

Etude prospective de l'utilisation des monomères de fibrine dans le calcul du score diagnostique de CIVD de l'ISTH

M. Brionne-François (1) ; C. Geara (1) ; M. Riviere (1) ; P. Gautier (1) ; JB. Davy (1) ; A. Le Querrec (1) ; A. Borel-Derlon (1) ; Y. Repessé (1)
(1) Laboratoire d'hématologie, C HU Caen, Caen

I. Introduction et Objectifs

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis caractérisé par une activation anormale de la coagulation. Ce syndrome associe la formation excessive de thrombine et de fibrine à la consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

Le diagnostic de la CIVD repose sur des critères cliniques et biologiques. Un algorithme diagnostique est proposé par l'ISTH et repose sur la détermination de quatre paramètres biologiques¹ : Temps de Quick (TQ), numération plaquettaire, fibrinogène et un marqueur de fibrinolyse et de fibrinogenèse (complexes solubles, monomères de fibrine, D-Dimères, produits de dégradation de la fibrine (PDF)).

Dans le cadre de la mise en place du dosage des Monomère de Fibrine (FM) au laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Caen, nous avons déterminé 2 seuils diagnostique pour permettre l'intégration des résultats des FM dans le score de diagnostic de CIVD de l'ISTH.

Algorithme diagnostique de CIVD proposé par l'ISTH ¹			
1- Evaluation du risque : la patient présente-t-il un état ou une pathologie sous-jacente connue pour être associée à une CIVD ?		OUI = continuer	
		NON = NE PAS UTILISER L'ALGORITHME	
2- Demande des tests globaux de la coagulation : Plaquettes, Temps de Quick, Fibrinogène et marqueur de fibrine			
3- Déterminer le score relatif de chaque paramètre :			
Paramètre	Résultat	Score relatif	
- Plaquettes	> 100 G/L	0	
	< 100 G/L	1	
- Allongement du Temps de Quick par rapport au témoin	< 3 sec	0	
	3 à 6 sec	1	
- Fibrinogène	> 6 sec	2	
	> 1 g/L	0	
- Marqueur relatif à la fibrine (D-Dimères, PDF, monomères de fibrine...)	< 1 g/L	1	
	Pas d'augmentation	0	
	Augmentation modérée	2	
	Augmentation forte	3	
4- Additionner les scores relatifs pour calculer le score final :			
Total ≥ 5 = compatible avec une CIVD déclarée ; score à renouveler quotidiennement			
Total < 5 = évoque, sans affirmer, une CIVD « compensée » ; répéter à 24-48 heures			

II. Patients et méthodes

Patients

De manière prospective sur la période d'août 2014 à janvier 2015, nous avons réalisé le dosage des FM en parallèle du dosage de Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF) et de la recherche des Complexes Solubles (CS) sur toutes les demandes de recherche de CIVD.

Sur 1046 demandes, nous avons recherché les autres paramètres nécessaires au calcul du score diagnostique de CIVD de l'ISTH (TQ, Fibrinogène et numération plaquettaire) ; 949 dossiers ont ainsi pu être exploités.

Les recherches de CIVD proviennent des services cliniques suivants : gynécologie-obstétrique (n=519), oncologie (n=160), urgences (n=80), réanimation (n=72) et autres services de médecine (n=118).

Méthodes

Les dosages des FM ont été réalisés sur automate Compact Max avec le kit STA-Liatest FM (Stago®). Les dosages des PDF et la recherche des CS ont été réalisés par méthode d'agglutination respectivement avec le réactif FDP plasma (Stago®) et le kit F.S. Test (Stago®).

Score de l'ISTH

Le score diagnostique de CIVD de l'ISTH a été calculé une première fois avec les résultats des PDF et CS selon le tableau suivant (score I).

Dans un second temps, le score diagnostique de CIVD de l'ISTH a été calculé avec les résultats des FM (score II). La sensibilité et la spécificité ont été étudiées avec différents seuils de FM.

Paramètre	Résultat (Score I)	Résultats (Score II)	Score relatif
- Plaquettes	> 100 G/L	> 100 G/L	0
	< 100 G/L	< 100 G/L	1
- Allongement du Temps de Quick par rapport au témoin	< 50 G/L	< 50 G/L	2
	< 3 sec	< 3 sec	0
- Fibrinogène	3 à 6 sec	3 à 6 sec	1
	> 6 sec	> 6 sec	2
- Marqueur relatif à la fibrine	> 1 g/L	> 1 g/L	0
	< 1 g/L	< 1 g/L	1
- Marqueur relatif à la fibrine	CS neg et PDF < 20 µg/mL	FM < X µg/mL	0
	CS neg et 20 ≤ PDF < 40 µg/mL	X ≤ FM < XX µg/mL	2
	CS pos et/ou PDF > 40 µg/mL	FM ≥ XX µg/mL	3

Les scores de CIVD ≥ 5, selon le score I, ont été classés "CIVD +" : n=109, soit 11%. Les autres dossiers ont été considérés négatifs "CIVD -".

III. Résultats

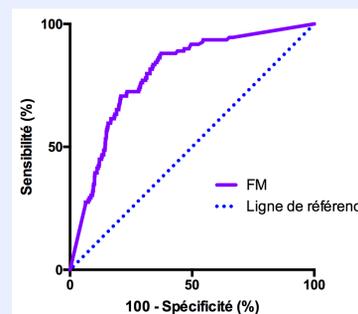
Patients

Les scores diagnostic de CIVD de l'ISTH ≥ 5, selon le score I, ont été considérés « CIVD + ».

Service clinique	CIVD+ (Score I)
Gynécologie-Obs.	6
Cancérologie	33
Réanimation	31
Urgences	18
Hospit. médecine	21

Courbe ROC

Pour chaque dossier, le résultat du dosage automatisé des FM est disponible. Une courbe ROC a été réalisée dans le but d'établir les seuils permettant de discriminer les « CIVD + » et les « CIVD - ».



FM (µg/mL)	Se (%)	Sp (%)
5	95	33
10	82	67
20	72	76
30	68	80
40	64	81
50	61	82
60	60	83

Le seuil à 10 µg/mL associe une sensibilité élevée et une spécificité acceptable. Une spécificité supérieure à 80% est obtenue à partir du seuil de 30 µg/mL.

Détermination seuils de FM

Les calculs de la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) des FM ont été réalisés en utilisant différents seuils de FM :

Seuil FM modéré (X µg/mL)	Seuil FM haut (XX µg/mL)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
10	20	77	99	90	97
10	30	73	99	93	96
10	50	68	99	94	96
10	60	67	99	94	95
10	70	67	99	94	95

Les seuils de 10 µg/mL et 50 µg/mL sont choisis pour être intégrés au score diagnostique de CIVD de l'ISTH. La combinaison de ces valeurs permet d'obtenir une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 94% et une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 96%.

IV. Conclusion

Cette étude nous a permis de nous familiariser avec les résultats des monomères de fibrine dans le diagnostic de la CIVD.

Cette technique automatisée remplace la recherche des complexes solubles précédemment réalisée au laboratoire dans le cadre des recherches de CIVD.

Nous avons déterminé 2 seuils de FM pouvant être facilement intégrés au score diagnostique de CIVD de l'ISTH en utilisant les FM comme marqueur relatif à la fibrine. Ses seuils permettent d'obtenir une sensibilité et une spécificité élevées.

Nous proposons désormais aux cliniciens l'utilisation de ce score dans les situations cliniques susceptibles de se compliquer d'une CIVD.

1. Levi M1, Toh CH, Thachil J, Watson HG ; Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology ; Br J Haematol. 2009 Apr;145(1):24-33

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.