

# SEED Hématologie

Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex  
Avril 2017

## Fibrinogène – Dans quels cas pratiquer l'analyse ?

Ce bulletin d'information a pour objectif de proposer une vision d'ensemble sur le fibrinogène, son analyse, la pertinence clinique de cette dernière et les cas dans lesquels elle doit être réalisée.

### Mots clés :

fibrinogène, méthode de Clauss, fibrinogène dérivé, hémorragie, thrombose, réactif de phase aiguë, D-dimère

### La structure du fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine de grande taille produite dans le foie. Il se compose de deux ensembles de trois chaînes polypeptidiques ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ ) qui forment un dimère assemblé par des ponts disulfures. La section où ces chaînes sont liées est appelée domaine E central, et les deux « extrémités libres » forment les deux domaines

D (cf. figure 1). Cette organisation structurale confère à la molécule une symétrie bilatérale, une caractéristique qui joue un rôle important dans la manière dont le fibrinogène se lie aux plaquettes (cf. ci-après). Le fibrinogène circulant est quelque peu hétérogène ; en effet, les extrémités peuvent subir un clivage qui donne lieu à des molécules de taille variable.

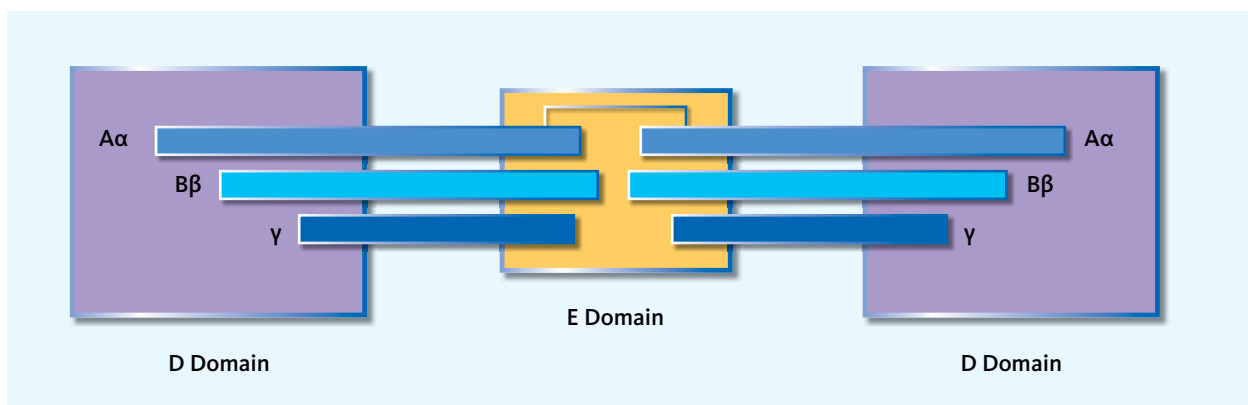


Fig. 1 Représentation schématique d'une molécule de fibrinogène.

## La fonction du fibrinogène

Le fibrinogène est le facteur de coagulation le plus abondant dans le sang. Sa concentration normale est comprise entre 1,5 et 4 g/L. Il joue un rôle majeur dans l'hémostase primaire comme secondaire.

### 1. Agrégation plaquettaire

L'adhésion des plaquettes aux lésions endothéliales est médiée par le facteur von Willebrand. C'est la liaison de ce dernier aux plaquettes qui démarre l'activation plaquettaire, qui englobe un changement morphologique du récepteur de surface principal du fibrinogène. La molécule de fibrinogène possède deux domaines D identiques, chacune présentant un récepteur plaquettaire ; une seule molécule de fibrinogène est donc capable de fixer deux plaquettes adjacentes, et donc de les lier entre elles. La fixation du fibrinogène au récepteur plaquettaire accélère à son tour le processus d'activation, qui mène notamment au recrutement de plus de plaquettes et donc à un clou plaquettaire de plus grande taille.

### 2. Formation de caillots

Le fibrinogène est le précurseur soluble de la fibrine, le principal constituant des caillots sanguins. Lorsque la cascade de la coagulation est déclenchée, la formation de thrombine alors provoquée conduit à une conversion du fibrinogène en monomères de fibrine insolubles. Ces derniers se polymérisent ensuite, pour former ensemble un joint pour ainsi dire « étanche » qui limite les pertes sanguines. La fibrine constitue ainsi la base structurelle du caillot, semblable à un échafaudage qui vient se former autour des plaquettes initialement fixées au niveau de la lésion. Cette polymérisation initiale de la fibrine est cependant instable et requiert l'action du facteur XIII, qui lie entre elles les molécules de fibrine adjacentes pour stabiliser la structure. Une fois stabilisé, le caillot reste intact pendant 10 à 14 jours, le temps nécessaire à la guérison.

Outre son rôle dans l'hémostase, le fibrinogène est également impliqué dans d'autres processus cellulaires,

notamment la cicatrisation et la réaction inflammatoire. Pour cette dernière, le phénomène est bien illustré par le fait que le fibrinogène est une protéine de phase aiguë : sa concentration plasmatique augmente rapidement au cours d'un épisode inflammatoire aigu.

## Quelle pertinence clinique pour l'analyse du fibrinogène ?

### 1. Anomalies congénitales du fibrinogène

Le fibrinogène peut être déficient sur le plan quantitatif comme qualitatif.

- **Afibrinogénémie** : absence ou très faible quantité de fibrinogène sanguin, avec des taux en général < 0,2 g/L. Cette anomalie touche environ 1 personne sur 2 millions.
- **Hypofibrinogénémie** : très faible quantité de fibrinogène structurellement normal. L'incidence exacte reste inconnue car bon nombre de patients demeurent asymptomatiques ; cependant, on considère généralement cette anomalie comme rare.
- **Dysfibrinogénémie** : fibrinogène dysfonctionnel, pourtant présent en quantité normale. Cette anomalie est très rare : le nombre de personnes recensées dans les registres internationaux des maladies rares est inférieur à 1000. Le profil héréditaire est autosomique dominant.
- **Hypodysfibrinogénémie** : fibrinogène à la fois dysfonctionnel et en quantité insuffisante.

Malgré son rôle central dans la formation de caillots, les manifestations cliniques des anomalies quantitative et fonctionnelle du fibrinogène s'avèrent paradoxales. Les patients peuvent être asymptomatiques, présenter une hémorragie ou, plus étonnamment, une thrombose. Un patient donné présentera cependant soit une diathèse hémorragique, soit une diathèse thrombotique, mais jamais les deux. Les raisons exactes de ces diverses manifestations restent vagues, mais apparaissent liées à des différences de solidité, de structure et de stabilité du caillot. Vues sous cet angle, les manifestations hémorragiques sont faciles à comprendre, mais les

manifestations thrombotiques beaucoup moins. En général, plus le taux de fibrinogène structurellement normal est faible, plus le patient aura tendance à présenter une hémorragie.

Le postulat avancé ici est que la thrombose est le résultat de caillots instables qui se rompent prématurément, provoquant une embolie au niveau de sites plus distants. Des éléments de plus en plus nombreux montrent que la résistance à la fibrinolyse a un rôle à jouer dans la thrombose. Ceci est appuyé par le fait que ce sont des patients atteints de dysfibrinogénémie qui présentent le plus souvent une thrombose.

- Le diagnostic de l'afibrinogénémie est en général posé à la naissance, avec un saignement prolongé du moignon ombilical, ou au moment de la circoncision. Plusieurs épisodes hémorragiques peuvent survenir au cours de la vie et prendre la forme d'un saignement des muqueuses, ou celle d'une hémophilie accompagnée d'hémorragies articulaires ou touchant d'autres tissus profonds. Les femmes peuvent souffrir de ménorragie sévère, ou au contraire présenter un saignement menstruel normal. Il existe une tendance à la fausse couche dans le courant du premier trimestre. Pour éviter ce phénomène, les taux de fibrinogène doivent être maintenus à une valeur  $> 1$  g/L.
- L'hypofibrinogénémie est habituellement asymptomatique ou peut entraîner des symptômes hémorragiques bénins, en général causés par un traumatisme ou une chirurgie.
- Le diagnostic de la dysfibrinogénémie n'est en général posé qu'à l'âge adulte, et peut prendre la forme d'épisodes hémorragiques ou thrombotiques. Des études génétiques ont montré que les variantes structurelles sont associées soit à une tendance hémorragique, soit à une tendance thrombotique, mais en général pas aux deux à la fois. Ainsi, un patient va présenter des manifestations soit hémorragiques, soit thrombotiques. La survenue d'épisodes des deux natures chez un même sujet serait très inhabituelle.

- L'hypodysfibrinogénémie va prendre soit la forme d'une dysfibrinogénémie, soit celle d'une hypofibrinogénémie, en fonction de l'anomalie dominante (fonctionnelle ou quantitative).

## 2. Anomalies acquises du fibrinogène

- **Consommation supérieure** : ce phénomène est habituellement décrit dans la coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD). La CIVD est un syndrome clinique qui associe thrombose et hémorragie en raison d'une libération non régulée de thrombine dans la circulation générale. Ceci donne lieu à la formation de micro-caillots dans les petits vaisseaux de tout l'organisme, qui débouche sur une ischémie tissulaire et une lésion des organes. La réponse de l'organisme est l'activation du système fibrinolytique. La plasmine alors générée scinde les molécules de fibrine pour tenter de maintenir la perméabilité vasculaire. Cependant, le fibrinogène est lui aussi dégradé au cours du processus. Ceci résulte en une hémorragie exacerbée par la chute concomitante des taux des facteurs de coagulation, y compris celui du fibrinogène, qui a été consommé par la formation non régulée de caillots.
- **Coagulopathie de dilution** : une importante transfusion sanguine où la perte sanguine est généralement remplacée par un concentré de globules rouges peut donner lieu à une dilution des protéines plasmatiques, entraînant une hypofibrinogénémie.
- **Fibrinolyse augmentée** : les patients présentant un caillot de très grande taille mettant en jeu le pronostic vital reçoivent parfois un traitement thrombolytique systémique, visant à accélérer le processus naturel de désagrégation du caillot (fibrinolyse). Le traitement n'étant pas spécifique à 100 %, il provoque également la dégradation d'une partie du fibrinogène (fibrinogénolyse) en plus de la fibrinolyse. Des taux élevés de produits de dégradation de la fibrine (parmi lesquels les D-dimères) sont susceptibles d'interférer avec la fibrine, tant sur le plan de sa liaison que de sa fonction.

- **Maladie hépatique** : les molécules de fibrinogène peuvent être excessivement vglycosylées, ce qui entrave leur activité. Dans le cas d'une insuffisance hépatocellulaire grave, on peut observer une diminution significative du fibrinogène.

### 3. Taux élevés de fibrinogène

Les taux de fibrinogène sont influencés par de nombreux facteurs physiologiques et stimuli inflammatoires (cf. tableau 1). Tout processus infectieux ou inflammatoire, qu'il soit aigu ou chronique, donne lieu à une augmentation du taux de fibrinogène, un phénomène dont la régulation est d'ordre génétique. Des études cliniques ont mis en évidence une association entre des taux de fibrinogène élevés et le risque de maladie cardiovasculaire et de thrombose veineuse, cette dernière étant particulièrement observée chez les sujets âgés.

Outre le rôle central joué par le fibrinogène dans la formation de caillots, il est démontré que cette molécule est également impliquée dans la formation de plaques d'athérosclérose. Le postulat avancé ici est que la fibrine se dépose lorsque la plaque présente de légères cassures à sa surface, bien que ce phénomène ne conduise pas à un thrombus totalement obstructif. Cette incorporation progressive de fibrine mène cependant à une augmentation de la taille de la plaque et donc de son instabilité, accroissant ainsi le risque de rupture de la plaque et donc d'obstruction complète, dont la manifestation sera un infarctus du myocarde dans le cas d'une artère coronaire, ou un AVC dans le cas d'une artère cérébrale.

D'autres études ont montré que les sujets atteints d'une maladie vasculaire périphérique ou d'une néphropathie chronique présentent eux aussi des taux de fibrinogène élevés, que l'on pense en partie responsables d'une augmentation de l'incidence de la thrombose dans cette population de patients.

**Tableau 1** Facteurs physiologiques conduisant à un taux élevé de fibrinogène

Âge avancé

Sexe féminin

Grossesse et prise d'un contraceptif oral

Tabagisme

Exercice intense

Cancer disséminé

Plus important en hiver

### Quand demander une analyse du fibrinogène ?

Bien qu'il soit clairement démontré qu'un taux élevé de fibrinogène soit associé à un risque plus important de thrombose à un niveau épidémiologique, il apparaît que l'évaluation du risque au niveau individuel n'a que peu ou pas d'intérêt.

L'analyse du fibrinogène s'avère intéressante pour l'investigation diagnostique d'une suspicion de CIVD ou d'une autre coagulopathie aiguë, ainsi que chez les patients présentant des antécédents de saignement chronique, pour lesquels une anomalie congénitale du fibrinogène doit être envisagée. L'analyse serait également indiquée dans l'investigation d'une prolongation inexplicée du temps de prothrombine (TP) ou du temps de thromboplastine partielle activée.

Le bénéfice tiré d'une analyse du fibrinogène en routine, pour un dépistage préopératoire par exemple, est faible chez un patient par ailleurs en bonne santé ne présentant aucun antécédent d'hémorragie.

### Quelle est la méthode employée pour l'analyse du fibrinogène ?

Le fibrinogène est analysé par partir du plasma. Le sang total, prélevé dans un tube contenant un anticoagulant (le sodium citraté), doit être centrifugé afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes.

Il existe différents types de tests pour la mesure du fibrinogène : de coagulation, immunologique et néphélométrique. Tous donnent des résultats quelque peu différents. Les deux méthodes les plus couramment utilisées en analyse de routine sont décrites ci-dessous.

### 1. Fibrinogène dérivé

De nombreux analyseurs de coagulation automatisés utilisant une méthode photo-optique de détection des caillots fournissent une estimation de la concentration en fibrinogène dérivée de la mesure du temps de prothrombine (TP). Le TP est déterminé par le changement de densité optique mesuré sur une série de dilutions du plasma de concentration en fibrinogène connue. Pour chaque taux de fibrinogène différent, ce changement de densité optique est relevé et sert de courbe d'étalonnage. Le TP est ensuite déterminé sur le plasma pauvre en plaquettes de l'échantillon à tester. La concentration en fibrinogène est alors dérivée par comparaison avec la courbe des changements de densité optique relevés précédemment.

Ce test est simple à réaliser et n'entraîne aucun coût supplémentaire autre que celui des réactifs TP ; son usage est donc largement répandu. La prudence doit toutefois être de mise car la valeur obtenue n'est qu'une estimation de la concentration en fibrinogène. Le critère d'évaluation est la formation de caillots, qui est influencée par plusieurs variables tout au long de la cascade de coagulation. En outre, le type d'analyseur, l'étalon, le réactif TP utilisé et toute éventuelle coagulopathie sous-jacente ont également un impact. Dans la plupart des cas, les résultats vont surestimer la vraie concentration en fibrinogène. Des études comparatives considérant des méthodes d'analyse du fibrinogène plus spécifiques (comme la méthode de Clauss) ont montré que les résultats ne sont en général précis que lorsque les mesures du TP se situent dans la plage des valeurs normales. Les résultats ont tendance à ne pas être fiables dans les cas de maladies pour lesquelles il serait très utile de connaître la concentration en fibrinogène, comme une CIVD, une maladie hépatique, une néphropathie, une dysfibrinogénémie, ou

encore en cas de traitement thrombolytique. En raison de ces résultats peu fiables et parfois trompeurs, il n'est pas recommandé de mesurer le fibrinogène dérivé en analyses diagnostiques de routine (British Committee for Standards in Haematology).

### 2. Fibrinogène par méthode de Clauss

La détermination de la concentration en fibrinogène par la méthode de Clauss est un test fonctionnel qui s'appuie sur la formation d'un caillot de fibrine. Il est bien plus spécifique que l'estimation du fibrinogène dérivé, car le point de départ du processus de coagulation est la thrombine, dont l'action sur le fibrinogène, c'est-à-dire la molécule d'intérêt, est directe (par rapport à l'estimation du fibrinogène dérivé, où le résultat est impacté par toutes les variables influençant le processus de coagulation dans son ensemble, du facteur tissulaire à la formation du caillot). En outre, ce test est réalisé sur le plasma dilué afin de minimiser l'effet de toute substance susceptible d'inhiber la conversion du fibrinogène en fibrine, comme l'héparine ou des taux élevés de produits de dégradation de la fibrine. Ce test est réalisé en présence d'une forte concentration de thrombine (en général 100 U/ml) afin de garantir l'indépendance entre temps de coagulation et concentration en thrombine sur une large plage de concentrations de fibrinogène.

Le temps de coagulation obtenu à partir de l'échantillon de plasma dilué est ensuite comparé à une courbe d'étalonnage. Cette dernière est générée à partir d'une série de dilutions d'un échantillon de référence dont la concentration en fibrinogène est connue. Le résultat obtenu est exprimé en g/L.

La méthode de Clauss est réalisable manuellement, mais reste techniquement très exigeante : une erreur est vite commise. Pour réaliser ce test, la plupart des laboratoires utilisent des analyseurs de coagulation automatisés et des réactifs du commerce. Les résultats sont influencés par le type d'analyseur (on observe notamment des différences entre les appareils photo-optiques et les appareils mécaniques), les réactifs et les étalonneurs employés. Bien que ces différences restent limitées et

n'ont généralement aucun impact clinique, certaines sous-populations de patients (p. ex. ceux présentant une CIVD ou suivant un traitement thrombolytique, pour lesquels les taux de produits de dégradation de la fibrine ont tendance à être élevés, ou encore ceux suivant un traitement à l'héparine) peuvent être davantage affectées.

### Recommandations générales sur l'analyse du fibrinogène

- La détermination du fibrinogène par la méthode de Clauss doit être préférée à l'estimation du fibrinogène dérivé.
- Si possible, il convient d'éviter de réaliser ce test sur des échantillons prélevés sur des patients dans les 4 heures suivant l'administration de doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée (ou prélevés sur des lignes veineuses ou artérielles à demeure et héparinisées).
- La stabilité du flacon de réactif après ouverture et les recommandations de stockage du fabricant doivent toujours être scrupuleusement respectées. Une exposition prolongée à l'air modifie le pH du réactif, phénomène impactant les résultats.
- La thrombine est utilisée à une concentration élevée ; c'est pourquoi il existe un risque de contamination inter – essais sur certains analyseurs. Une thrombine fortement concentrée a tendance à adhérer aux surfaces et peut entraîner une réduction du temps de coagulation sur les tests réalisés ultérieurement. C'est la raison pour laquelle les protocoles d'analyse doivent toujours inclure des étapes supplémentaires pour le rinçage de l'aiguille.
- La courbe d'étalonnage doit inclure un minimum de 3 (et de préférence 5) dilutions de plasma. Elle doit être linéaire, ce qui nécessite normalement une transformation logarithmique. Le manuel d'utilisation de l'analyseur doit détailler de quelle façon obtenir cette courbe ainsi que les critères sur lesquels s'appuyer pour juger de l'acceptabilité.
- Les résultats obtenus par différentes méthodes ne sont pas interchangeables.
- Un contrôle qualité interne approprié doit systématiquement être réalisé (à l'aide d'échantillons normaux et faiblement pathologiques) ; il est fortement recommandé de faire partie d'un système d'assurance qualité externe.

- Il convient de respecter les précautions générales relatives aux variables préanalytiques affectant les tests de coagulation (pour de plus amples informations, cf. SEED n°2 2010).

### Interprétation des résultats de l'analyse du fibrinogène

L'interprétation des résultats doit tenir compte d'une plage de référence normale qui doit être établie, ou du moins contrôlée, par chaque laboratoire. Généralement, un taux élevé n'est pas significatif dans la gestion individuelle des patients. L'évaluation du taux de fibrinogène est habituellement demandée dans le cadre d'une investigation diagnostique d'une diathèse hémorragique. Cette analyse est rarement réalisée de façon isolée. Les résultats doivent toujours être interprétés en association avec d'autres tests de dépistage des troubles de la coagulation (comme le temps de prothrombine et le temps de céphaline activée), ou tout autre test pertinent (p. ex. des essais sur les D-dimères et sur les facteurs en cas de suspicion de CIVD).

Dans la mesure où le fibrinogène déterminé par la méthode de Clauss (et le fibrinogène dérivé) est un test fonctionnel, une faible valeur ne permet pas de déterminer si l'anomalie est quantitative (hypo- et afibrinogénémie) ou qualitative (dysfibrinogénémie). Ceci n'est en général pas nécessaire car la prise en charge clinique est déterminée par les symptômes et le degré de déficience, quelle que soit la nature de l'anomalie du fibrinogène. S'il est nécessaire de poser un diagnostic définitif, par exemple en cas de suspicion de dysfibrinogénémie congénitale (avec risque de thrombose), il convient de réaliser un immunoessai en plus de la méthode de Clauss afin de déceler un possible écart (on s'attend généralement à un résultat normal avec l'immunoessai, et à un résultat déficient avec la méthode de Clauss).

### Conclusions

L'analyse du fibrinogène est une analyse de laboratoire très couramment demandée en raison de son coût très faible, et de la facilité avec laquelle il est possible de déterminer le fibrinogène dérivé à partir du TP. Le fibrinogène dérivé du TP est cependant très peu fiable et ne doit pas être utilisé dans la pratique clinique courante. La concentration en fibrinogène n'est en général pertinente que pour certaines populations de patients, notamment pour l'investigation d'antécédents hémorragiques, en cas de suspicion de CIVD, ou en cas de risque hémorragique dû à une hypofibrinogénémie consécutive à un traitement thrombolytique ou à une transfusion sanguine importante. Pour ces populations de patients, le fibrinogène doit être déterminé par la méthode de Clauss. L'analyse du fibrinogène en routine pour le dépistage des troubles de la coagulation chez des patients par ailleurs en bonne santé n'a montré aucun intérêt.

### Informations à se rappeler

- Le fibrinogène dérivé du TP ne peut être exploité pour la quantification du fibrinogène en routine.
- Pour déterminer la concentration en fibrinogène, il est recommandé d'employer la méthode de Clauss.
- L'analyse du fibrinogène doit être réservée au seul diagnostic de certaines maladies.

### Références

1. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ and Lowe GDO on behalf of The Haemostasis and Thrombosis task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. British Journal of Haematology, 2003, 121:396-404.
2. Ariëns RAS, Fibrin(ogen) and thrombotic disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2013, Vol 2, Supplement 1, 294-305.
3. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and function. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005, Vol 3(8):1894-1904.
4. Laffan MA and Manning R. Investigation of Haemostasis: Chapter 18 in Dacie and Lewis Practical Haematology, eds Bain BJ, Bates I, Laffan M and Lewis SM, 11th edition, 2012: 412.

*Compilé par*

Dr Marion Münster



**Sysmex South Africa (Pty) Ltd.**

Fernridge Office Park – Block 2, 5 Hunter Avenue, Ferndale, Randburg 2194, South Africa · Phone +27 11 3299480 · Fax +27 11 7899276 · info@sysmex.co.za · [www.sysmex.co.za](http://www.sysmex.co.za)