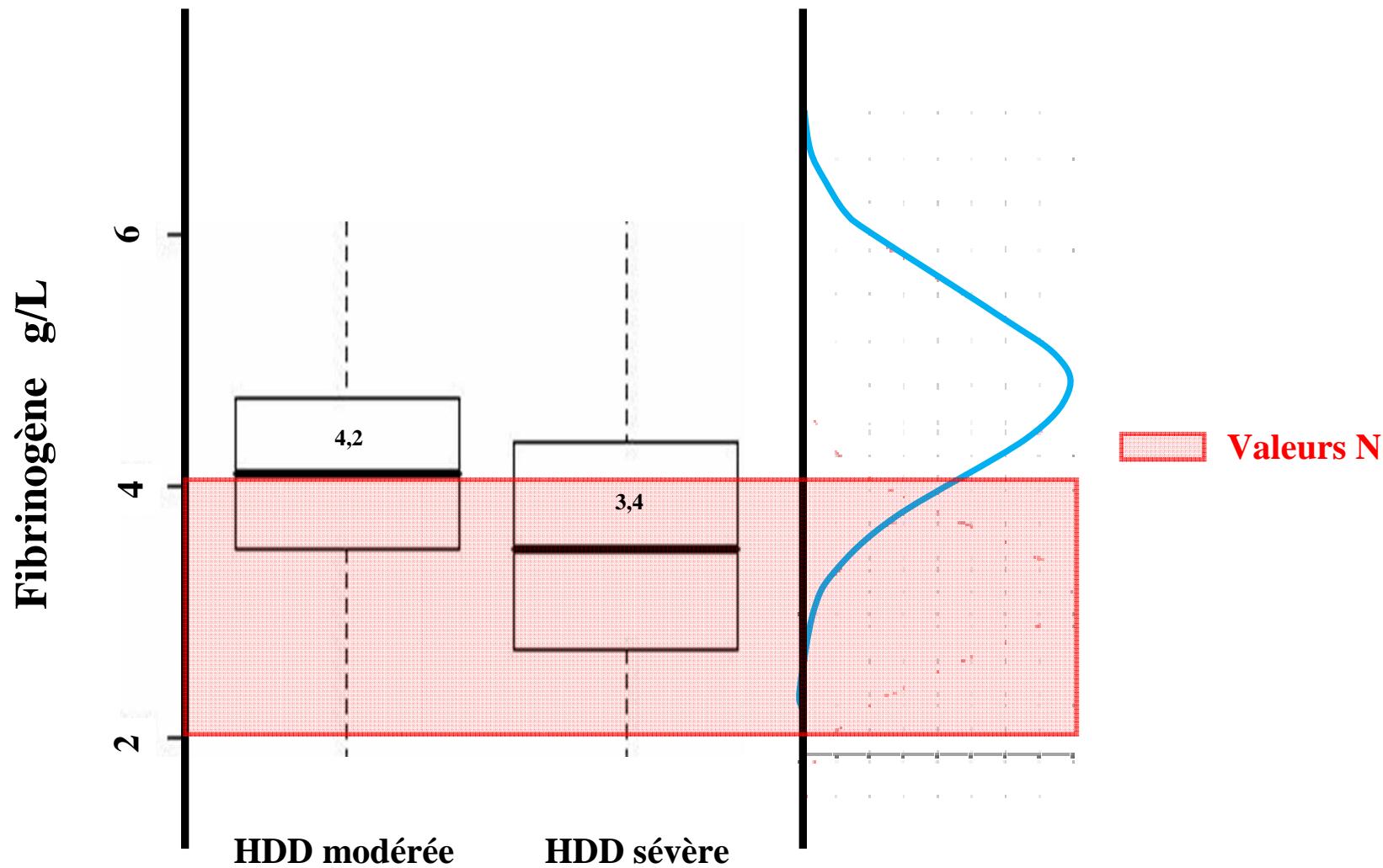
- Pertes > 1000 mL / > 4 g/dL
- Transfusions
- Réanimation / Embolisation / Chirurgie
- Décès



Biologie au 1^{er} prélèvement



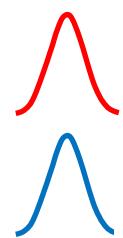
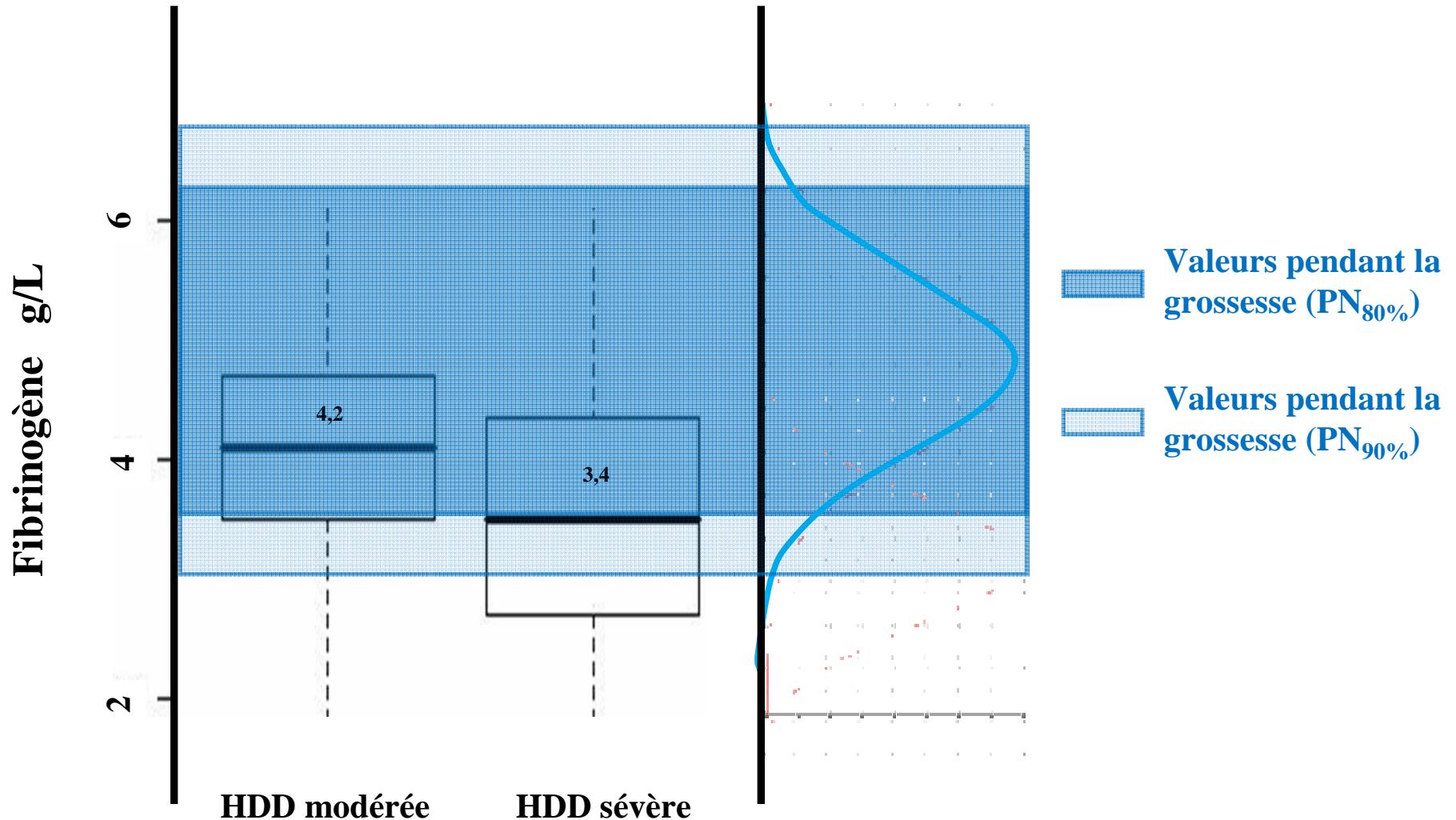
Variable	HDD modérées	HDD graves	<i>P</i> ^a
	Moyenne (+/-ET)	Moyenne (+/-ET)	
Hémoglobine (g/L)	107 (14)	97 (18)	<0,001
Plaquettes (G/L)	209 (63)	194 (68)	<0,001
TP (%)	91 (11)	82 (18)	<0,001
Ratio TCA	0,98 (0.14)	1,11 (0.50)	<0,001
Fibrinogène	4,2 (1,2)	3,4 (0,9)	<0,001



Distribution du taux de fibrinogène en dehors de la grossesse



Distribution du taux de fibrinogène pendant la grossesse

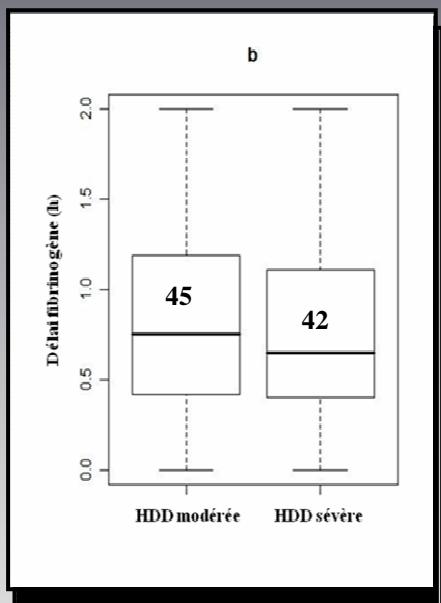


Distribution du taux de fibrinogène en dehors de la grossesse



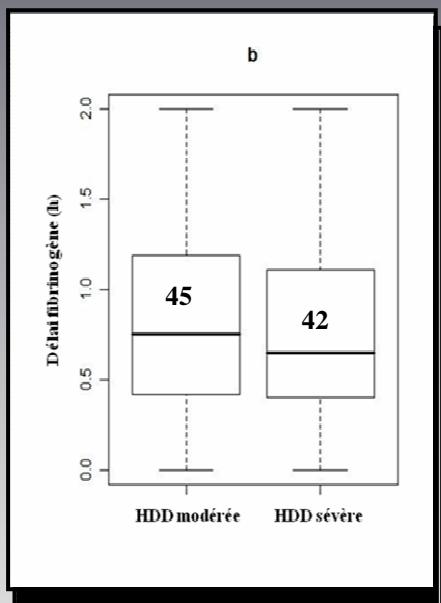
Distribution du taux de fibrinogène pendant la grossesse

Biologie au 1^{er} prélèvement



Variable	HDD modérées	HDD graves	<i>P</i> ^a
	Moyenne (+/-ET)	Moyenne (+/-ET)	
Hémoglobine (g/L)	107 (14)	97 (18)	<0,001
Plaquettes (G/L)	209 (63)	194 (68)	<0,001
TP (%)	91 (11)	82 (18)	<0,001
Ratio TCA	0,98 (0.14)	1,11 (0.50)	<0,001
Fibrinogène	4,2 (1,2)	3,4 (0,9)	<0,001

Biologie au 1^{er} prélèvement



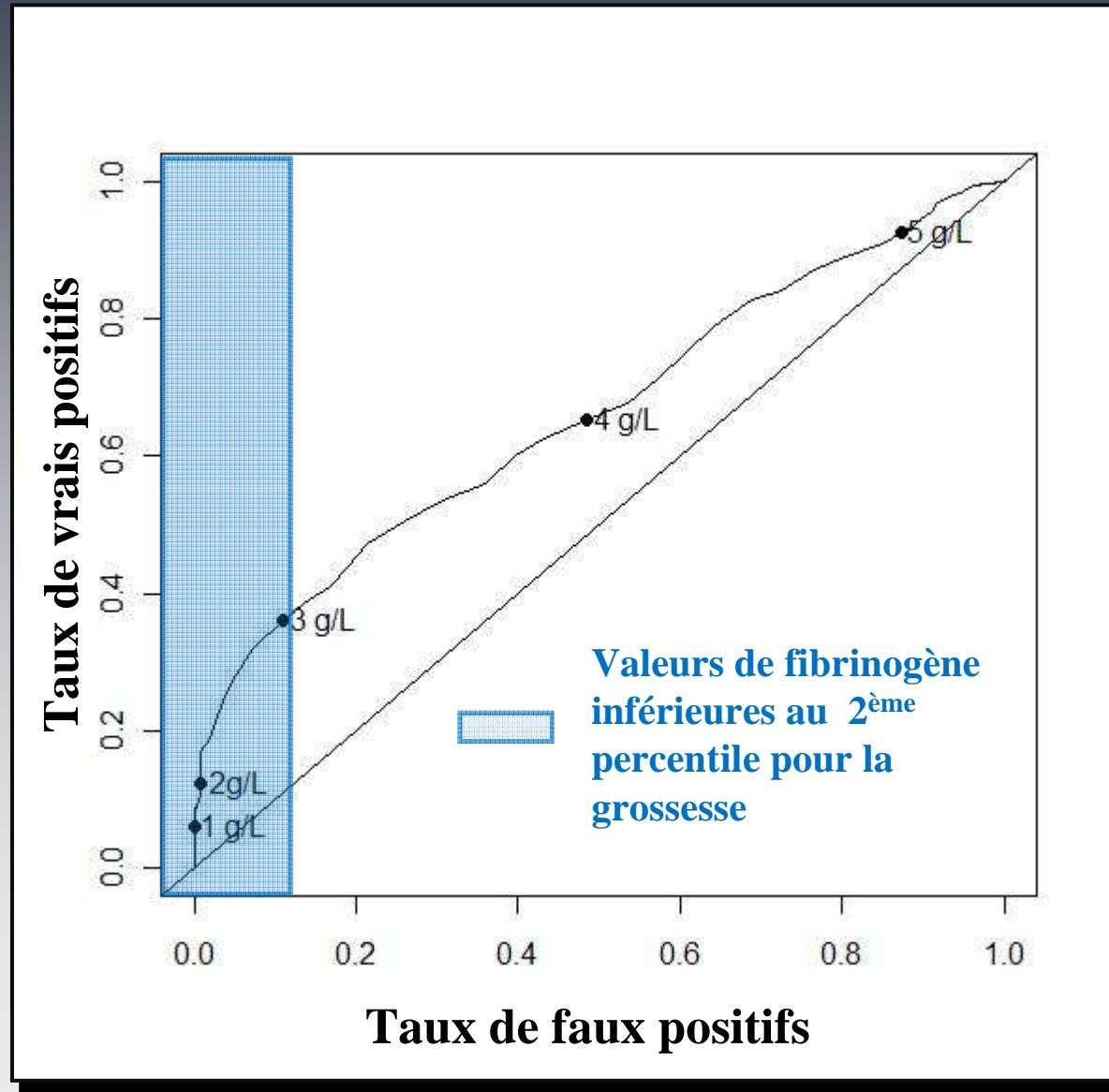
Variable	HDD modérées	HDD graves	P^a
	Moyenne (+/-ET)	Moyenne (+/-ET)	
Hémoglobine (g/L)	107 (14)	97 (18)	<0,001
Plaquettes (G/L)	209 (63)	194 (68)	<0,001
TP (%)	91 (11)	82 (18)	<0,001
Ratio TCA	0,98 (0.14)	1,11 (0.50)	<0,001
Fibrinogène	4,2 (1,2)	3,4 (0,9)	<0,001

△ Hb = 9,3%
△ Fib = 19%

Risque d'HDD grave

- Régression logistique multivariée
 - Hb, coagulation, délai de prélèvement, variables cliniques associées aux formes graves
- Fibrinogène seul paramètre significativement associé à l'aggravation indépendamment des autres facteurs (y compris Hb)

Risque d'HDD grave



Courbe ROC du taux de fibrinogène pour la prédiction d'une HDD sévère

ASC = 0,66 ($IC_{95\%}[0,64-0,68]$)

Seuil à moins de 2 g/L :

Spe = 99,3 % ($IC_{95\%}[97,9-100]$)

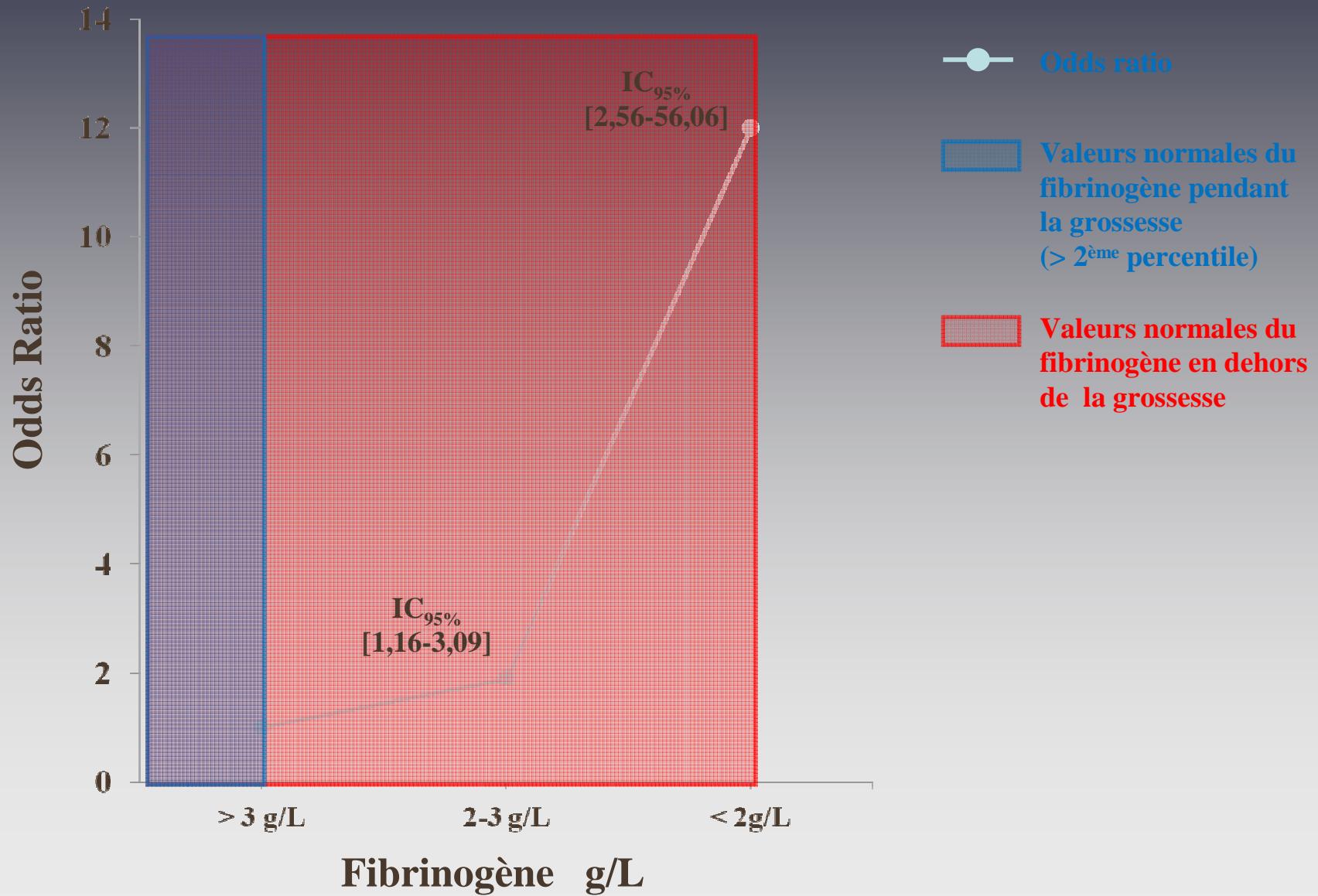
Se = 12,4% ($IC_{95\%}[8,8-16]$)

Seuil de 3 g/L :

Spe = 89,9 % ($IC_{95\%}[85,53-91,59]$)

Se = 35,5% ($IC_{95\%}[30,7-41,1]$)

Risque d'HDD grave



Discussion

Signification des changements fibrinogène

Nous supposons donc:

- Au cours des 2 premiers trimestres la qualité du caillot s'améliore rapidement pour optimiser l'HS immédiate
- Le « surplus » de fibrinogène formé à T3
=
un stock rapidement disponible en cas d'HDD persistante

Quelques réflexions...

Fibrinogène et HDD

Modifications du fibrinogène et HDD

- **Hiipala *et al.* 1995:** Hémorragie en chirurgie réglée
→ fibrinogène = 1^{er} paramètre abaissé
- **Mécanismes:**
 - Fuite, Consommation, Fibrinolyse
 - Hémodilution ++
- **Modèle de Fenger-Ericksen: HES 30%**
 - ↓ 30% Hb
 - ↓ 44% Fibrinogène
 - → Correction par fibrinogène (\neq FVIIa, cryoprécipité...!!)

Modifications du fibrinogène et HDD

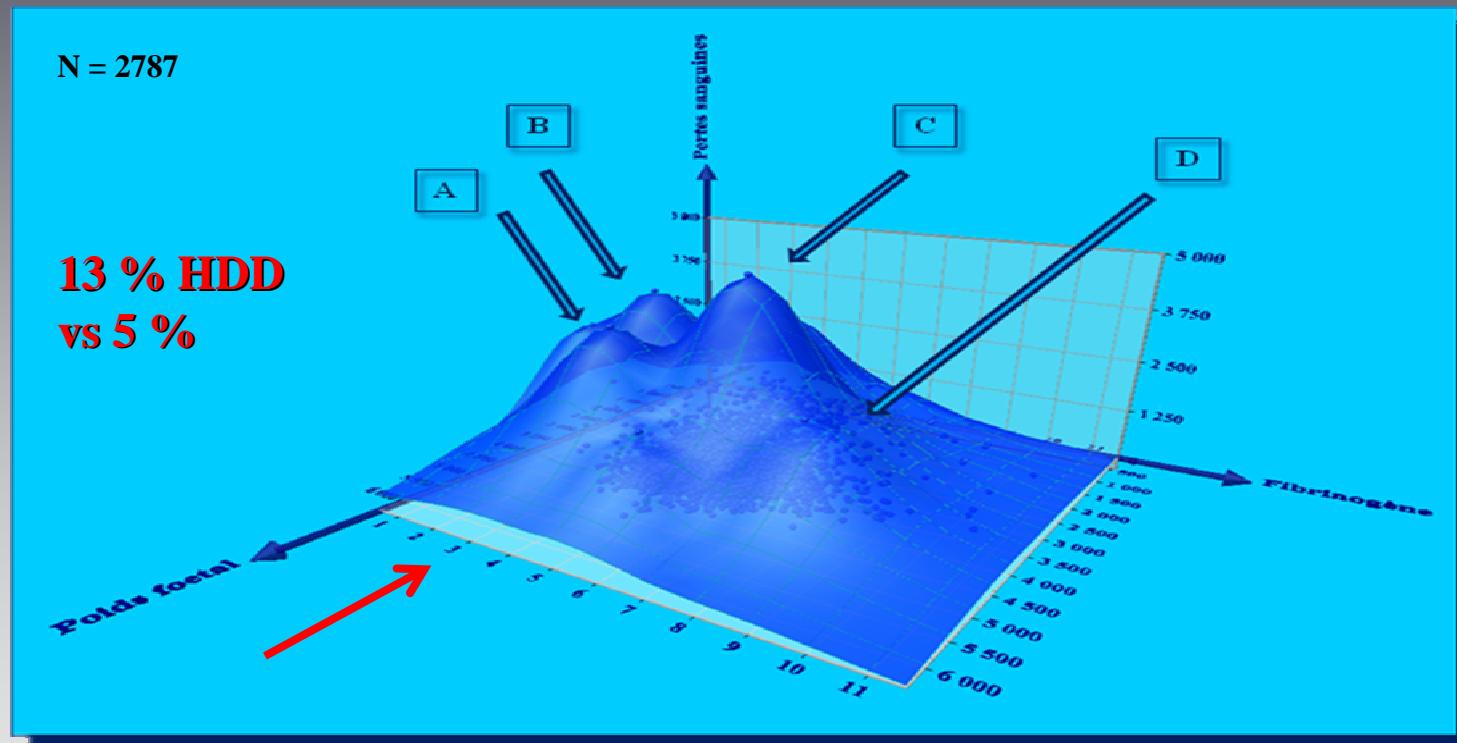
En obstétrique

- Charbit *et al.* 2007 : à l'instauration de la sulprostane (n=128)
 - Fib < 2g/L = VPP 100% pour HDD grave
 - Fib > 4g/L = VPN 79%
- Dans notre travail (n=728) :
 - Fib < 2g/L = OR 12
 - 2g/L < Fib < 3g/L = OR 2

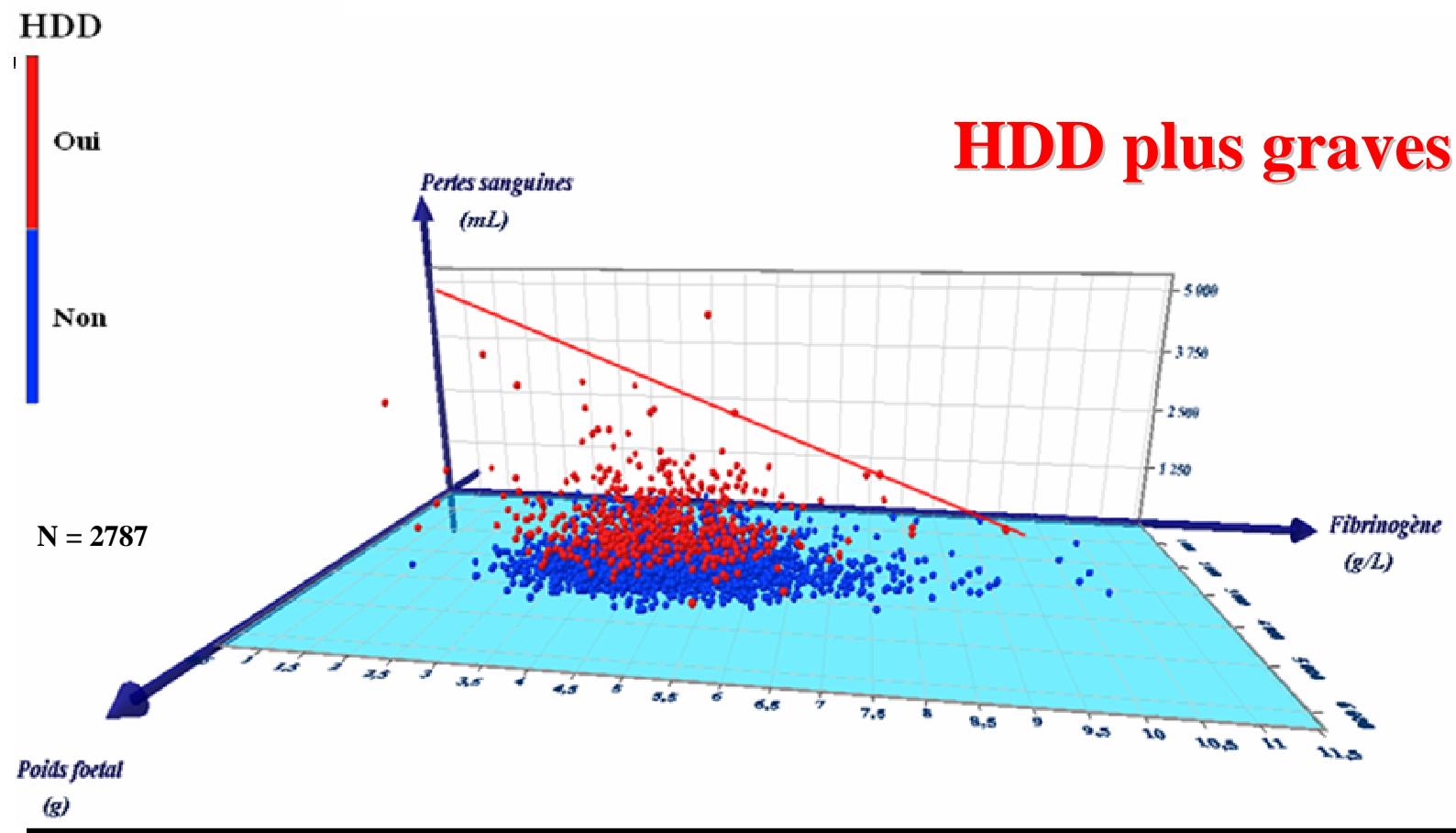
Modifications du fibrinogène et HDD

- NOTRE ETUDE: facteurs limitant l'interprétation
 - Analyse secondaire
 - HDD graves surreprésentées (43% vs 16% PITHAGORE6)
 - Pertes sanguines déjà plus importantes
- De CAUSE d'aggravation ou CONSEQUENCE d'HDD déjà grave ?
- Fibrinogène = marqueur précoce de sévérité (établie ou à venir)

Fibrinogène anténatal et risque d'HDD: tendance (incidence, %)



Fibrinogène anténatal et risque d'HDD



La tendance semble être une diminution des HDD et des HDD graves avec l'augmentation du taux de fibrinogène prénatal (ligne rouge).

Faut-il redéfinir la coagulopathie obstétricale ?

**Faut-il définir la coagulopathie
obstétricale ?**

Score de CIVD isolée (ISTH)

(sans Hémorragie et en dehors de la Grossesse)

	Valeur		
	0	1	2
Taux de fibrinogène	> 1g/L	< 1g/L	
Taux de plaquettes	> 100 G/L	50 << 100 G/L	< 50 G/L
Temps de Quick	< 3s	3 << 6s	> 6s
Elévation des marqueurs de la fibrinolyse (D-dimères, PDF)	non	modérée	importante

Score ≥ 5 CIVD avérée

Score < 5 : répéter les examens

→ Compenser en fibrinogène si $< 1\text{g/L}$ (2009) (pas caillot si $< 0,5\text{g/L}$)

SCO

	Valeur		
	0	1	2
Taux de fibrinogène	$> 2 \text{ g/L}$	$1,5 \text{ g/L} \leq \leq 2 \text{ g/L}$	$< 1,5 \text{ g/L}$
Taux de plaquettes	$> 100 \text{ G/L}$	$50 < < 100 \text{ G/L}$	$< 50 \text{ G/L}$
Temps de Quick allongé	$< 3\text{s}$	$3 < < 6\text{s}$	$> 6\text{s}$
Elévation des marqueurs de la fibrinolyse (D-dimères, PDF)	non	modérée	importante

1^{er} percentile = 2,9 g/L

Score ≥ 5 CIVD avérée

**Score < 5 : répéter les examens
CIVD débutante ?**

→ 2010 (traumatologie) : Seuil relevé à 1,5 g/L voire 2 g/L

Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry

C Huissoud,^{a,b} N Carrabin,^a F Audibert,^c A Levrat,^d D Massignon,^e M Berland,^{f,g} R-C Rudigoz^{a,f,h}

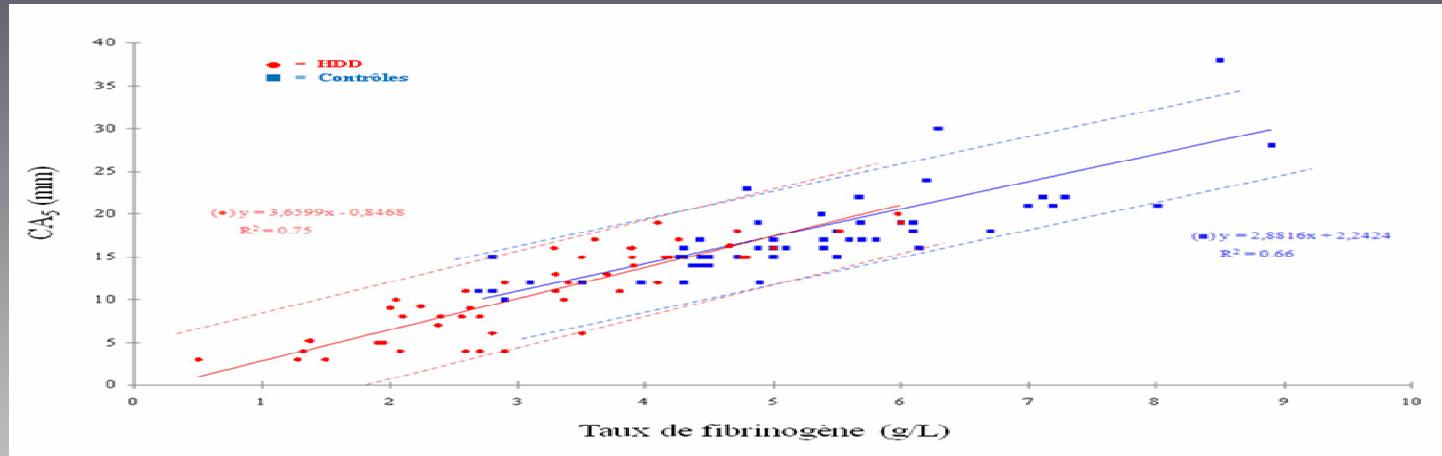


Table 3. Cut-off values for CA_5 -FIBTEM in postpartum haemorrhage

Fibrinogen levels (g/l)	FIBTEM cut-off values (mm)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)	AUC
Fibrinogen < 2	$CA_5 = 6$	100 (100–100)	87 (77–96)	50 (36–64)	100 (100–100)	0.97
Fibrinogen < 1.5	$CA_5 = 5$	100 (100–100)	85 (76–95)	30 (17–43)	100 (100–100)	0.96
Fibrinogen < 1	$CA_5 = 4$	100 (100–100)	86 (76–96)	13 (3–22)	100 (100–100)	0.96
Fibrinogen < 2	$CA_{15} = 8$	100 (100–100)	84 (75–94)	46 (32–60)	100 (100–100)	0.96
Fibrinogen < 1.5	$CA_{15} = 6$	100 (100–100)	88 (78–97)	33 (20–46)	100 (100–100)	0.97
Fibrinogen < 1	$CA_{15} = 5$	100 (100–100)	88 (79–97)	14 (5–24)	100 (100–100)	0.97

AUC, area under curve; CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

SCOTem

	Valeur		
	0	1	2
Taux de fibrinogène ou CA₅-Fibtem	> 2 g/L > 6 mm	1,5g/L ≤ ≤ 2 g/L 5 mm < ≤ 6 mm	< 1,5 g/L ≤ 4 mm
ou CA₁₅-Fibtem	> 8 mm	6 mm < ≤ 8 mm	≤ 5 mm
Taux de plaquettes	> 100 G/L	50 < < 100 G/L	< 50 G/L
Temps de Quick allongé	< 3s	3 < < 6s	> 6s
Élevation des marqueurs de la fibrinolyse (D-dimères, PDF)	non	modérée	importante

Score ≥ 5 CIVD avérée

Score < 5 : répéter les examens

Limites ?

=

Délais car tests standard

Performances diagnostiques du FIBTEM pour le SCO (n=105)

	Test précoce Fibtem	Sensibilité % [IC _{95%}]	Spécificité % [IC _{95%}]	VPP % [IC _{95%}]	VPN % [IC _{95%}]
SCO ≥ 5 <i>(coagulopathie obstétricale)</i>	$CA_5 \leq 4 \text{ mm}$	80 [36-97]	99 [94-100]	80 [45-100]	99 [97-100]
	$CA_{15} \leq 5 \text{ mm}$	80 [36-97]	97 [91-99]	57 [21-94]	99 [97-100]
SCO ≥ 3 <i>(troubles de la coagulation modérés)</i>	$CA_5 \leq 6 \text{ mm}$	78 [44-94]	97 [91-99]	70 [41-98]	98 [95-100]
	$CA_{15} \leq 8 \text{ mm}$	78 [44-94]	94 [87-97]	54 [27-81]	98 [95-100]

La compensation en fibrinogène est-elle la réponse adaptée ?

Fibrinogène: la réponse adaptée ?

- Importance du *damage control* +++
- Rôle de la coagulation non négligeable (EXADELI)
- Compensation en fibrinogène n'est pas un standard
- Avantages des concentrés en fibrinogène :
 - Peu d'hémodilution / CCP, PFC...
 - Dosage précis: 4 g → élévation de 1 g/L à 2 g/L
 - Rapidement disponible
 - Risque infectieux # 0

Fibrinogène: la réponse adaptée ?

- **Fibrinogène seul compense :**
 - **HS I^{aire}: modèle porcin: Fib > plaquettes (30 G/L)**
Yelik-Salchner et al ., 2007
 - **HS II^{aire}: Chirurgie cardiaque: Fibrinogène > PFC**
Rahe-Meyer et al., 2009
- **EBV/RCT : les preuves irréfutables manquent...**

CONCLUSIONS

- **Fibrinogène ↑ au cours de la grossesse : 5 g/L**
- **Plage de normalité 90% : [3,5 – 6,5] g/L**
- **Plage de normalité clinique 99%: [3-8] g/L**

Finalité ?

- Renforce la qualité du caillot +++**
- Pool de réserve immédiatement disponible**

Entre 2 et 3 g/L : valeurs Normales ?

- Avant l'accouchement : plus de risque d'HDD ?
- En cours d'HDD : FDR d'aggravation

Conclusions

Perspectives

- Valider la pertinence du SCO
- Valider une stratégie de PEC :
 - Monitorage de la coagulation
 - Transfusion de fibrinogène

Conclusions

En attendant: il est raisonnable

- ~~Valeurs de références en dehors de la G~~
- Toujours rester au dessus de 2 g/L
- CA₅-FIBTEM ≥ 6 mm

Conclusions

• • •

Essais thérapeutiques

**Pour préciser le bénéfice d'un TTT précoce par fibrinogène
dans les HDD**

• • •

Etude FIDEL ...