



HAL
open science

Diagnostic de la coagulopathie : méthode classique contre tests de diagnostic rapide. Application au dosage du fibrinogène

Céline Clavet

► **To cite this version:**

Céline Clavet. Diagnostic de la coagulopathie : méthode classique contre tests de diagnostic rapide. Application au dosage du fibrinogène. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01473167

HAL Id: dumas-01473167

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01473167>

Submitted on 21 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

N° 10

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **CLAVET Céline**

Née le 19 Juillet 1989 à Neufchâteau, Vosges

Le 4 Novembre 2016 à Bordeaux

**DIAGNOSTIC DE LA COAGULOPATHIE : METHODE CLASSIQUE
CONTRE TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE
APPLICATION AU DOSAGE DU FIBRINOGENE**

Directrice de thèse

Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Jury

Pr Marine AULOIS-GRIOT	Professeur	Président
Dr Sylvie COLOMER	MCU-PH Pharmacien	Juge
Dr Françoise Grimaud	Docteur en Pharmacie	Juge

REMERCIEMENTS

Au président du jury et directrice de thèse

Madame **Marine AULOIS-GRIOT**, Docteur en pharmacie et PU, je vous remercie vivement d'avoir accepté la présidence du jury et de l'intérêt que vous y avez porté. Je tiens à vous remercier pour avoir encadré cette thèse pendant ces longues semaines de rédaction silencieuses. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux membres de mon jury de thèse

A Madame **Sylvie COLOMER**, Docteur en pharmacie et MCU-PH, je tiens à vous remercier pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et pour vos corrections et vos encouragements.

A Madame **Françoise GRIMAUD**, Docteur en pharmacie, j'adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Merci pour votre grande gentillesse.

A ma famille,

A mes parents,

Pour eux, c'est un Merci puissance 10 !! Ils m'ont aidé à surmonter les épreuves qui se sont glissées sur mon chemin, en me soutenant et en m'encourageant tout au long de ces années. Un merci tout particulier à ma mère, qui n'a jamais failli même quand le Monde semblait s'effondrer.

A mes deux frères **Yann et Loïc**, pour avoir été présents. Et surtout, un grand merci à Loïc qui m'a prouvé à travers son parcours qu'on peut atteindre les objectifs que l'on se fixe, quelques soient les embûches rencontrées.

Une pensée pour vous qui n'avez pas vu l'aboutissement de mes études mais je sais que vous auriez été fiers. Malgré la distance, malgré l'espace, malgré la nuit, vous êtes au fond de mon cœur.

A mes amis, dont Asmaa,

Merci pour avoir été présente et de m'avoir motivé à rédiger ces « mémoires ».

Cette thèse étant la continuité d'un mémoire commencé lors de mon apprentissage de 6^{ème} année de pharmacie au sein du Laboratoire du LFB, j'adresse mes remerciements aux personnes qui m'ont aidé dans la rédaction de cette thèse.

“S'il n'y avait pas d'hiver, le printemps ne serait pas si agréable : si nous ne goûtions pas à l'adversité, la réussite ne serait pas tant appréciée.”

D'Anne Bradstreet

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	6
Liste des tableaux/figures	8
Introduction.....	10

PREMIERE PARTIE

L'HEMOSTASE : COMPLICATIONS ET PRISE EN CHARGE

Section I . Définition et physiologie de l'hémostase.....	14
A. Hémostase.....	14
B. Hémostase primaire	14
1. Facteurs en jeu	14
a. Paroi vasculaire et les cellules endothéliales	14
b. Les plaquettes.....	15
c. Facteur von Willebrand	17
d. Fibrinogène.....	18
2. Processus.....	18
C. Coagulation.....	20
1. Facteurs en jeu	20
a. Eléments cellulaires.....	21
b. Eléments protéiques.....	21
2. Processus : Modèle in vitro de la coagulation.....	24
3. Nouveau concept : le modèle in vivo	25
a. Initiation de la coagulation.....	26
b. Phase d'amplification	27
c. Fibrinoformation	27
d. La thrombine et ses rôles	28
4. Régulation de la coagulation	28
D. Fibrinolyse	31
1. Facteurs en jeu	31
2. Processus.....	32
3. Systèmes de régulation	33
Section II . La coagulopathie : mécanismes, exploration et prise en charge	34
A. Coagulopathie.....	34
B. Etiologie plurifactorielle	35

1.	Consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes.....	35
2.	Acidose métabolique.....	36
3.	Hypothermie.....	36
4.	Hypocalcémie	37
5.	Diminution de l'hématocrite	37
6.	Lésions traumatiques particulières	38
7.	Traitements médicamenteux	38
C.	Exploration des troubles de la coagulation	38
1.	Numération plaquettaire.....	39
2.	Temps de céphaline avec activateur	39
3.	Temps de quick et Taux de prothrombine	39
4.	Temps de thrombine	40
5.	Dosage des protéines de la coagulation : facteurs de la coagulation et inhibiteurs physiologiques de la coagulation	40
6.	Techniques viscoélastiques	41
D.	Rappel sur la triade létale.....	41
E.	Prise en charge de la coagulopathie lors d'hémorragies sévères	42
1.	Damage control ground zero : Arrêter l'hémorragie	43
2.	Damage control hematology : prise en charge de la coagulopathie.....	43
a.	Solutés de remplissage vasculaire.....	44
b.	Vasopresseurs.....	45
c.	Concentré de globules rouges.....	45
d.	Plasma frais congelé	46
e.	Concentré de plaquettes	47
f.	Facteurs de coagulation : fibrinogène et complexe prothrombique	47
g.	Antifibrinolytique	49
h.	Calcium ionisé.....	50
i.	Facteur VII activé recombinant	50
j.	FEIBA® (<i>Baxter</i>).....	51
3.	Damage control surgery	51
a.	Laparotomie écourtée	51
b.	Restauration de l'hémostase.....	52
c.	Exploration chirurgicale.....	52
Section III .	Fibrinogène : facteur n°1 de la coagulation.....	52
A.	Fibrinogène physiologique	53
B.	Pathologies liées au fibrinogène	55

C.	Activités et rôles	55
a.	Rôle dans l'hémostase primaire	55
b.	Substrat final de la coagulation	56
c.	Fibrinolyse	56
d.	L'hypofibrinogénémie : LA complication de la coagulopathie	57
D.	Fibrinogène et correction de la coagulopathie	57
Section IV . Dosage du fibrinogène fonctionnel : classique et rapide		58
A.	Méthode standard du dosage de fibrinogène : Méthode de Clauss.....	58
B.	Le taux de fibrinogène dérivé du taux de prothrombine	59
C.	Monitoring délocalisé de la coagulopathie : techniques viscoélastiques	59
1.	Propriétés viscoélastiques du sang	59
2.	Méthodes viscoélastiques	60
a.	La thromboélastographie : TEG®	61
b.	La thromboélastométrie rotative : ROTEM®	62
c.	Analyse des résultats.....	65
d.	Exemples de TEMogramme (ROTEM®)(42).....	67
e.	Avantages et limites des techniques	68

DEUXIEME PARTIE

PRISE EN CHARGE PRECOCE D'UNE COAGULOPATHIE PAR LA BIOLOGIE MEDICALE DELOCALISEE

Section I .	Biologie médicale délocalisée	71
A.	Biologie à proximité du patient	71
B.	Accréditation	72
C.	Encadrement par des professionnels de santé	72
D.	Examens de biologie médicale délocalisée	73
Section II .	Le dispositif médical	74
A.	Définition	74
B.	Le marché des dispositifs médicaux.....	75
C.	Différentes catégories de dispositifs	77
1.	Nomenclature internationale : Global Medical Device Nomenclature.....	77
2.	Nomenclature européenne par classe	78
D.	Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro	79
1.	Dispositif de diagnostic in vitro	79
2.	Le marché Européen.....	80
a.	En 2013	80

b.	En 2014.....	81
3.	Le marché Français.....	81
a.	En 2013.....	81
b.	En 2014.....	82
4.	Classification des DMDIV.....	83
5.	Test de diagnostic rapide et test compagnon : différences.....	84
Section III .	Test de Diagnostic Rapide.....	85
A.	Test de Diagnostic Rapide.....	85
B.	Avantages et inconvénients.....	86
C.	Exemple : CoaguChek XS Pro®.....	88
Section IV .	Dosage du Fibrinogène par un test de diagnostic rapide.....	89
A.	Description de la technique Dry-Hematology system.....	89
B.	Sonorhéométrie.....	90
Section V .	Test de diagnostic rapide - Fibrinogène.....	91
A.	Caractéristiques du test de diagnostic rapide par dry-hematology system.....	91
B.	Avantages et limites du TDR Fibrinogène CGO2N.....	92
C.	Test de diagnostic rapide par la technique de sonorhéométrie.....	92
D.	Outils marketing (accompagnement d'un test de diagnostic rapide).....	93
	Conclusion.....	96
	Bibliographie.....	98
	Annexes.....	106

LISTE DES ABREVIATIONS

α 2-AP : α ₂-Antiplasmines
 α 2-M : α ₂-Macroglobuline
ADBD : Analyse De Biologie Délocalisée
ADP : Adénosine Diphosphate
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
AT : Antithrombine
ATP : Adénosine Triphosphate
AVK : Anti-Vitamine K
 β -hCG : Hormone Gonadotrophique Chorionique
BNP : Peptide Natriurétique de type B
CGR : Concentré de Globules Rouges
CP : Concentré Plaquettaire
CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse
CQ : Contrôle Qualité
CSP : Code de la Santé Publique
DC : Damage Control
DM : Dispositif Médical
DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
EBMD : Examen de Biologie Médicale Délocalisée
Fg : Fibrinogène
FT : Facteur Tissulaire
FVW/VWF: Facteur von Willebrand/von Willebrand Factor
GMDN : Global Medical Device Nomenclature
HEA : Hydroxyéthylamidon
INR : International Normalized Ratio
LBM : Laboratoire de Biologie Médicale
MCP : Mélange de Concentré Plaquettaire
PAI : Inhibiteurs des Activateurs du Plasminogène (*Plasminogen Activator Inhibitor*)
PAS : Pression Artérielle Systolique
PC : Protéine C
PDF : Produit de Dégradation de la Fibrine
PFC : Plasma Frais Congelé
POCT : Point Of Care Testing

PPSB : concentré de complexe prothrombique (*ou concentré de Prothrombine, Proconvertine, du facteur Stuart et du facteur antihémophilique B*)

rFVIIa : Facteur VII activé recombinant

SFAR: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

TAFI : Inhibiteur de la Fibrinolyse Activable par la Thrombine (*Thrombine Activatable Fibrinolysis Inhibitor*).

TAT : Turn Around Time

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TFPI : Inhibiteur de la voie tissulaire (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

TP : Taux de Prothrombine

t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène

TQ : Temps de Quick

TXA2 : Thromboxane A₂

u-PA : Urokinase

LISTE DES TABLEAUX/FIGURES

Figure 1. Ultrastructure d'une plaquette, au repos	16
Figure 2 : Temps plaquettaire lors de l'hémostase primaire	17
Figure 3. Morphologie des plaquettes : au repos et plaquettes activées.....	19
Figure 4. Hémostase primaire	20
Tableau 1. Facteurs de la coagulation.....	22
Tableau 2. Inhibiteurs de la coagulation	23
Figure 5. La cascade de coagulation simplifiée	25
Figure 6. Schéma de la coagulation in vivo	26
Figure 7. La fibrinoformation.....	28
Figure 8. Inhibiteurs de la coagulation	30
Figure 9. Schéma de la fibrinolyse.....	33
Figure 10. Régulation de la fibrinolyse	34
Figure 11. Etiologie de la coagulopathie	35
Figure 12. La triade létale.....	36
Figure 13. Schéma sur l'importance de l'hématocrite dans l'interaction plaquette-endothélium	37
Figure 14. Tests généraux explorant les troubles de la coagulation.....	39
Tableau 3. Mesures médicales pour arrêter l'hémorragie visible.....	43
Tableau 4. Damage control hematology	44
Tableau 5. Avantages et inconvénients des concentrés de complexe prothrombique.....	48
Tableau 6. Avantages et inconvénients du concentré de fibrinogène.....	49
Figure 15. Représentation schématique d'une molécule de fibrinogène et sa structure tertiaire	53
Figure 16. Caillot après hémodilution à 65% et après l'administration de concentré de fibrinogène sur un modèle porcin.	56
Figure 17. Répartition des facteurs de coagulation selon leur concentration plasmatique	57
Figure 18. Le TEG 5000® et le fonctionnement du thromboélastogramme	61
Figure 19. TEG 6S® et son procédé.....	62
Figure 20. Fonctionnement du thromboélastomètre	63
Figure 21. Thromboélastomètre rotatoire : ROTEM® Delta et Sigma.....	65
Tableau 7. Paramètres mesurés par le TEG® et ROTEM®	65
Figure 22. Exemple de TEMogramme	66
Tableau 8. Valeurs de référence pour le ROTEM® et le TEG®	67
Figure 23. Circuit d'un examen de biologie délocalisée réalisé par un laboratoire hospitalier.....	71
Figure 24 : Marché mondial des dispositifs médicaux en 2012	76

Figure 25 : Part de marché des différentes catégories de dispositifs médicaux en 2012.....	76
Tableau 9 : Nomenclature des dispositifs médicaux.....	77
Figure 26 : Quatre classes de dispositifs médicaux en fonction du niveau de risque.....	79
Figure 27 : Répartition du chiffre d'affaires des industries de santé, en 2013.....	81
Figure 28 : Différents domaines de santé pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.....	82
Tableau 10. Classification des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro suivant la directive européenne 98/79/CE.....	83
Tableau 11. Avantages et inconvénients des tests de diagnostic rapide.....	86
Figure 29. CoaguChek XS Pro®.....	89
Figure 30. Technique dry-hematology : représentation graphique des particules en mouvement en fonction du temps.....	90
Figure 31. Analyseur CG02N.....	91
Tableau 12. Caractéristiques de CGO2N.....	91

INTRODUCTION

Lors d'un choc brutal et notamment dans les accidents de la route, les blessés subissent des traumatismes violents. Ils peuvent alors présenter des lésions apparentes ou non, engageant souvent le pronostic vital. Si la victime a au moins deux lésions dont une peut entraîner le décès, on parle alors d'un polytraumatisé.

Ces patients avec des traumatismes graves développent dans un tiers des cas une coagulopathie lors de leur admission à l'hôpital(1). Ce trouble de l'hémostase multiplierait par 4 le taux de mortalité (2). Ces traumatismes sévères sont à l'origine de 5 millions de décès par an dans le monde et une nette augmentation est à prévoir dans les années à venir(1). En effet, l'hémorragie sévère est la première cause de décès potentiellement évitable en traumatologie.

Afin d'augmenter le taux de survie des victimes, il est donc nécessaire de les prendre en charge précocement. Notamment, en mettant en place des protocoles pré et intra-hospitaliers standardisés qui impliquent à la fois l'équipe pluridisciplinaire médicale et le système hospitalier. La prise en charge des traumatismes sur les lieux d'accidents ou en salle de déchocage relève des pratiques individuelles et/ou propres à certains hôpitaux. Celles-ci peuvent faire l'objet de formations ou l'instauration de nouveaux protocoles avec l'ensemble des professionnels de santé associés.

Mais, on peut également exploiter des systèmes innovants en intégrant l'évolution des nouvelles technologies afin de renouveler les procédures médicales. La biologie médicale, en particulier dans les situations d'urgence en est un parfait exemple car la rapidité des résultats est un élément déterminant dans le pronostic. Depuis 1975, la loi n°75-626 du 11 juillet 1975(3) réglemente les laboratoires de biologie médicale ainsi que leurs directeurs et directeurs adjoints. En effet, celle-ci imposait que les analyses de biologie médicale soient exclusivement réalisées dans les laboratoires de biologie médicale (LBM), dédiés à ce type d'examens. L'apparition de nouveaux appareils a permis de réaliser des analyses en dehors d'un LBM et ainsi la notion d'Examens de Biologie Médicale Délocalisées (EBMD) est née.

Suite à une réforme de santé en 2010(4) (*ordonnance n°2010-49 du 13 janvier relative à la biologie médicale*), les EBMD sont autorisés mais dans le cadre d'une situation d'urgence thérapeutique. Ces EBMD sont principalement des actes médicaux qui contribuent « à la prévention, au dépistage, au diagnostic ou à l'évaluation du risque de survenue d'états pathologiques, à la décision et à la prise en charge thérapeutiques, à la détermination ou au suivi de l'état physiologique ou physiopathologique de l'être humain. » (Article L6211-1 du CSP). Néanmoins, il est nécessaire que ceux-ci soient accrédités selon la norme NF EN ISO 22870. Cette norme détermine les exigences en termes de qualité et de

compétence pour les EBMD. De plus, une accréditation est indispensable pour les laboratoires responsables de ces analyses via la norme NF EN ISO 15189(5).

Ces EBMD sont effectués à l'aide d'appareils délocalisés, c'est-à-dire qu'ils sont utilisables au lit du patient. Ces appareils sont définis sous les termes suivants :

- Point Of Care Testing (POCT)
- Near Patient Testing (NTP)
- Test de Diagnostic Rapide (TDR).

L'utilisation des TDR est fréquente dans des circonstances très variées. Par exemple, on peut les exploiter dans des pathologies infectieuses (VIH), dans certaines interventions chirurgicales, les services de néonatalogie ou bien encore dans les soins intensifs.

En effet, l'objectif principal des TDR est d'avoir accès à des résultats rapidement répondant ainsi, au caractère d'urgence de la situation ; contrairement aux procédures classiques.

Dans le service des soins intensifs, ce type de dispositif peut se révéler être un véritable atout. Dans un contexte de polytraumatismes, le suivi biologique est un élément déterminant pour le pronostic vital du patient. En effet, la détermination précoce de l'existence et de l'évolution d'un trouble de l'hémostase, et plus spécifiquement celui de la coagulation est un facteur de survie.

Le développement des TDR est un avantage non négligeable pour la médecine mais également pour un autre secteur : l'industrie pharmaceutique. En effet, la pression gouvernementale s'intensifie de plus en plus sur le prix et le remboursement des médicaments. Cela contraint les laboratoires à trouver de nouveaux moyens et à se diversifier afin d'y faire face. Leur objectif est de démontrer que le médicament est important dans le parcours de soins et ce, en ajoutant une plus-value au médicament. L'une des stratégies qui émerge actuellement est l'association d'un médicament et d'un dispositif médical contribuant au diagnostic. Le marché des dispositifs médicaux est un secteur stratégique et prometteur car il est en plein essor. Son chiffre d'affaires mondial est estimé à plus de 200 milliards d'euros avec une croissance annuelle de 6%(6). En France, ce secteur avoisinerait les 20 milliards d'euros(7).

Cette thèse a pour objectif de montrer l'intérêt d'une méthode de dosage rapide du fibrinogène via un appareil de biologie délocalisée, lors d'hémorragies sévères. Dans une première partie, nous définirons l'hémostase et plus particulièrement la coagulopathie. Ensuite, la coagulopathie sera décrite via ses multiples étiologies et par les analyses sanguines effectuées. L'exploration de la coagulation a pour but de mettre en place, le plus rapidement possible, la ou les thérapeutiques adéquates. Et enfin, nous présenterons le rôle essentiel du fibrinogène, dans les hémorragies sévères et son dosage dans les conditions habituelles, au laboratoire central de l'hôpital.

Dans la seconde partie, nous spécifierons l'ensemble des termes associés à la biologie délocalisée avec leurs définitions, puis nous présenterons les dispositifs médicaux, les outils de diagnostic in vitro et leurs marchés respectifs ainsi que des généralités sur les TDR, avec un exemple concret d'examens de biologie médicale délocalisée.

Pour finir, nous illustrerons l'utilisation d'un TDR sous la forme de dispositif médical permettant le dosage du fibrinogène grâce à deux techniques utilisées de manière délocalisée, au sein des services d'urgences.

PREMIERE PARTIE

L'HEMOSTASE : COMPLICATIONS ET PRISE EN CHARGE

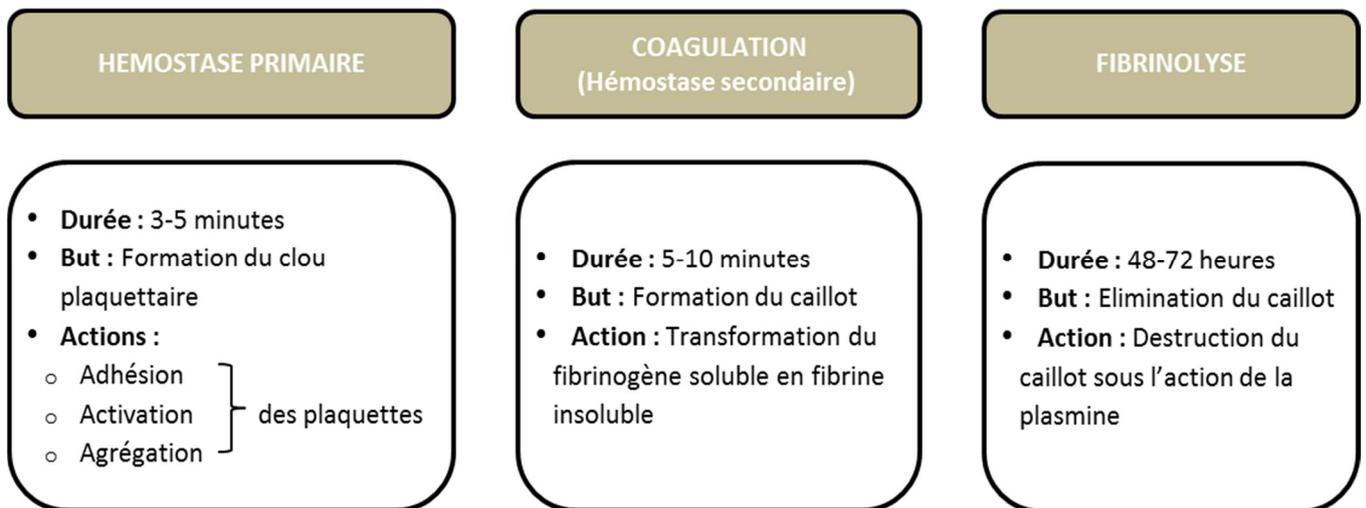
Section I . DEFINITION ET PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

A. Hémostase

L'objectif de l'hémostase est de conserver la fluidité du sang dans les vaisseaux. On peut donc la définir comme un ensemble de mécanismes cellulaires et biochimiques qui assure la prévention des saignements spontanés ou des thromboses mais permet aussi, l'arrêt des hémorragies lors de la rupture de l'intégrité de la paroi vasculaire(8). Ceci donne lieu à l'obturation de la brèche vasculaire via la formation d'un caillot qui est suivi par sa dissolution en vue de finaliser la reconstitution du vaisseau.

L'hémostase implique donc des processus complexes et solidaires où l'équilibre est primordial afin de prévenir les risques hémorragiques ou thrombotiques.

Elle se déroule en 3 phases successives (9)(10) :



B. Hémostase primaire

1. Facteurs en jeu

L'hémostase primaire ne peut avoir lieu sans la présence de certains acteurs, au nombre de 4 :

- D'origine cellulaire : les cellules endothéliales et les plaquettes
- D'origine plasmatique : le facteur von Willebrand (FVW) et le fibrinogène.

a. Paroi vasculaire et les cellules endothéliales

La paroi des vaisseaux sanguins est tapissée par une monocouche continue de cellules endothéliales qui sont en contact avec le sang. Cet ensemble forme l'endothélium vasculaire.

A l'état physiologique, l'endothélium est anticoagulant. En effet, les cellules endothéliales constituent une barrière ininterrompue entre le sang et les autres couches du vaisseau, notamment avec le sous-endothélium qui lui, est riche en substances procoagulantes (collagène prothrombogène).

D'autres propriétés pour l'endothélium sont à mentionner telles que l'effet antiplaquettaire, anti-thrombotique et filtre sélectif avec le passage de substances dans et entre les cellules.

Ces cellules sont aussi à l'origine de la synthèse de certaines molécules de l'hémostase : le facteur von Willebrand (protéine adhésive), le facteur tissulaire, le monoxyde d'azote, la prostacycline (PGI₂), la thrombomoduline, ainsi que l'activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI).

Des éléments présents dans la paroi vasculaire participent également à l'hémostase primaire. Le sous-endothélium du vaisseau est thrombogène, ce qui entraîne l'adhésion plaquettaire en cas de lésion. La présence de cellules musculaires lisses dans la paroi permet une vasoconstriction (via le système nerveux autonome), lors d'une brèche vasculaire.

b. Les plaquettes

Les plaquettes que l'on appelle aussi thrombocytes sont des éléments anucléés qui ont une forme de disque combinée à une petite taille (diamètre de 2 à 3µm)(11). Elles résultent de la fragmentation des mégacaryocytes. Leur taux normal est compris entre 150 et 400 milliards par litre de sang.

Dans la circulation sanguine, ces plaquettes se déplacent à l'état inactivé. Mais dès qu'elles s'activent, les plaquettes changent de forme ; elles deviennent sphériques avec des pseudopodes et ceci, de manière continue et irréversible.

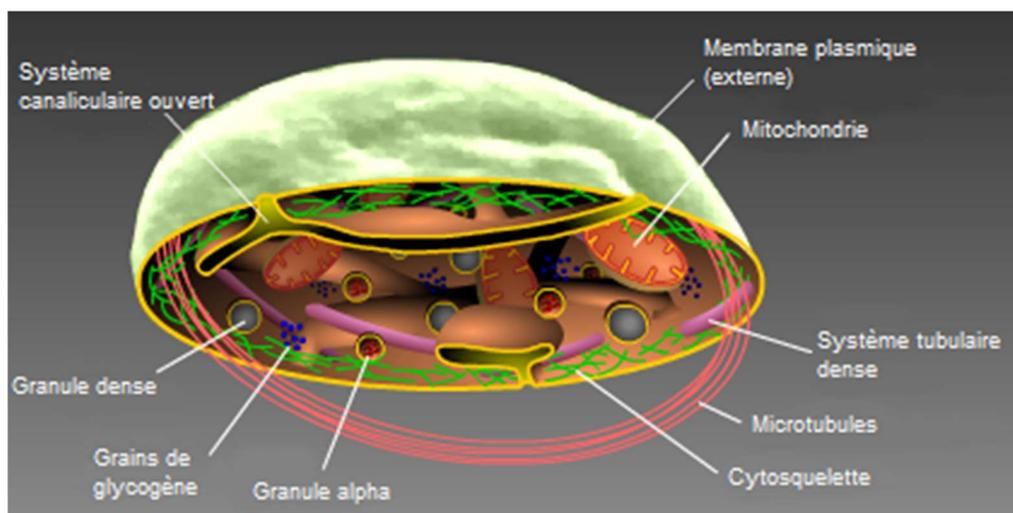
Les diverses propriétés de cet élément figuré du sang sont issues de la composition de son ultrastructure. Cette dernière est représentée à l'état inactivé dans la figure 1. Voici une description des constituants de plaquettes qui sont nécessaires dans l'hémostase.

- La surface de la membrane plasmique des plaquettes présente des récepteurs spécifiques. Ils permettent de fixer les substances qui sont libérées par la paroi vasculaire, lors d'une lésion. Il existe par exemple des récepteurs au collagène, au facteur von Willebrand (FVW) ou des récepteurs au fibrinogène. La fixation du ligand au récepteur plaquettaire entraîne l'activation de la plaquette (changement de forme et adhésion).
- Le cytosquelette donne sa forme à la plaquette (discoïde au repos et étalée après activation) ainsi que ses mouvements via des pseudopodes, lors d'une lésion vasculaire.

Le cytoplasme des plaquettes contient des organites et notamment, plusieurs types de granules qui libèrent des protéines lors de l'activation des plaquettes :

- Granules denses qui sont composées par exemple d'ADP et ATP (sources d'énergie), de calcium ionisé et de sérotonine
- Granules alpha qui renferment des protéines essentielles pour l'hémostase comme le FVW et des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur V – VII – XI ...)(11)
- Lysosomes qui contiennent divers enzymes dont des hydrolases acides.

Figure 1. Ultrastructure d'une plaquette, au repos(12)



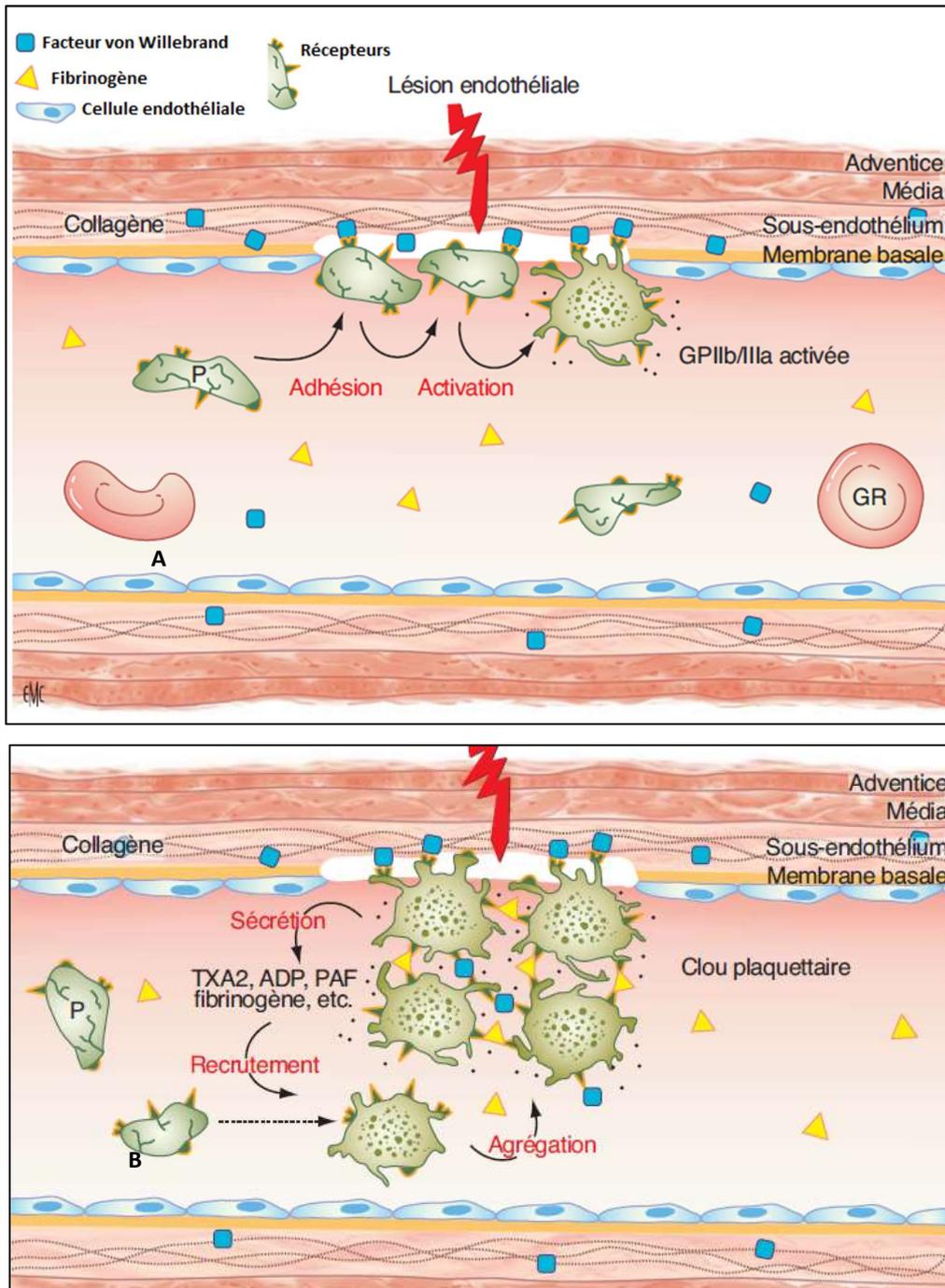
Les plaquettes ont de nombreuses fonctions et particulièrement, dans l'hémostase (figure 2) :

- Adhésion : dès que l'endothélium est lésé, la surface membranaire des plaquettes adhère au collagène via ses récepteurs(13). L'adhésion peut s'opérer aussi entre les plaquettes par le biais d'autres molécules.
- Activation : elle correspond au passage d'une forme sphérique avec l'émission de pseudopodes et à la sécrétion du contenu des granules. Cette sécrétion amplifie le phénomène d'activation et d'adhésion plaquettaire
- Agrégation : après leur activation, des ponts interplaquettaires se forment grâce au fibrinogène physiologique. Celui-ci se fixe à son récepteur spécifique qui est présent sur la membrane des plaquettes.
- Coagulation : la surface membranaire des plaquettes devient procoagulante, suite à leur activation. Cela conduit à la formation de thrombine et donc à la solidification du thrombus.

Dans l'hémostase, l'objectif des plaquettes est de créer une sorte de bouchon afin de colmater la brèche vasculaire, tout en libérant son contenu. C'est pourquoi, le nombre de thrombocytes augmentent lors d'une hémorragie et on parle alors de thrombocytose.

Figure 2 : Temps plaquettaire lors de l'hémostase primaire (A et B).

GR : globule rouge ; P : plaquette ; TXA2 : thromboxane A2 ; ADP : adénosine diphosphate ; PAF : facteur activateur des plaquettes ; GPIIb/IIIa : glycoprotéine membranaire plaquettaire IIb-IIIa (14)



c. Facteur von Willebrand

Le Facteur von Willebrand (FVW) est une glycoprotéine constituée d'une série de multimères et de poids variable (500 à 20 000kDa)(15). Sa synthèse est réalisée par les cellules endothéliales (pour 70%) et par les mégacaryocytes (30%)(11).

Le FVW est présent dans le sang où il est combiné avec le facteur VIII, ainsi qu'à l'intérieur des plaquettes et donc des mégacaryocytes (granules α) mais aussi, dans l'endothélium et le sous endothélium vasculaire(11).

Dans les conditions physiologiques, le FVW est inactif (sous forme globulaire) et par conséquent, il ne peut pas être reconnu par les récepteurs spécifiques des plaquettes.

Le facteur von Willebrand joue un rôle essentiel dans l'hémostase en assurant 2 fonctions :

- Dans la circulation sanguine, le FVW offre la protection et le transport au Facteur VIII (FVIII), via leur liaison. En effet, le FVW protège le FVIII contre une dégradation enzymatique qui lui évite ainsi son inactivation par la protéine C activée et son activation prématurée par le facteur X. En fait, le FVIII catalyse la vitesse de réaction lors de l'activation du FX. Une diminution du taux de FVW entraîne une baisse du taux de FVIII.
- Lors d'une lésion vasculaire, le FVW intervient dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire (figure 2). Suite sa liaison avec le collagène du sous-endothélium, un changement de conformation permet au FVW de se fixer à un récepteur spécifique des plaquettes (GPIb). Cela favorise ensuite le recrutement des plaquettes au niveau de la brèche (adhésion plaquettaire). Dans un second temps, l'activation des plaquettes offrent un deuxième récepteur plaquettaire (le complexe GPIIb/IIIa). Ce 2^{ème} type d'interaction provoque l'étalement des plaquettes et engendre la formation de ponts interplaquettaires. Dès lors, les plaquettes se fixent de façon irréversible au sous-endothélium (agrégation plaquettaire). Le thrombus plaquettaire est alors consolidé.

d. Fibrinogène

Le fibrinogène est une protéine soluble qui est synthétisée par le foie. Son rôle est essentiel dans l'hémostase et notamment, dans l'hémostase primaire en tant que cofacteur. En effet, il permet de former des ponts interplaquettaires en présence de calcium ionisé et donc, de participer à la création de l'agrégat plaquettaire. La molécule de fibrinogène est décrite ultérieurement.

2. *Processus*

Lors d'une rupture de la paroi vasculaire, le processus de l'hémostase primaire (figure 1) se caractérise par des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes et des médiateurs.

L'hémostase primaire se décompose en 2 étapes :

- le temps vasculaire
- le temps plaquettaire

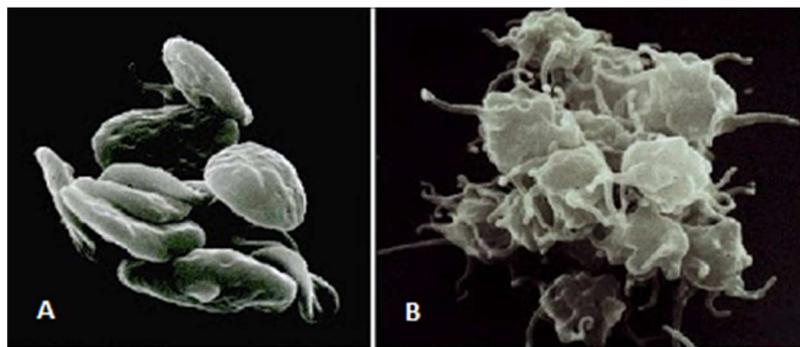
Le temps vasculaire correspond à une brève vasoconstriction localisée due à une stimulation réflexe. Celle-ci permet de réduire le flux sanguin d'où un ralentissement de la circulation sanguine voire l'arrêt du saignement. La vasoconstriction est quasi instantanée grâce à des médiateurs d'origine

endothéliale, plaquettaire et neurovégétative. Cette première étape facilite la concentration en substances hémostatiques(10).

En parallèle, le sous-endothélium se retrouve en contact avec le flux sanguin. Les plaquettes adhèrent alors au sous-endothélium lésé (temps plaquettaire) grâce à la fixation du facteur von Willebrand au collagène, au niveau de la matrice sous-endothéliale exposée(16). Dès lors, le FVW change de conformation, pour ensuite reconnaître le récepteur plaquettaire GPIb, auquel il se fixe. D'autres récepteurs plaquettaires interviennent, notamment la GPIa/IIa et GPVI qui vont identifier et s'associer au collagène. Cela permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et induit leur activation.

L'adhésion plaquettaire se poursuit avec l'agrégation des plaquettes en 2 temps : modifications de leur forme et de leur structure interne suivies par leur activation métabolique(9). La morphologie des plaquettes change pour devenir sphérique et émettre des pseudopodes (figure 3).

Figure 3. Morphologie des plaquettes : au repos (A) et plaquettes activées (B)(17)



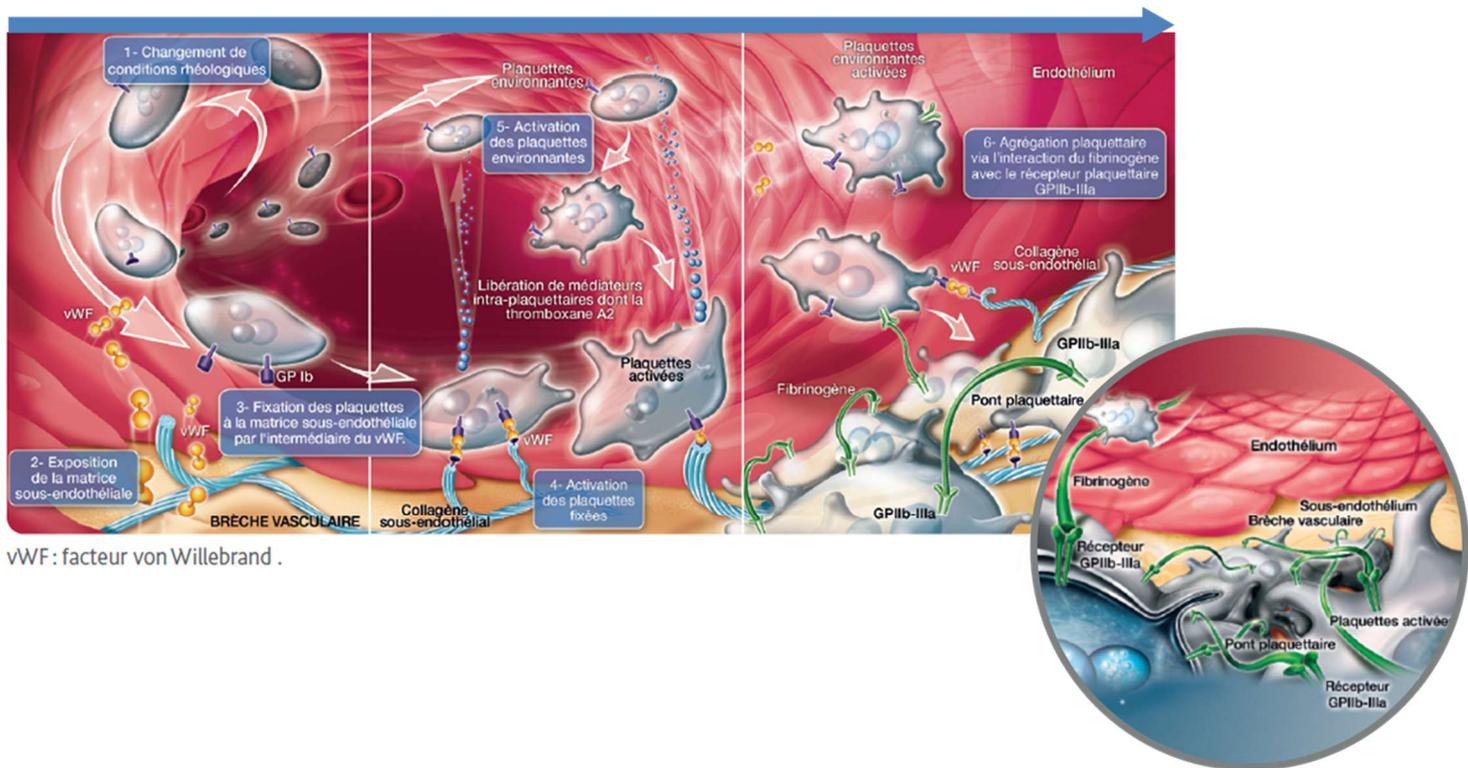
Ensuite, les granules plaquettaires sécrètent des molécules. Les granules denses, elles, libèrent de l'ADP et de la sérotonine. Le rôle de l'ADP est d'intensifier l'activation des plaquettes en se fixant sur des récepteurs plaquettaires tandis que la sérotonine, a des propriétés vasoconstrictrices(18). Du côté des granules α , un relargage de leur contenu a lieu dans la circulation sanguine avec entre autres, du fibrinogène et du facteur von Willebrand. Ceux-ci contribuent aux phénomènes d'hémostase primaire et de coagulation. Il y a également la synthèse de thromboxane A_2 (TXA₂). D'origine membranaire, le TXA₂ est un inducteur plaquettaire qui se fixe sur les récepteurs des plaquettes. A noter, que l'agrégation est réversible avec l'ADP (inducteur faible) tandis qu'elle est irréversible avec le TXA₂(18).

Suite au changement conformationnel, les récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa ont la capacité de fixer le fibrinogène, en présence de calcium. Ceci permet donc la création de ponts (de fibrinogène) entre les plaquettes. Ainsi, un agrégat plaquettaire se développe par couches successives de plaquettes, obstruant ainsi la brèche vasculaire. On obtient alors la formation d'un caillot fragile (agrégation réversible). Puis, les plaquettes libèrent des substances par le biais des granules (activation métabolique). Ce qui permet de consolider le caillot. Un clou plaquettaire est alors généré et qui est

appelé aussi thrombus blanc (agrégation irréversible)(19). L'hémostase primaire est représentée dans la figure 4.

On observe aussi une modification structurale de la membrane plasmique qui lui permet de devenir une surface procoagulante et donc de fixer les facteurs de coagulation.

Figure 4. Hémostase primaire (16)



C. Coagulation

A ce stade, le processus de formation du caillot est incomplet car l'hémostase primaire n'est qu'une première phase. En effet, le clou plaquettaire ou thrombus blanc a la caractéristique d'être fragile. Il doit donc être consolidé afin de le rendre insoluble grâce à la conversion du fibrinogène en fibrine. Cela constitue la coagulation alias l'hémostase secondaire. Cette dernière se compose de plusieurs étapes qui sont imbriquées dans l'hémostase primaire dans le but d'obtenir l'enzyme finale et fondamentale : la thrombine.

On aboutit à la formation d'un caillot de fibrine insoluble qui consolide le thrombus formé précédemment. De nombreux acteurs interviennent dans le processus.

Néanmoins, l'hémostase primaire et la coagulation sont simultanées et dépendantes l'une de l'autre(20).

1. Facteurs en jeu

Pour réaliser la coagulation, des facteurs cellulaires et protéiques sont indispensables.

a. Eléments cellulaires

Les éléments cellulaires sont nécessaires pour l'activation et le déroulement de la coagulation.

❖ Cellules endothéliales et monocytes

Les cellules endothéliales lésées expriment de manière inducible le facteur tissulaire (FT), au niveau de leurs membranes. Ce facteur tissulaire est un élément déclencheur de la coagulation car il interagit avec le facteur VII et le FVII activé (FVIIa), dans la cascade de coagulation. Les monocytes activés produisent aussi le FT via leur surface membranaire, sous l'action de certaines cytokines ou de facteurs physico-chimiques(21).

❖ Les fibroblastes

Les fibroblastes ainsi que les cellules musculaires lisses expriment également ce facteur tissulaire, de façon constitutive. De même, ils synthétisent d'autres facteurs impliqués dans la coagulation.

❖ Les plaquettes

Lorsque les plaquettes sont activées (activation plaquettaire), un phénomène de remaniement de la membrane plaquettaire a lieu. En effet, les phospholipides anioniques membranaires sont extériorisés pour être en contact avec le flux sanguin. Et ainsi, les plaquettes ont la capacité de fixer des facteurs (procoagulants) de la coagulation(22). Les plaquettes servent donc de support d'amarrage aux protéines de la coagulation. D'autre part, elles peuvent libérer des éléments dans le milieu plasmatique qui amplifieront le phénomène de coagulation.

❖ Les hépatocytes

Les hépatocytes jouent aussi un rôle important dans la coagulation car ils sont le siège de la synthèse des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation(23). Cependant, des exceptions demeurent dans cette synthèse hépatique notamment avec le facteur de Willebrand qui est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Néanmoins, le fibrinogène ainsi que le facteur II et le facteur VII sont exclusivement synthétisés dans le foie. C'est pourquoi, des anomalies de l'hémostase sont visibles lors d'atteintes hépatiques chroniques ou aiguës avec une diminution du taux de l'ensemble des facteurs de coagulation (excepté le facteur VIII qui a aussi une synthèse extra-hépatique).

b. Eléments protéiques

Voici une présentation des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation et du facteur tissulaire.

❖ Les facteurs de coagulation

Les facteurs de coagulation sont au nombre de 12 (annexe I) et sont synthétisés essentiellement par les hépatocytes. Ces protéines plasmatiques existent sous 2 formes :

- inactive (ex : FVII ou proconvertine)
- active (ex : FVIIa ou convertine)

Certains facteurs possèdent des résidus (gamma-carboxylés) qui leur permettent de se complexer avec le calcium et donc de se lier avec les phospholipides membranaires des plaquettes et des tissus. Pour obtenir ces résidus, il est nécessaire d'avoir la présence de vitamine K et on les nomme alors les facteurs vitamine K dépendants. Ce sont les facteurs II, VII, X et IX.

On peut également les classer dans 3 groupes, résumés dans le tableau 1(22) :

Tableau 1. Facteurs de la coagulation

Rôle	Facteurs
Zymogènes (proenzymes)	II, VII, IX, X, XI, XII, XIII
Cofacteurs	V, VIII
Substrat	I (fibrinogène)

Les zymogènes sont des précurseurs protéiques des sérines protéases, excepté le facteur XIII qui est celui d'une transglutaminase(20) et ils circulent sous forme inactive dans le sang. Dès qu'un facteur est activé, il peut activer d'autres facteurs à son tour par hydrolyse et ainsi réaliser la cascade de coagulation ou bien modifier d'autres protéines. Ces zymogènes permettent de créer des interactions protéine-protéine et donc d'assurer la cohésion des complexes enzymatiques de la coagulation, à l'exception du FXIII qui stabilise le caillot de fibrine.

Les cofacteurs, composés des facteurs V et VIII n'ont pas d'activité enzymatique. En revanche, ils accélèrent les interactions entre les enzymes et leurs substrats protéiques. Mais au préalable, ces (co)facteurs doivent être activés par la thrombine (facteur II activé). Suite à leur activation, le FVa intervient dans le complexe tenase alors que le FVIIIa agit dans celui de la prothrombinase.

Pour finir, le fibrinogène est le substrat final de la coagulation. En effet, ce facteur soluble est transformé en réseau de fibrine insoluble, sous l'action de la thrombine.

❖ Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Afin de contrôler la coagulation et donc d'empêcher une accumulation importante et localisée de thrombine (risque d'hypercoagulation), une régulation est nécessaire. Celle-ci s'organise au moyen d'un système d'inhibiteurs de la coagulation. Ces derniers sont au nombre de 3 et sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2. Inhibiteurs de la coagulation

Inhibiteurs de la coagulation	Inhibition
Antithrombine (serpine)	FIIa, FXa, IXa, XIa, XIIa
Protéine S	Cofacteur de la protéine S
Protéine C (activée)	FVa, FVIIIa
Inhibiteur de la voie tissulaire (TFPI)	FVIIa, FXa, facteur tissulaire

L'antithrombine (AT) appartient à la famille des serpins. Elle agit en substrat inhibiteur pour son enzyme-cible afin de former un complexe irréversible et inactif. Toutefois, l'AT se lie aux enzymes uniquement lorsque ces dernières sont fixées aux phospholipides de la membrane plaquettaire.

Les protéines C et S sont des facteurs vitamine K dépendants. La protéine C est un zymogène et lorsqu'elle est activée, elle forme un complexe avec son cofacteur : la protéine S. Ensuite, cette protéine C activée inhibe les FVa et FVIIIa provoquant une production de thrombine ralentie.

L'inhibiteur de la voie tissulaire (TFPI) a pour objectif d'inhiber le facteur tissulaire (FT). Ce processus se déroule en 2 étapes : dans un premier temps, le TFPI forme un complexe avec le FXa qui le rend inactif. Puis, ce complexe se lie au complexe [facteur VIIa-FT]. On obtient alors un complexe quaternaire qui inactive le facteur tissulaire(24).

❖ Le facteur tissulaire

Le facteur tissulaire (FT), appelé aussi thromboplastine ou facteur III est une glycoprotéine transmembranaire. Sa synthèse est réalisée par les cellules (fibroblastes) de la tunique externe du vaisseau sanguin. Il est généré de façon constitutive par les cellules de nombreux organes tels que le cerveau, les poumons ou le foie. Le FT intervient uniquement quand l'endothélium est lésé. Il peut également être exprimé par les monocytes et les cellules endothéliales mais cela, de manière inductible et en réponse à des agents stimulants.

Le facteur tissulaire a 2 fonctions(25) :

- autoactivation du FVII en FVIIa
- cofacteur du VIIa pour activer les FIX et FX.

L'association du FVII et du FT produit du FVIIa et déclenche des signaux ainsi que des réponses contribuant au remodelage de la paroi vasculaire.

En étant le cofacteur du FVIIa, le FT est à l'origine de l'activation de la coagulation et donc de la cascade, provoquant notamment la production du FXa et de la thrombine.

2. Processus : Modèle in vitro de la coagulation

Le schéma classique de la coagulation comprend 2 voies : l'intrinsèque avec le déclenchement de la coagulation par un activateur de la phase de contact et la voie extrinsèque, activée par le facteur tissulaire. Cette conception montre l'ensemble des mécanismes observés lors de l'exploration du phénomène de coagulation en laboratoire. Cependant, ce modèle qualifié d'in vitro n'est pas représentatif des manifestations réelles/in vivo qui se produisent lors d'une lésion vasculaire. Néanmoins, l'interprétation des tests de la coagulation et donc l'établissement du diagnostic se basent sur ce modèle.

❖ Description du modèle in vitro

Le concept in vitro de la coagulation résulte d'une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir des facteurs de coagulation et des inhibiteurs. Elle se caractérise par 3 étapes successives(8) :

- formation du complexe prothrombinase
- formation de thrombine (thrombinoformation)
- formation de fibrine (fibrinoformation).

La 1^{ère} étape consiste à former un complexe prothrombinase et cela implique 2 voies(8) :

- voie extrinsèque (dite voie exogène ou voie du facteur tissulaire) qui est prépondérante
- voie intrinsèque (voie endogène ou voie plasmatique) à la cinétique lente.

Ensuite, on arrive à la voie commune permettant de former le caillot de fibrine.

- Voie extrinsèque

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire rentre en contact avec le sang et ses composants. Le facteur VII se fixe au FT, en présence de calcium ionisé, ce qui produit l'activation du FVII en facteur VII activé (FVIIa). Puis, le complexe [FVIIa – FT] active directement le FX et FIX. La coagulation est déclenchée. Toutefois, une boucle de régulation se met en place. Le FXa se lie TFPI pour former un complexe, dans lequel il est inhibé. Puis, ce dernier s'associe au [FVIIa – FT] dans le but de créer un complexe quaternaire [FXa - TFPI - FVIIa – FT]. Au final, le TFPI inhibe le FXa et le FT.

Cette suite de réactions correspond au test de Quick.

- Voie intrinsèque

En parallèle, la voie intrinsèque débute avec le facteur XII qui, suite à une succession de processus enzymatiques (figure 5) et en présence de calcium, finit par activer le facteur X (FXa).

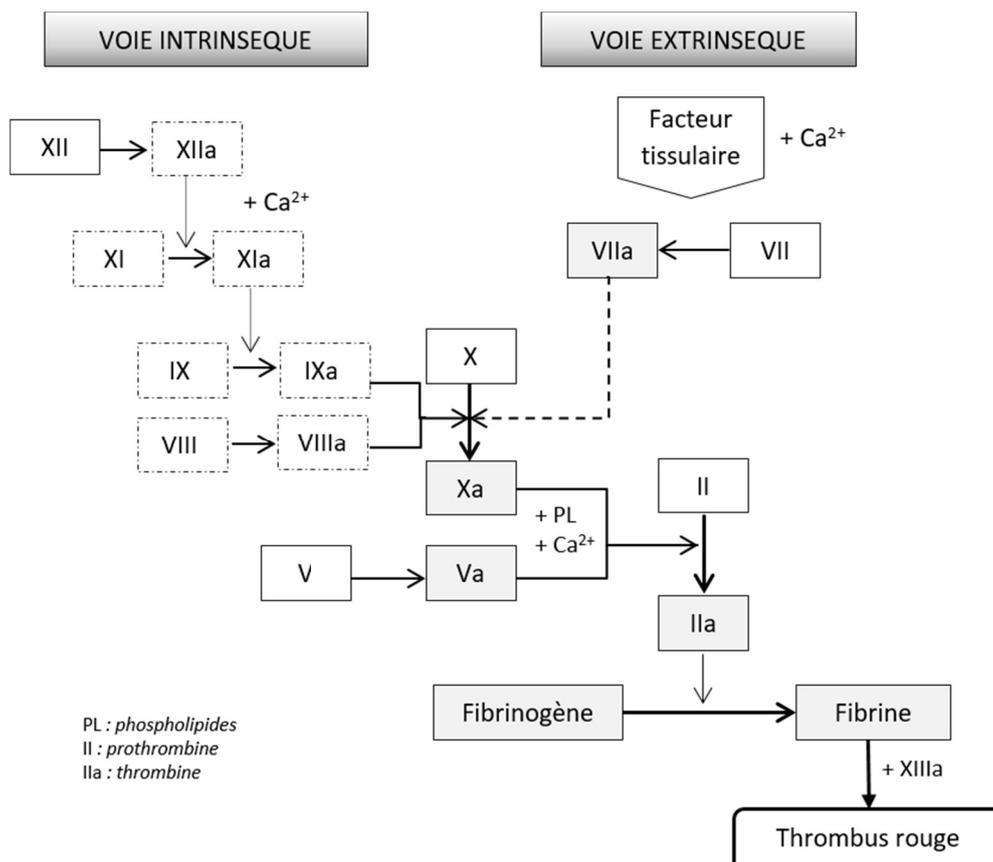
Cette voie est déclenchée par un activateur de la phase de contact, c'est-à-dire qu'elle démarre par le contact du sang avec une surface chargée négativement telle que le verre (in vitro) ou les cellules endothéliales (in vivo).

Cette voie coïncide avec les réactions qui ont lieu durant l'examen du temps de céphaline activée.

De ces 2 voies, on génère du FXa. L'association des FXa et FVa forme le complexe prothrombinase, en présence de phospholipides et de calcium. Ce complexe active la prothrombine en thrombine (FIIa).

Durant la dernière étape de la coagulation (fibrinof ormation), la thrombine transforme le fibrinogène soluble en fibrine soluble (instable). Celle-ci est stabilisée par l'action de FXIII activé (via la thrombine), grâce à la création de liaisons covalentes stables. Il se forme donc un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges. Ceci constitue le thrombus rouge ou clou plaquettaire solidifié(19).

Figure 5. La cascade de coagulation simplifiée



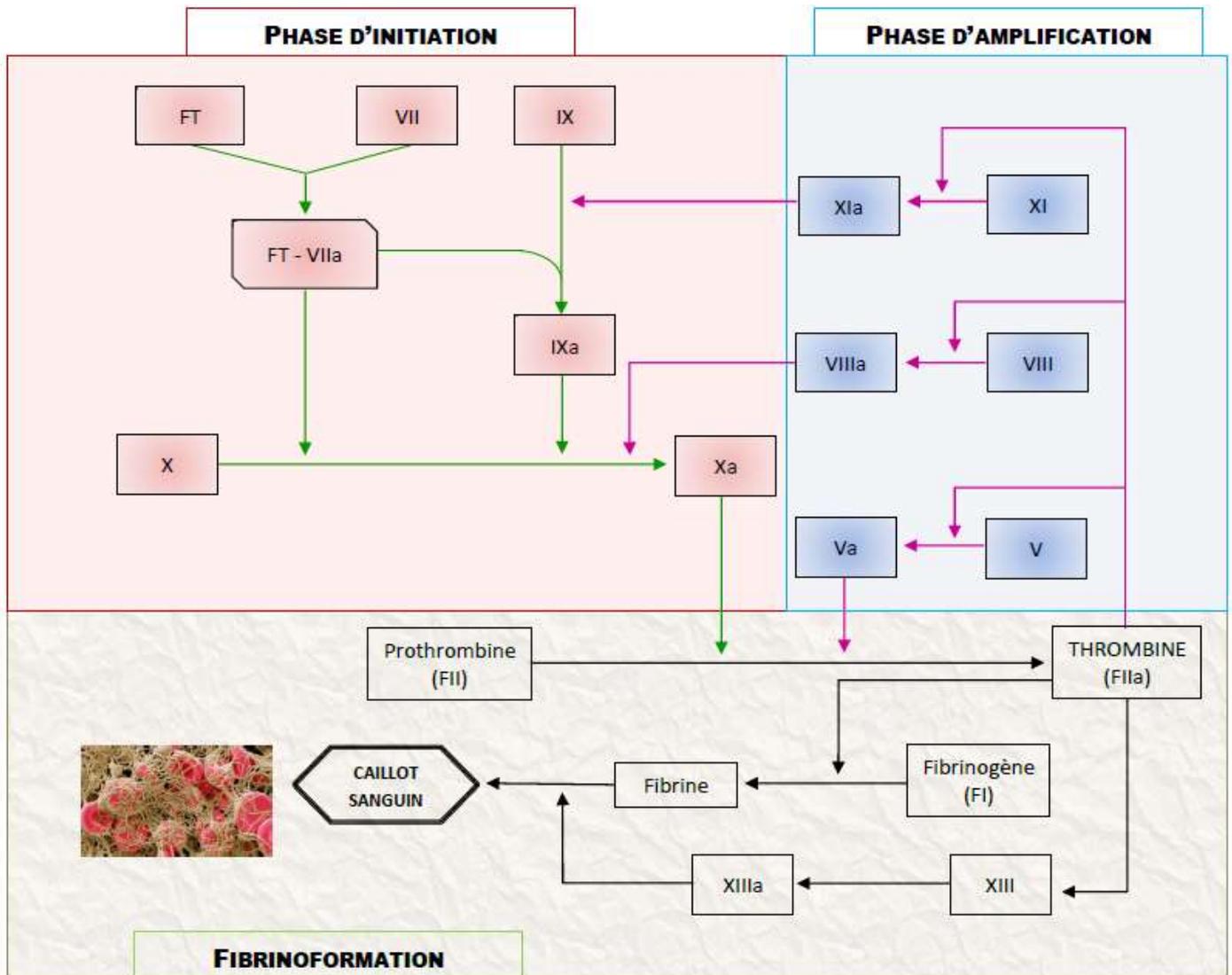
3. Nouveau concept : le modèle in vivo

Le modèle in vivo met en avant les cellules et non les protéines de la coagulation mais il fonctionne sur les mêmes principes, en combinant les voies intrinsèque et extrinsèque. Une différence est à noter avec le démarrage de la coagulation avec le facteur tissulaire et non le facteur XII.

Ce concept se décompose donc en 3 phases, représentées dans la figure 6 :

- initiation de la coagulation
- phase d'amplification et de propagation
- formation du réseau de fibrines insolubles (fibrinoformation).

Figure 6. Schéma de la coagulation in vivo



a. Initiation de la coagulation

Suite à une lésion vasculaire, la couche endothéliale thromborésistante se rompt et le sang entre donc en contact avec les composants du sous-endothélium et notamment, le facteur tissulaire. Le facteur VII est produit de façon constitutive par les cellules musculaires lisses et les fibroblastes, mais il existe une quantité minime de FVII activé qui circule dans le sang. Ce dernier n'a pas d'activité enzymatique en l'absence de FT.

Le FT fixe à la fois le FVII et le FVIIa, ce qui engendre une autoactivation immédiate du FVII ainsi que du complexe [FT – FVIIa]. Ce dernier active rapidement le FX en FX activé (FXa), qui lui-même active le FVII. On a donc une amplification de la production du complexe [FT – FVIIa].

En présence de phospholipides plaquettaires et de calcium (Ca^{2+}), l'association du FXa et du FVa constitue le complexe prothrombinase qui permet d'activer la prothrombine (FII) et donc de générer de la thrombine (FIIa).

La seconde fonction (mineure et voie indirecte) du complexe [FT – FVIIa] est d'activer le FIX en FIX activé. Puis avec l'aide de phospholipides plaquettaires et de Ca^{2+} , le complexe tenase dit aussi le complexe anti-hémophilique [FIXa – FVIIIa] se forme pour ensuite activer le FX en FXa. On a une nouvelle boucle d'amplification produisant le complexe de la prothrombinase via le complexe anti-hémophilique, qui sert d'intermédiaire.

Le point essentiel à retenir de cette phase d'initiation est la production de facteur X activé. Celui-ci constitue le complexe prothrombinase qui ensuite, active la prothrombine en thrombine.

Une faible quantité de thrombine est produite durant cette phase, c'est pourquoi elle est suivie immédiatement par une phase d'amplification.

b. Phase d'amplification

A ce stade, la thrombine générée en quantité limitée permet malgré tout (22) :

- d'activer les plaquettes proches de la lésion, en s'y fixant. On a alors le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et ainsi le développement du clou plaquettaire.
- d'activer les (co)facteurs FVIII et FV. Le FVIIIa stimule l'activation du FX via le FIXa, tandis que le FVa accélère l'activation du FII par le FXa.
- d'activer le FXI et d'augmenter ainsi la production de thrombine, à la suite de plusieurs réactions enzymatiques
- d'activer d'autres cellules telles que les leucocytes et les cellules vasculaires. En effet, la thrombine est présente dans de nombreux phénomènes (inflammation, remodelage vasculaire et cicatrisation)

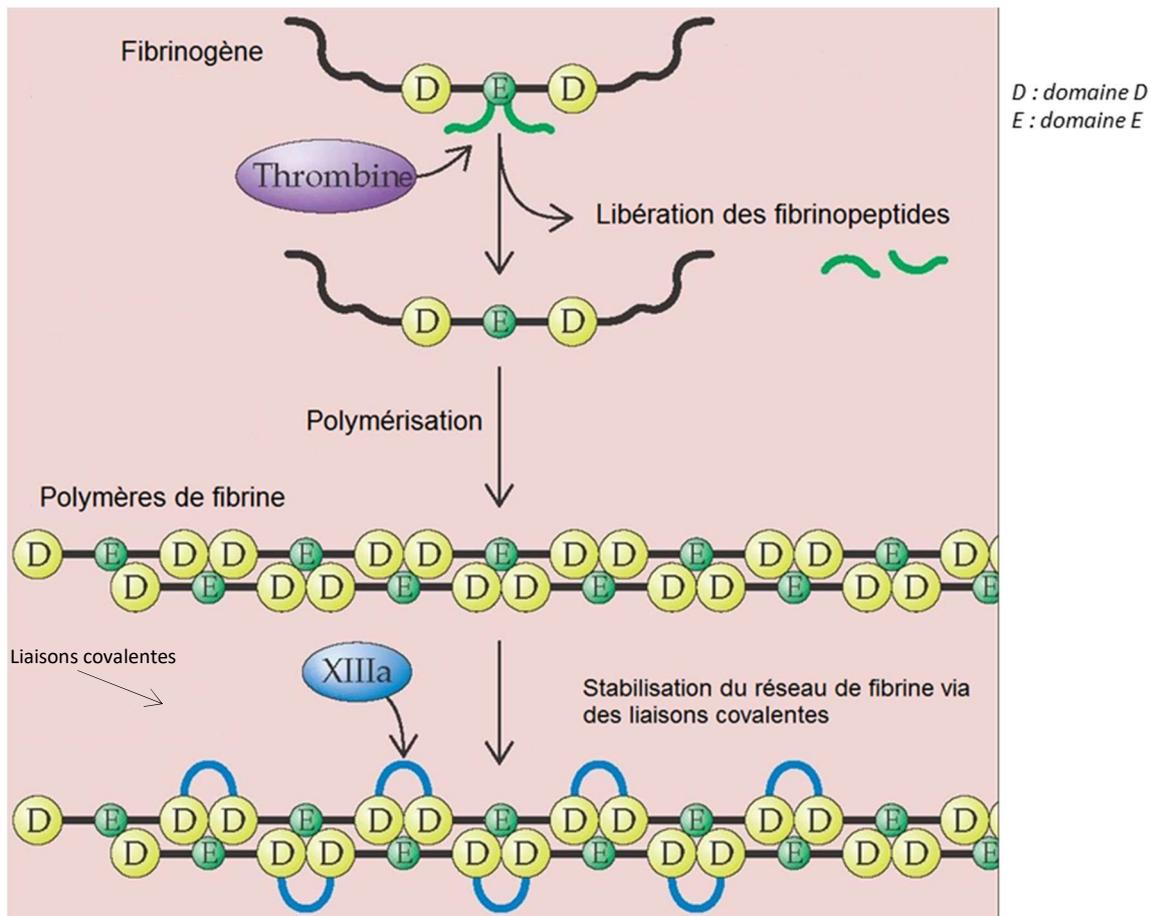
En activant les facteurs V, VIII et XI, la thrombine crée 3 boucles d'amplification qui augmentent le rendement de la cascade de coagulation. Et donc, les activités des complexes prothrombinase et tenase subissent une stimulation considérable d'où l'explosion de la production de thrombine.

c. Fibrinoformation

Lorsque le seuil de concentration de la thrombine est atteint, cette dernière transforme le fibrinogène soluble en monomère de fibrine. Ces monomères de fibrine se lient entre eux via des liaisons hydrogène de faible affinité, afin de créer un premier réseau de fibrine soluble (polymère de fibrine), emprisonnant les globules rouges. Un caillot de fibrine instable est alors formé.

La stabilisation et donc la consolidation de celui-ci passe par le facteur XIII, facteur de stabilisation de la fibrine, qui a été préalablement activé par la thrombine. Le FXIII activé crée des liaisons covalentes fortes entre les polymères de fibrine (figure 7). Cette réaction aboutit à un réseau de fibrine très solide et donc à la solidification du caillot sanguin insoluble, le rendant alors définitif.

Figure 7. La fibrinoformation, d'après (26)



d. La thrombine et ses rôles

La thrombine est une enzyme puissante qui a pour substrat le fibrinogène ; une molécule de thrombine peut transformer 1000 fois son poids en fibrinogène.

A travers la cascade de coagulation, la thrombine est fondamentale pour obtenir un processus d'hémostase complet. Celle-ci a plusieurs fonctions parmi lesquelles sa capacité à agir sur le fibrinogène. Mais la thrombine peut aussi catalyser sa propre formation, contribuer à l'activation plaquettaire et intervenir dans le système d'inhibition de la coagulation et ainsi participer à sa propre production, en activant les protéines C et S.

4. Régulation de la coagulation

Dans le but de limiter la coagulation à la zone lésée et d'éviter l'extension du caillot (risque de thrombose veineuse), un processus physiologique complexe se met en place.

Il est composé de 3 systèmes de régulation négative (figure 8), qui sont sous le contrôle des cellules endothéliales. Ces systèmes sont essentiels afin de conserver le sang fluide.

❖ L'antithrombine

L'antithrombine (AT) est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation qui possède une activité très puissante. L'AT est une protéine synthétisée par le foie et elle n'est pas dépendante de la vitamine K.

Son rôle de substrat-suicide lui permet d'inhiber en majorité et de façon irréversible la thrombine (FIIa) mais aussi, les facteurs VII activé, IXa, Xa et XIa. Elle agit aussi sur les facteurs de coagulation circulant, à distance du caillot sanguin. En effet, l'AT ne fonctionne pas sur les protéines de la coagulation lorsqu'elles sont liées aux phospholipides membranaires des plaquettes.

L'activité de l'AT peut être accrue par un analogue médicamenteux : l'héparine.

Un autre inhibiteur de la thrombine existe avec un rôle mineur : le second cofacteur de l'héparine.

❖ Le système protéine C - protéine S

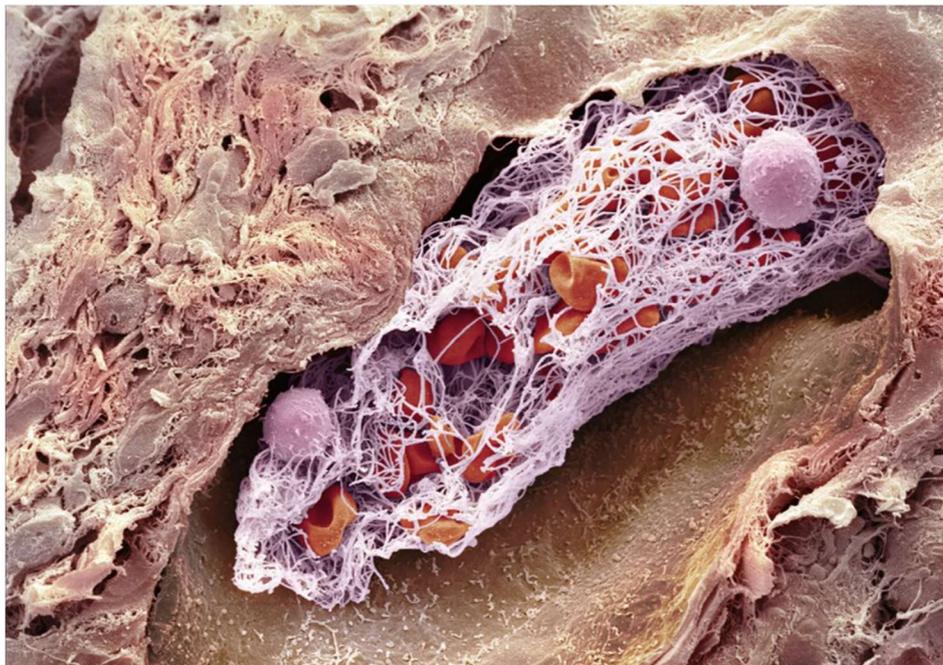
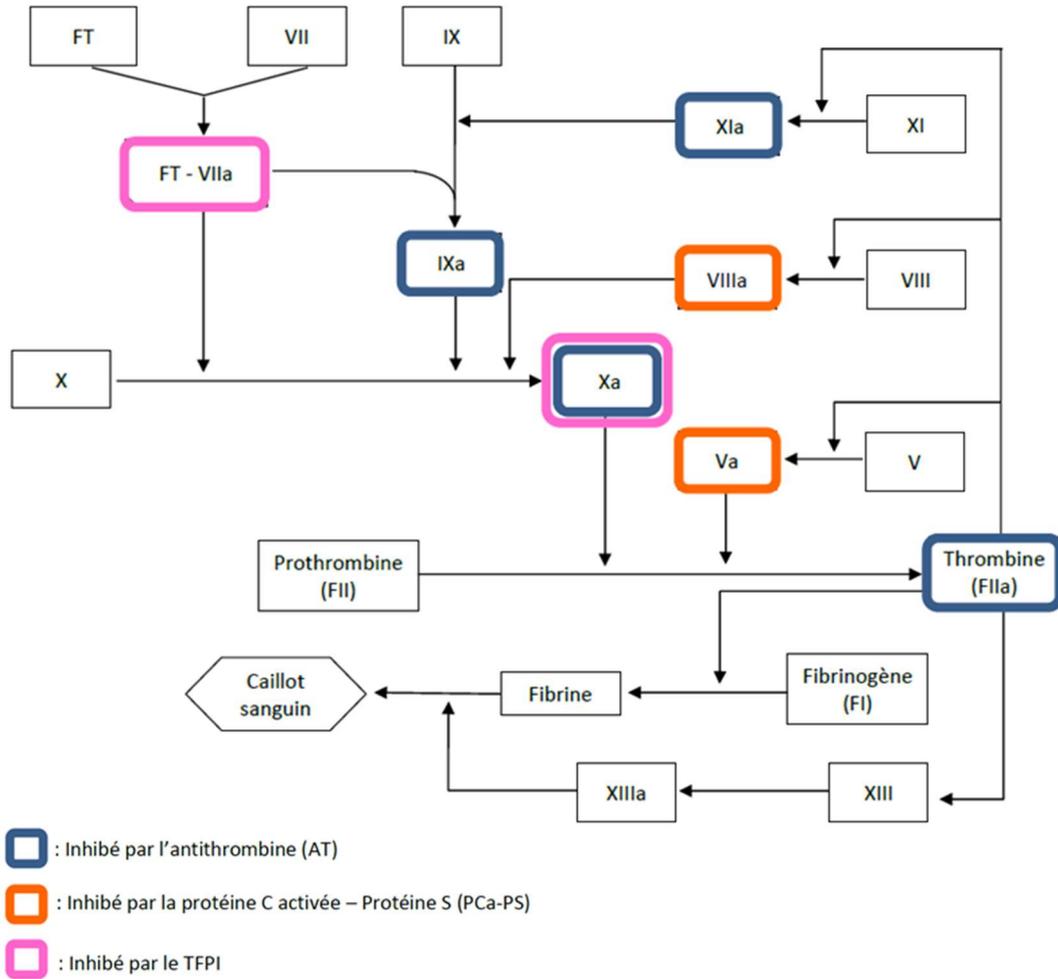
La protéine C (PC), vitamine-K dépendante est synthétisée par le foie.

Afin d'agir en tant qu'inhibiteur, la PC doit être activée. L'activation est réalisée par la thrombine mais uniquement si cette dernière est liée à la thrombomoduline, qui est un récepteur membranaire des cellules endothéliales. En présence de son cofacteur la protéine S, la protéine C activée (PCa) inhibe les (co)facteurs Va et VIIIa. L'objectif de ce système de régulation est de ralentir la vitesse de production de la thrombine en empêchant une formation efficace des complexes prothrombinase et tenase.

❖ Inhibition de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) est un inhibiteur physiologique de la phase d'initiation de la coagulation. Sa fonction est d'inhiber les FXa et le complexe [TF-VIIa]. En effet, le TFPI se fixe sur le FXa, dès sa formation (création d'un complexe binaire). Puis, l'association se lie au [TF-VIIa], pour former un complexe quaternaire. Le TFPI inactive le [FT-VIIa] de manière à bloquer la génération des facteurs Xa et IXa.

Figure 8. Inhibiteurs de la coagulation



Caillot sanguin coloré, visible au microscope électronique à balayage. Une artériole colmatée avec des globules rouges emprisonnés dans un maillage de fibrine. Crédits: Photo Quest Ltd/ Science Photo Library/ Corbis

D. Fibrinolyse

La fibrinolyse est la dernière étape de l'hémostase qui permet la dissolution progressive du caillot sanguin. Dans les conditions physiologiques, ce processus est lent. Le but de cette étape est de reperméabiliser le vaisseau et donc de rétablir la circulation sanguine. La fibrinolyse joue également un rôle dans d'autres processus physiologiques tels que la cicatrisation des plaies ou les réactions inflammatoires.

Comme pour la coagulation, on a une enzyme clef : la plasmine qui est issue du plasminogène, un précurseur inactif.

1. Facteurs en jeu

❖ Le plasminogène

Le plasminogène est une protéine plasmatique inactive qui est synthétisée par le foie. Pour être activé, le plasminogène se lie à la fibrine à l'aide d'activateurs du plasminogène pour se transformer en une enzyme active : la plasmine. L'activation du plasminogène est limitée dans le temps et sur la zone comportant la fibrine (c'est-à-dire au niveau du caillot). Il est possible d'avoir une concentration de plasminogène sur la zone via son adsorption par la surface plaquettaire(27).

La plasmine est une enzyme très puissante car elle a la capacité de dissoudre le caillot de fibrine (haute affinité pour la fibrine). Mais, elle peut aussi détruire le fibrinogène ainsi que d'autres facteurs de la coagulation (FV, FVIII ou FvW). Son fonctionnement génère des molécules de dégradation. Par ailleurs, la plasmine libre est neutralisée par une antiplasmine pour être ensuite évacuée dans la circulation sanguine.

❖ Les activateurs du plasminogène

Deux types d'activateurs existent : l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase (u-PA). Le t-PA est synthétisé essentiellement par les cellules endothéliales, suite à des stimuli par des agents comme la thrombine ou ceux de l'inflammation. Le t-PA libre circulant dans le sang est rapidement inactivé par l'inhibiteur PAI-1, lorsqu'il n'y a pas de fibrine localisée. La présence de fibrine augmente l'activité du t-PA permettant ainsi d'activer le plasminogène et de générer la plasmine.

Dans une moindre mesure, la présence d'un second activateur s'observe : l'urokinase (u-PA). Celui-ci provient du clivage de la pro-urokinase et il est exprimé par les cellules rénales, cellules épithéliales et les monocytes-macrophages(28). L'u-PA active le plasminogène en plasmine. En revanche, il n'a pas d'affinité particulière pour la fibrine.

❖ Les inhibiteurs du plasminogène

Les inhibiteurs de l'activité fibrinolytique sont de 2 types :

- les inhibiteurs de la plasmine : α_2 -antiplasmine (α_2 -AP) et α_2 -macroglobuline (α_2 -M)
- les inhibiteurs des activateurs du plasminogène : PAI.

L' α_2 -antiplasmine (α_2 -AP) est synthétisée par le foie. Elle est le principal inhibiteur physiologique de la plasmine avec une forte affinité pour celle-ci. Elle possède 3 fonctions :

- inhiber la plasmine en formant un complexe irréversible
- perturber la fixation du plasminogène à la fibrine
- se fixer à la fibrine.

L' α_2 -macroglobuline (α_2 -M) est un inhibiteur de « secours » car elle inactive à un plus faible degré plusieurs protéases du système sanguin et notamment, le t-PA. Son rôle est de consolider l'action du α_2 -AP quand celle-ci est « débordée » par la quantité importante de plasmine formée, étant donné qu'elle n'a plus la capacité de neutraliser la plasmine.

Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène ou PAI (*Plasminogen activator inhibitor*) sont au nombre de 2. Le PAI-1 est l'inhibiteur principal du t-PA et de l'urokinase, avec lesquels il forme des complexes. Il est sécrété par les cellules endothéliales principalement, mais aussi par les plaquettes et d'autres types cellulaires (adipocytes, monocytes...). Le PAI-1 est également présent dans les granules α des plaquettes d'où il sera libéré au moment de l'activation plaquettaire(22). Son rôle de régulateur de la fibrinolyse est important dans le processus.

Le PAI-2 est synthétisé par le placenta. Il est donc présent à une concentration plus faible que le PAI-1 sauf lors d'une grossesse.

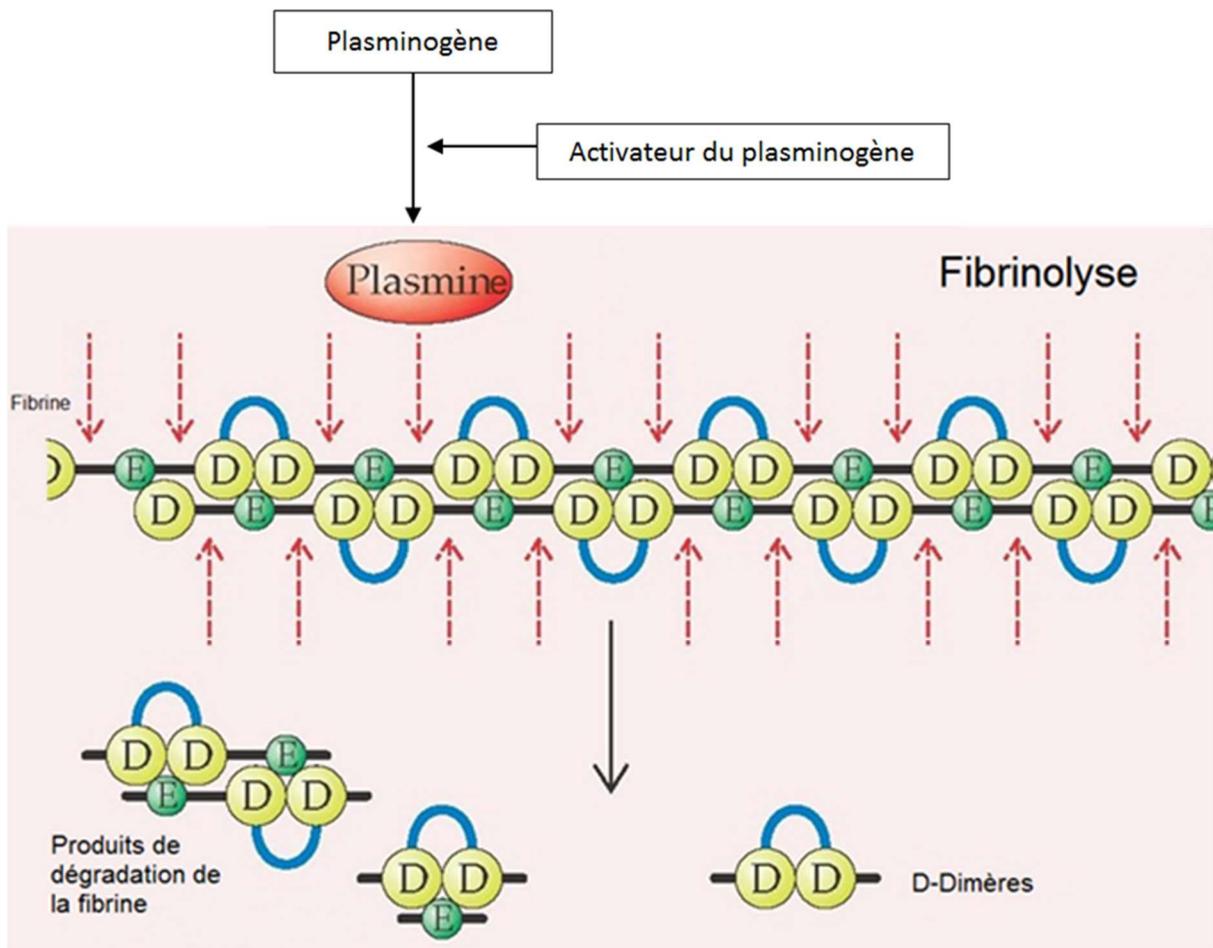
Il existe aussi un inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI, *Thrombine Activatable Fibrinolysis Inhibitor*). C'est une protéine plasmatique synthétisée par le foie, qui est activée par le complexe thrombine-thrombomoduline, au cours de la coagulation. Mais cette activation nécessite d'avoir une quantité importante de thrombine. Son rôle est alors de diminuer la fixation du plasminogène à la fibrine(29) afin d'inhiber la fibrinolyse.

2. Processus

Au moment de la formation du caillot, les cellules endothéliales sécrètent du t-PA en réponse à des stimuli tels que la thrombine ou l'acidose métabolique. Le t-PA ; dont une partie est inhibée par le PAI, se fixe à la fibrine et forme ainsi un complexe localisé au niveau du thrombus. Puis, ce complexe [fibrine - t-PA] se lie au plasminogène afin de l'activer en plasmine car l'activité du t-PA est majorée par la présence de fibrine.

Liée toujours à la fibrine, la plasmine formée démarre la dégradation de la fibrine par protéolyse. La plasmine clive la fibrine en fragments de différentes tailles. Ces derniers sont qualifiés de produits de dégradation de la fibrine (PDF) dont certains sont nommés des D-Dimères, qui sont propres à la fibrine. Ensuite, ces PDF créés sont emportés dans la circulation sanguine pour être épurés par le foie(22). Dès que la plasmine sous forme libre est en excès, elle est neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine.

Figure 9. Schéma de la fibrinolyse, d'après (26)



3. Systèmes de régulation

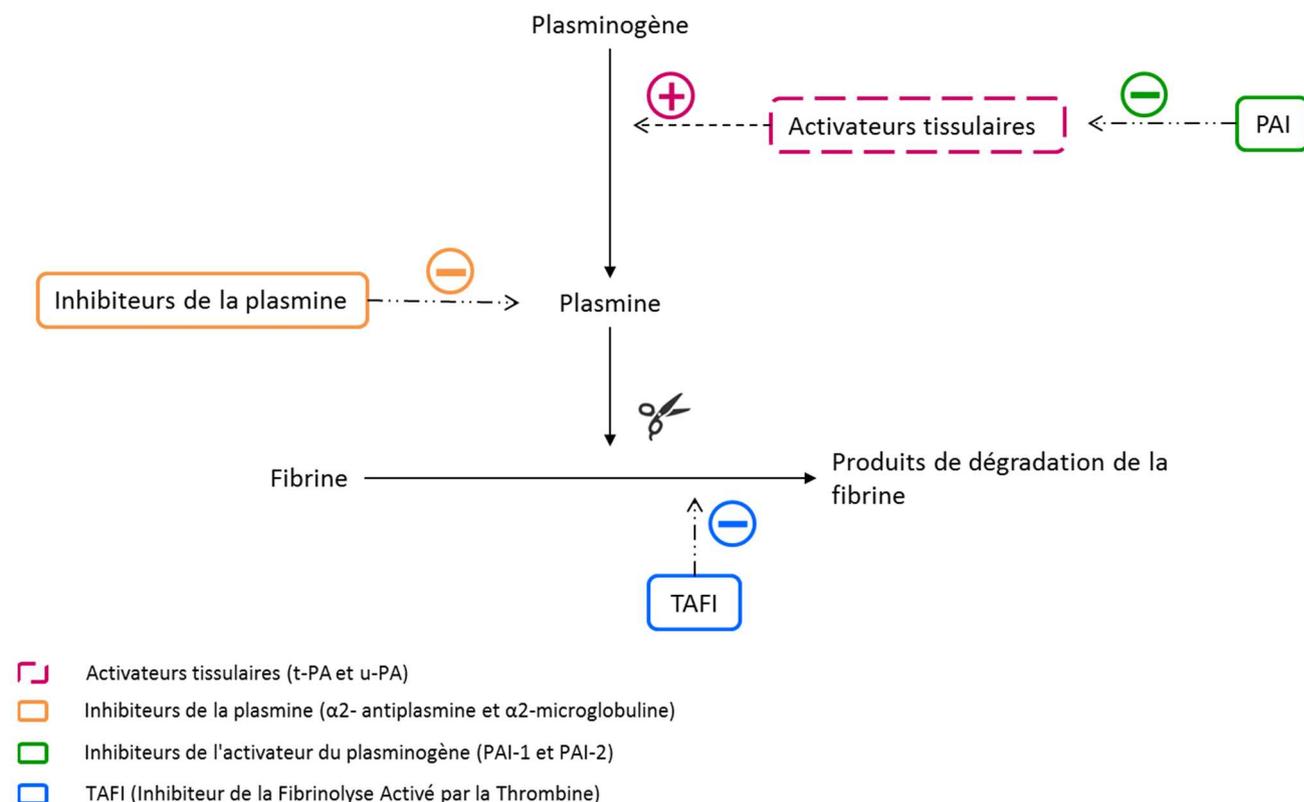
De même que la coagulation, la fibrinolyse est régulée par un système activateur et un système inhibiteur qui agissent notamment, sur la plasmine.

Le système activateur est régi par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase (u-PA).

Du côté de la régulation négative, les 2 inhibiteurs principaux de la fibrinolyse sont les PAI et l'inhibiteur de la plasmine.

La neutralisation des activateurs et l'inhibition de la plasmine se déroulent au cours de la fibrinolyse. Néanmoins les activateurs du plasminogène sont protégés des inhibiteurs, lorsqu'ils sont liés à leur récepteur.

Figure 10. Régulation de la fibrinolyse



Section II . LA COAGULOPATHIE : MECANISMES, EXPLORATION ET PRISE EN CHARGE

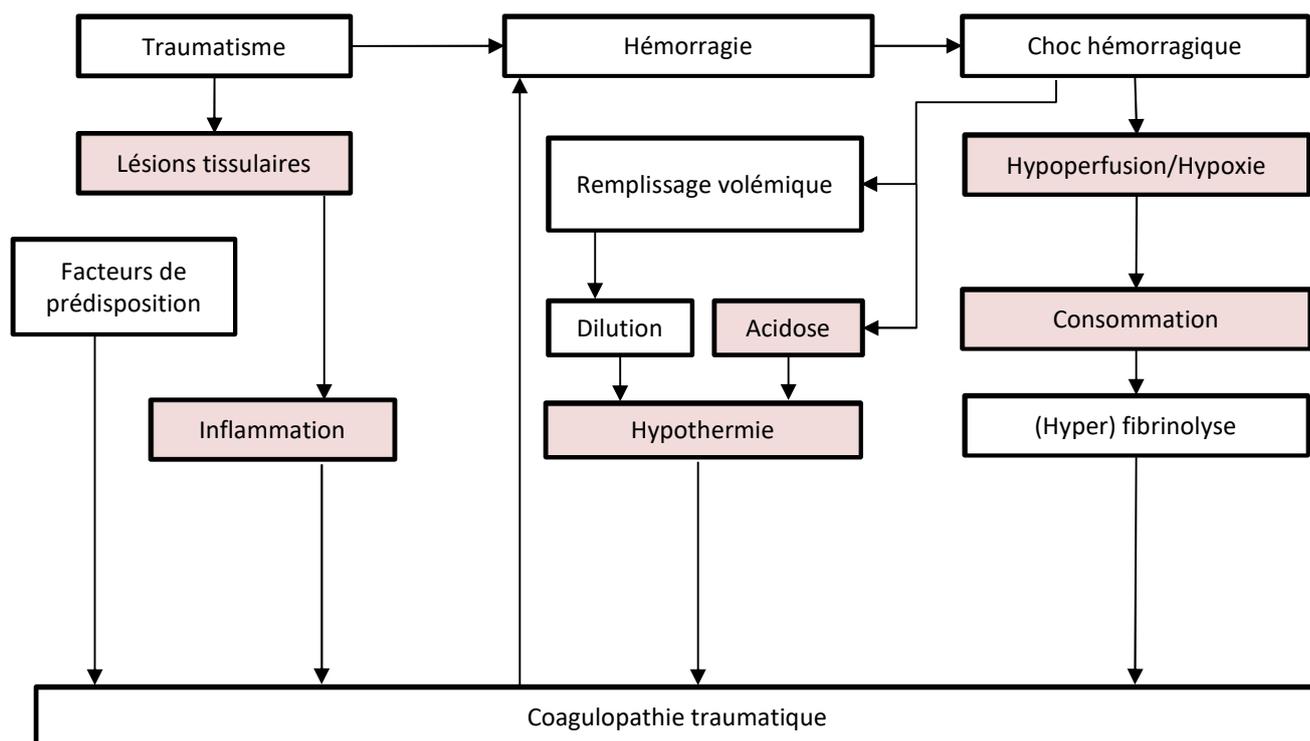
Que le contexte soit traumatique, chirurgical ou obstétrical, une hémorragie massive constitue un risque pouvant engager le pronostic vital. Dès lors, la connaissance de la ou des causes devient indispensable afin de repérer les facteurs entretenant ce processus hémorragique.

Lors d'un choc traumatique, un tiers des patients présente une coagulopathie à leur entrée à l'hôpital(1). Et, la présence de cette coagulopathie est un élément de mauvais pronostic qui augmente le taux de mortalité du patient. C'est pourquoi, une prise en charge précoce et efficace doit être établie au moyen d'une exploration minutieuse et rapide des troubles de l'hémostase.

A. Coagulopathie

Au cours d'une hémorragie sévère, la consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation provoquent des troubles de la coagulation ou autrement dit : une coagulopathie(30). Ce phénomène complexe est induit par plusieurs facteurs : lésions traumatiques, hypoperfusion, hémodilution, hypothermie, acidose et l'inflammation (cf. figure 11).

Figure 11. Etiologie de la coagulopathie, d'après (31)



B. Etiologie plurifactorielle

De nombreux facteurs sont à l'origine de la survenue ou de l'entretien de la coagulopathie (30)(32) :

- Consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes
- Hypothermie
- Acidose métabolique
- Hypocalcémie
- Anémie (diminution de l'hématocrite)
- Lésions traumatiques particulières (induisant la fibrinolyse)
- Traitements médicamenteux : anticoagulant et antiplaquettaire
- Déficit congénital

L'ensemble de ces facteurs ne sont pas présents simultanément lors des situations d'urgence.

Les mécanismes sont décrits de façon non exhaustive car certains restent indéterminés.

1. Consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes

L'hémorragie cause la perte des facteurs de coagulation et des plaquettes à laquelle est associée une hémodilution. Cette hémodilution ou coagulopathie de dilution est aussi à l'origine de la diminution des plaquettes et des facteurs de coagulation. Son but est de compenser l'hypovolémie.

Ce phénomène est secondaire au remplissage vasculaire avec des cristalloïdes ou des colloïdes ou à une transfusion de concentrés de globules rouges(33) et/ou de facteurs de coagulation.

Des répercussions sont à attendre telles que les diminutions des plaquettes et des facteurs de coagulation. Il existe une corrélation entre l'importance de l'hémodilution et le volume perfusé.

2. Acidose métabolique

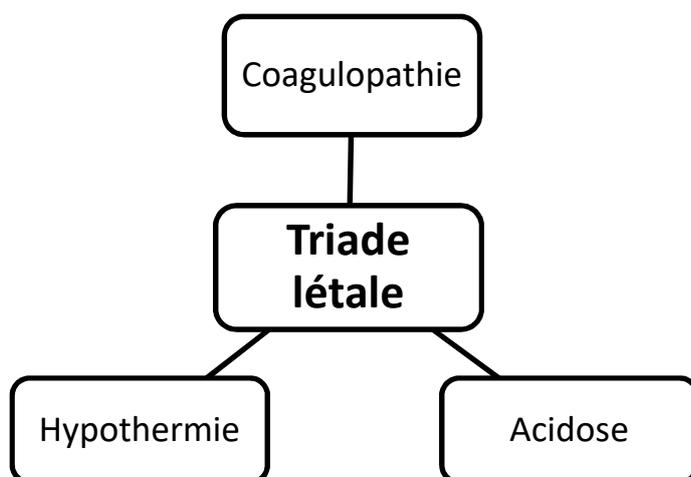
L'acidose métabolique sera désignée dans la suite du texte par le terme « acidose ». Elle se caractérise par une acidification de sang c'est-à-dire que le pH sanguin est inférieur à 7,40. La conséquence principale de cette acidose est la détérioration des fonctions enzymatiques des facteurs de coagulation. On a donc une diminution de l'activité des facteurs de coagulation avec une chute du taux de fibrinogène et des plaquettes(33). L'acidose est un des facteurs qui amplifie les troubles de l'hémostase. C'est pourquoi, des difficultés apparaissent pour former un caillot sanguin ce qui entraînent la poursuite du saignement.

3. Hypothermie

Lors d'une hémorragie, l'hypothermie est fréquente car elle est due à de nombreux facteurs tels que le remplissage par des solutés non réchauffés ou par la transfusion de concentré de globules rouges (réfrigérés à 4°C). Cette hypothermie altère les fonctions enzymatiques des facteurs de coagulation, et entraînent donc une dégradation de la fonction plaquettaire et augmente l'activité fibrinolytique(32). Elle est l'un des éléments aggravant la coagulopathie et également, un facteur de mauvais pronostic(30).

L'acidose et l'hypothermie ont des conséquences complémentaires dans les troubles de la coagulation. L'association coagulopathie - hypothermie - acidose forme la triade létale et entretient alors le saignement(34) (figure 12).

Figure 12. La triade létale



4. Hypocalcémie

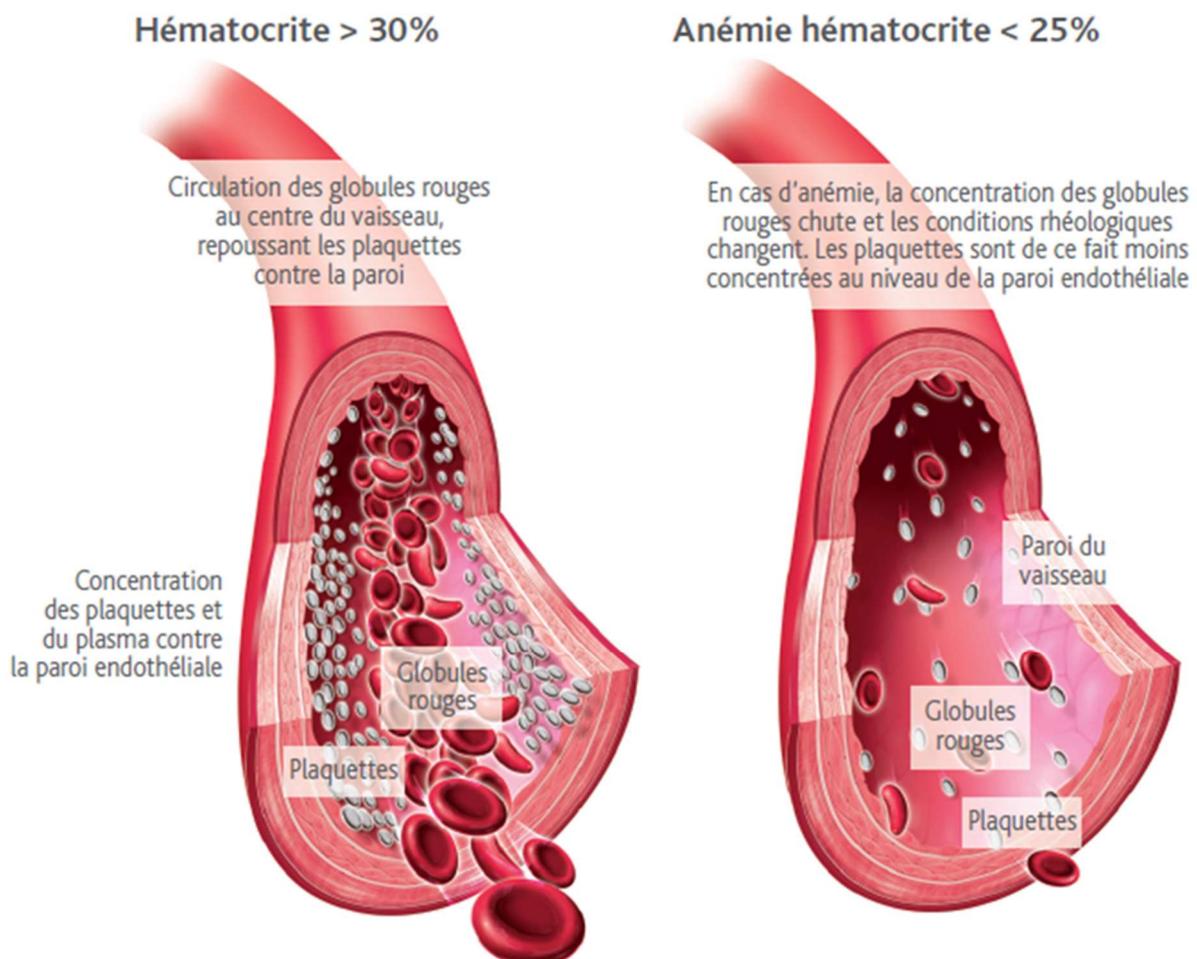
Le calcium est présent à toutes les étapes de la cascade de coagulation, permettant notamment l'association du FVII et du facteur tissulaire ou encore, l'activation du facteur XIII, qui joue un rôle dans la solidification du thrombus.

Lors d'une hémorragie sévère, l'hypocalcémie est souvent observée. A leur arrivée à l'hôpital, 10% des polytraumatisés sont en hypocalcémie sévère ($\text{Ca}^{2+} < 0,9 \text{ mmol/L}$), alors qu'aucune transfusion n'a été effectuée. Son origine résulte de plusieurs facteurs interdépendants comme l'hémodilution liée au remplissage vasculaire ou la fixation de calcium sur certains colloïdes (dont la gélatine) et sur les lactates plasmatiques, qui sont relâchés lors d'un état de choc(30).

5. Diminution de l'hématocrite

Les globules rouges (GR) jouent un rôle dans l'hémostase via un mécanisme rhéologique. Lorsque le taux d'hématocrite est normal (entre 34-48%(35)), les GR se déplacent au centre de la lumière vasculaire, ce qui repousse les plaquettes en périphérie. Ce phénomène a pour but d'optimiser l'interaction plaquettes – endothélium lésé (36) (figure 13). En revanche lors d'une anémie, la concentration des GR diminuent d'où une présence moindre au niveau de la paroi endothéliale.

Figure 13. Schéma sur l'importance de l'hématocrite dans l'interaction plaquette-endothélium(15)



6. Lésions traumatiques particulières

Des lésions traumatiques peuvent parfois s'accompagner d'une majoration de la fibrinolyse, en particulier dans le cas des hématomes retro-péritonéaux et des traumatismes crâniens. En effet, cette majoration est provoquée par un déséquilibre entre la libération des activateurs tissulaires du plasminogène et l'inhibition des inhibiteurs de ceux-ci(16).

7. Traitements médicamenteux

Certains polytraumatisés suivent des traitements qui perturbent l'hémostase et la coagulation ; en particulier, les anticoagulants oraux et les antiplaquettaires, ce qui favorise le saignement. Par conséquent, ces patients doivent être pris en charge rapidement.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont des médicaments qui fluidifient le sang en inhibant de façon sélective les facteurs de la coagulation suivants :

- la thrombine (Facteur IIa) : Pradaxa® (Dabigatran, *Boehringer—Ingelheim*)
- le facteur Xa : Xarelto® (Rivaroxaban, *Bayer/Johnson and Johnson*) et Eliquis® (Apixaban, *BMS/Pfizer*)

L'objectif de ces AOD est de bloquer la cascade de coagulation avec un effet anticoagulant proportionnel à la concentration plasmatique du médicament. Ils influencent donc les résultats du bilan d'hémostase en rendant l'interprétation plus complexe ainsi que la mise en place du protocole de soin. Il faut 12h à 24h(37) après la dernière prise de médicament pour avoir une normalisation de l'hémostase. Néanmoins, les AOD n'ont pas d'impact sur le taux de fibrinogène (pour les tests effectués par la méthode de Clauss) sauf les inhibiteurs du facteur Xa avec une sous-estimation de la concentration(38).

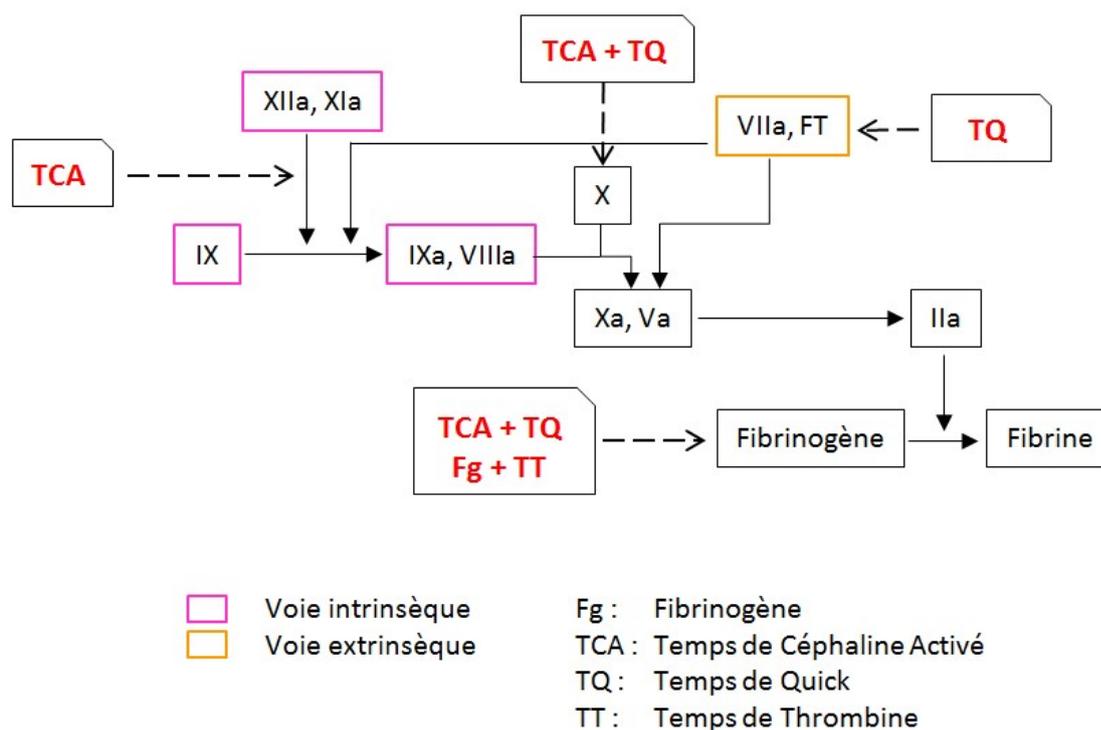
C'est pourquoi, ils participent à l'aggravation du saignement lors d'une hémorragie massive d'où une prise en charge rapide des patients avec ce type de traitement.

C. Exploration des troubles de la coagulation

Afin de poser un diagnostic rapide lors d'hémorragies sévères, il est nécessaire de faire des examens sanguins qui orienteront vers une prise en charge adéquate. En effet, la numération plaquettaire, le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de Quick (TQ) sont des examens cruciaux, qui permettent de dépister une maladie hémorragique acquise ou congénitale. Les résultats obtenus sont ensuite comparés aux valeurs usuelles (Annexe II).

On note qu'une augmentation du TCA et/ou du TQ nécessite des tests supplémentaires afin de caractériser le trouble.

Figure 14. Tests généraux explorant les troubles de la coagulation, d'après (39)



1. Numération plaquettaire

Cet examen basique mais fondamental consiste à compter les plaquettes via un compteur automatique. Les valeurs normales sont comprises entre 150 à 500 G/L.

Son intérêt est de quantifier l'importance de la consommation et/ou la dilution, dans un contexte hémorragique ou thrombotique.

2. Temps de céphaline avec activateur

Le temps de céphaline activé ou TCA est le temps nécessaire pour qu'un plasma citraté et déplaquetté coagule, en présence de céphaline (substitut plaquettaire), de calcium et d'un activateur de la phase contact. Le TCA s'exprime en seconde.

Le TCA normal varie entre 30 et 35 secondes, selon le réactif utilisé par le laboratoire.

Une anomalie est détectée, lorsque le rapport TCA patient/TCA témoin est supérieur à 1,2.

Cet examen permet d'explorer la voie intrinsèque de la coagulation, et en particulier les facteurs de coagulation VIII, FIX ainsi que FII et FI.

3. Temps de quick et Taux de prothrombine

Le temps de Quick (TQ) est un test permettant de déterminer le temps (en seconde) que met le plasma sanguin citraté du patient pour coaguler. Il est réalisé avec de la thromboplastine et du calcium (40).

La thromboplastine joue le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation.

En revanche, le taux de prothrombine (TP) est obtenu en comparant le TQ du patient avec le TQ d'un plasma témoin. Les résultats s'expriment en pourcentage (par rapport à la normale).

Les valeurs normales pour :

- le TQ est entre 11 et 13 secondes
- le TP est entre 70 et 100%

Cependant, le TP n'est pas un examen standardisé car il varie selon le réactif utilisé par le laboratoire. De façon à éviter ces variabilités et pour pouvoir comparer plusieurs résultats, on peut utiliser l'INR (International Normalized Ratio). Ce dernier n'a pas d'unité et il est, généralement utilisé pour la surveillance du dosage des anti-vitamines K.

Son calcul est le suivant(40) :

$$INR = \left(\frac{TQ_{malade}}{TQ_{témoin}} \right)^{ISI}$$

Avec : - INR : *International Normalized Ratio*

- TQ : *temps de Quick*

- ISI : *indice de Sensibilité International du réactif*

Chez un patient sans traitement, l'INR est de 1. Tandis que chez une personne sous AVK, l'INR recherché est de 2 à 3, au-delà il y a un risque hémorragique.

Le TQ est dit allongé et donc anormal quand l'INR est supérieur à 1,2, c'est-à-dire que le TQ est supérieur à 13 secondes et le TP est inférieur à 70%.

L'intérêt de ce type de test est d'analyser la voie extrinsèque de la coagulation (voie directe), et plus particulièrement les facteurs de la coagulation : VII – X – II qui sont des facteurs vitamine K dépendants et le fibrinogène.

4. Temps de thrombine

Le temps de Thrombine (TT) permet de mesurer en seconde, le temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté, en présence de thrombine (enzyme) et de calcium.

Sa valeur se situe entre 15 et 20 secondes.

Ce test évalue la transformation du fibrinogène en fibrine (fibrinoformation), c'est-à-dire la formation d'un caillot sanguin.

5. Dosage des protéines de la coagulation : facteurs de la coagulation et inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Les dosages des facteurs de coagulation peuvent être effectués plus spécifiquement et ceci, en fonction des résultats des examens précédents et du contexte clinique.

C'est le cas, en particulier pour le dosage du fibrinogène qui analyse la phase de formation de la fibrine et donc la formation du caillot sanguin. Le taux normal de fibrinogène est compris entre 2 et 4 g/L sauf,

en fin de grossesse où il est plus élevé ou encore lors d'un syndrome inflammatoire. Le fibrinogène sera détaillé par la suite.

La protéine C et son cofacteur la protéine S sont des inhibiteurs de la coagulation qui participent à la régulation de la vitesse de formation des caillots sanguins. L'examen de la protéine C sert pour le diagnostic d'épisodes thrombotiques ou de CIVD (coagulations intravasculaires disséminées), qui sont caractéristiques d'un déficit acquis en protéine C. Chez l'adulte, son activité normale est de 65 à 140%(41).

6. Techniques viscoélastiques

Les techniques utilisant les paramètres viscoélastiques explorent le processus de la coagulation dans sa globalité. En effet, ce sont des examens qui s'effectuent sur des échantillons de sang total. Le principe est d'observer le développement et la résistance physique du caillot sanguin, de sa formation à sa dissolution.

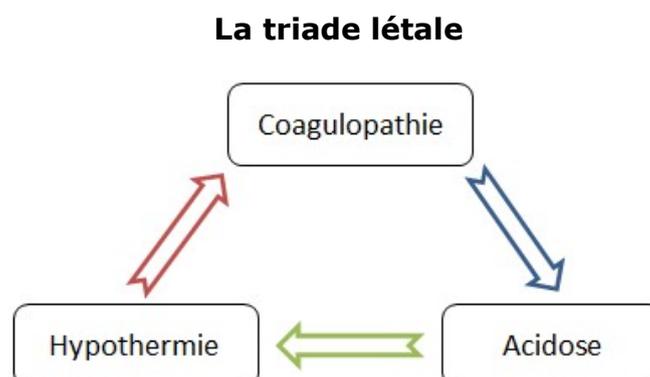
On obtient ainsi des paramètres sur la cinétique de l'hémostase tels que(42) :

- le temps de coagulation
- le temps de formation
- la stabilité et la lyse du caillot.

Ces techniques sont utilisées dans plusieurs systèmes qui sont notamment employés au lit du patient (test de diagnostic rapide). Deux appareils, décrits ultérieurement sont exploités dans certains hôpitaux français spécialisés dans la traumatologie.

D. Rappel sur la triade létale

L'hypothermie engendre la coagulopathie. En effet, l'hypothermie provoque l'inhibition de l'activité des facteurs de coagulation et détériore la fonction plaquettaire, et en particulier l'activation des plaquettes par le FVW(43). Dès que la température corporelle est inférieure à 33°C, le processus de coagulation est gravement altéré. En revanche pour des températures supérieures, l'altération semble modérée. Néanmoins, l'hypothermie est un élément aggravant la coagulation ; surtout si elle se combine à l'acidose.



Les conséquences de l'acidose métabolique sont majeures sur la coagulation. Elle entraîne une diminution de l'ordre de 50% de l'activité du facteur VII activé, quand le pH sanguin atteint 7,20 (pH sanguin moyen à 7,4). Et ceci, est à l'origine d'un déficit grave dans la génération de la thrombine.

E. Prise en charge de la coagulopathie lors d'hémorragies sévères

Au cours des premières 24 heures, l'hémorragie sévère est la 1^{ère} cause de décès chez les traumatisés. C'est pourquoi, la prise en charge complète du patient (pré et intra-hospitalier) exige rapidité et efficacité dans les approches diagnostique et thérapeutique (Annexe III).

Lors d'un choc hémorragique traumatique, la prise en charge hospitalière de la coagulopathie comprend différentes mesures associées de manière chronologique. Cet ensemble de mesures fait partie d'un concept appelé « *Damage Control* ». L'origine du damage control provient de l'expérience de la médecine de guerre qui a, ensuite, participé aux progrès de la prise en charge des chocs hémorragiques du côté civil.

Toutefois, ce terme a été approfondi avec le temps. Ainsi, on réunit sous le terme « *Damage control resuscitation* »(44) plusieurs concepts correspondant à des objectifs portant sur la réanimation des patients présentant une hémorragie sévère.

Et, ce « *Damage control resuscitation* » commence dès la prise en charge du patient par l'équipe médicale du SMUR. C'est une approche globale et pluridisciplinaire du choc hémorragique, avec une partie chirurgicale minimaliste(44). Son objectif est de contrôler l'homéostasie rapidement et donc de permettre d'améliorer le pronostic vital du patient. Ce concept comprend le « *Damage control ground zero* » (prise en charge pré-hospitalière), le « *Damage control hematology* » (prise en charge de la coagulopathie) et le « *Damage control surgery* » (prise en charge chirurgicale). Cette stratégie de prise en charge ne concerne qu'une petite catégorie de patients, les traumatisés graves.

Ainsi, une prise en charge optimale se déroule en 3 étapes :

1. Contrôle du saignement voire son arrêt
2. Administration rapide des produits de santé
3. Maintien de l'homéostasie.

Il existe des hôpitaux spécialisés dans la gestion des traumatisés graves avec des protocoles standardisés, appelés des Trauma Center. Ces derniers permettent d'améliorer le pronostic des traumatisés graves.

Le travail d'équipe est primordial pour une prise en charge adéquate d'un polytraumatisé car l'instauration des traitements s'effectue simultanément à la réalisation des bilans cliniques et paracliniques(45).

La gestion des troubles de la coagulation évolue en permanence en vue de s'adapter aux nouvelles pratiques mais les mots d'ordre demeurent « précocité » et « efficacité ».

1. Damage control ground zero : Arrêter l'hémorragie

A ce stade, il est indispensable de stabiliser le patient polytraumatisé. Le principe de cette étape est de normaliser les constantes vitales, diminuer les saignements mais aussi empêcher l'installation de la triade létale.

Les équipes médicales effectuent alors des gestes prioritaires et de façon hiérarchique.

Dans un premier temps, l'équipe doit lutter contre l'hypothermie, qui résulte et cause la coagulopathie. Il faut donc, en 1^{er} lieu, réchauffer les produits injectables (solutés de remplissage et produits sanguins), l'environnement (salle de déchocage ou bloc opératoire) et installer des couvertures.

Ensuite, les saignements extérieurs doivent être maîtrisés par tous les moyens possibles. Les différentes techniques possibles sont énumérées selon la localisation de l'hémorragie dans le tableau 3(44).

Tableau 3. Mesures médicales pour arrêter l'hémorragie visible (liste non exhaustive)

Localisation	Traitements
Plaie – scalp – épistaxis (visage)	Suture - pansement compressif – tamponnement
Amputation traumatique/lésion vasculaire grave	Garrot (au niveau du membre lésé)
Plaie profonde au torse ou à l'abdomen (incompatible avec un garrot)	Pansement hémostatique

La stabilité du patient passe aussi par le contrôle de ses constantes vitales. Les voies aériennes sont vérifiées et la saturation en oxygène contrôlée. Les recommandations européennes préconisent un objectif de pression artérielle systolique (PAS) entre 80 et 90 mmHg, soit une PA moyenne de 60 à 65 mmHg (hors trauma crânien) jusqu'au contrôle du saignement(1). Des examens d'imagerie médicale sont aussi réalisés (échographie, radiographie du thorax et du bassin).

Et pour finir, un monitoring est également mis en place, notamment celui de l'hémostase.

2. Damage control hematology : prise en charge de la coagulopathie

Le *Damage control hematology*, appelé aussi le *Damage control hémostatique* repose sur la prise en charge de la coagulopathie du patient polytraumatisé. Elle peut avoir lieu après une chirurgie écourtée (*Damage control surgery*) qui a pour but de maîtriser la source de l'hémorragie, le plus vite possible.

L'objectif de cette étape est de pratiquer des transfusions de produits sanguins et de médicaments afin de rétablir une hémostase satisfaisante (Tableau 4).

Tableau 4. Damage control hematology : Produits utilisés

Solutés de remplissage	Produits sanguins labiles (transfusion)	Agents hémostatiques
Cristalloïdes Colloïdes	Concentré de globules rouges Plasma frais congelé Concentrés plaquettaires	PPSB Concentré de fibrinogène Acide tranexamique Calcium Facteur VII activé recombinant

a. Solutés de remplissage vasculaire

Le premier traitement mis en place lors d'un choc hémorragique est le remplissage vasculaire. Ce dernier relève du *Damage control ground zero* car les solutés de remplissage vasculaire sont administrés rapidement, dès l'entrée à l'hôpital. Etant donné qu'ils participent au traitement du patient, j'ai préféré les intégrer dans cette partie où il est question des traitements et des produits de santé.

Le remplissage vasculaire permet de maintenir une certaine volémie voire de corriger une hypovolémie et d'empêcher ainsi les défaillances d'organes, notamment l'arrêt cardiaque. L'expansion volémique attendue a pour effet d'augmenter la pression artérielle moyenne et donc d'augmenter le débit cardiaque.

Ces produits nécessitent d'être réchauffés pour ne pas accentuer l'hypothermie du patient.

Il existe 2 types de solutés de remplissage (Annexe IV) :

- les cristalloïdes (Ringer Lactate ou sérum physiologique)
- les colloïdes (HEA ou albumine)

En première intention, les recommandations européennes préconisent d'utiliser les cristalloïdes dans le cas d'hémorragie chez les traumatisés graves. L'inconvénient de ce type de soluté est leur diffusion extravasculaire rapide, d'où un volume de perfusion très important qu'il faut prendre en compte.

En deuxième intention, les colloïdes peuvent être administrés chez les patients hémodynamiquement instables, en respectant les conditions d'utilisation. Des effets indésirables peuvent apparaître avec ces produits tels qu'une insuffisance rénale ou des allergies. Parmi les colloïdes, on a des solutés à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) qui sont perfusés uniquement si l'administration de cristalloïdes seuls est jugée insuffisante et aussi, en absence de contre-indications. La dose perfusée doit être la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible(46).

Concernant le volume à administrer, il n'existe pas de recommandation universelle. Mais, il est courant que ces solutés soient perfusés en volumes limités ; on parle alors de « réanimation par faible volume » associée à une « hypotension permissive ». Un faible volume administré a pour but d'éviter

l'hémodilution et ses conséquences sur l'hémostase(45), d'empêcher la libération massive de médiateurs de l'inflammation et en définitive, de minimiser le risque d'aggraver le saignement.

Dans le cas de l'hypotension permissive, le principe repose sur le maintien d'un certain degré d'hypotension artérielle, de façon à limiter le remplissage et ses conséquences (hémodilution ou reprise du saignement), sauf chez le traumatisé crânien où ce concept n'est pas recommandé.

b. Vasopresseurs

Chez le traumatisé grave, le remplissage vasculaire est susceptible d'entraîner des défaillances multi-viscérales combinées à une hypotension (et une hémodilution). Afin de prévenir ces risques et après le remplissage, l'administration précoce de vasopresseurs est nécessaire, uniquement si une hypotension persiste (PAS > 80mmHg).

Des conditions d'usage doivent être appliquées : un remplissage vasculaire débuté, une hypovolémie suffisamment corrigée et pas de doses trop fortes de vasopresseurs administrées. Autrement, des risques de nécroses tubulaires rénales et une souffrance splanchnique peuvent se manifester(45).

L'intérêt des vasopresseurs est d'accélérer le retour veineux et donc, d'améliorer le débit cardiaque tout en empêchant un remplissage important et dommageable.

D'après les recommandations européennes, l'utilisation en 1^{ère} ligne de la noradrénaline est recommandée. L'avantage de cette molécule est de rétablir le débit cardiaque grâce à ses propriétés vasoconstrictrices (effets sur les récepteurs α et β 1-adrénergiques).

c. Concentré de globules rouges

La transfusion de produits sanguins labiles impose la mise en place de procédures afin d'anticiper les commandes de ces produits, leur réchauffage et ainsi, gagner du temps sur la prise en charge du patient.

Les Concentrés de Globules Rouges (CGR) sont à usage clinique et fabriqués à partir de sang total (don) ou de prélèvement d'aphérèse. Ils subissent différentes étapes pour être transfusés : déleucocytation, ajout d'une solution de conservation qui leur permet ainsi d'avoir certaines qualités (température, hémocrite stable, volume...)(47).

L'intérêt des CGR est de compenser le déficit en globules rouges et de contribuer à la coagulation (formation du thrombus). Mais, la perfusion de liquide supplémentaire entraîne une dilution des facteurs de coagulation, qui est neutralisée par la transfusion simultanée avec du plasma.

Lors d'hémorragies sévères, les recommandations européennes préconisent la transfusion de concentré de globules rouges de type O négatif, dès que le taux d'hémoglobine est inférieur à un seuil compris entre 7 et 9 g/dL, sauf pour les traumatisés crâniens où le seuil se situe entre 9 et 10 g/dL. Mais en tenant compte de l'évolution (généralement négative) du saignement et du délai pour recevoir

les produits commandés, l'équipe médicale anticipe et transfuse pour une hémoglobine légèrement supérieure aux recommandations, entre 9 et 10 g/dL(45).

d. Plasma frais congelé

Pour un patient avec une hémorragie sévère, le traitement de référence de la coagulopathie est le Plasma Frais Congelé (PFC), avec un isogroupe ABO(48).

Le plasma est issu du sang total ou d'aphérèse (don), après sélection et dépistage des volontaires. Ce dernier reçoit plusieurs traitements : déleucocytation, congélation et inactivation par agent physico-chimique. Le PFC est composé de protéines plasmatiques et plus particulièrement de facteurs de coagulation. Par exemple, il est l'unique fournisseur du facteur V, de la protéine S et du plasminogène car il n'y a pas de médicaments dérivés du sang pouvant contenir ces facteurs sous forme purifiée et stable(48).

Lors du choc hémorragique, les concentrations des facteurs de coagulation doivent être maintenues à des taux supérieurs au seuil critique respectif d'où une transfusion précoce et massive. La transfusion de PFC est donc déterminée par les examens sanguins tout en laissant le libre arbitre aux médecins de l'adapter au contexte. Les recommandations des seuils à maintenir sont(43) :

- Hémoglobine ≥ 8 g/dL (pour les traumatisés crâniens : ≥ 10 g/dL)
- TP $\geq 40\%$ (pour les traumatisés crâniens : $\geq 50\%$)
- plaquettes $\geq 50\ 000$ mm³ (pour les traumatisés crâniens : $\geq 80\ 000$ mm³).

L'intérêt du PFC est de contribuer à la restauration des facteurs de coagulation, particulièrement le fibrinogène suite à une administration intensive de liquides. En revanche, il peut être source d'un retard transfusionnel car il faut tenir compte du délai de décongélation (20 minutes). D'autre part, étant donné que le PFC est un produit dérivé du sang ; des risques existent tels que des incompatibilités sanguines, infections ou allergies.

Le PFC est administré en association avec le CGR. Les recommandations européennes conseillent un ratio PFC/CGR de 1/2 à 1/1 pour une hémorragie massive. Evidemment, ce ratio est à adapter en fonction des culots globulaires transfusés et des résultats des examens biologiques. La combinaison CGR/PFC/Concentré plaquettaire permet d'aboutir à une composition analogue au sang total.

Lors d'hémorragie massive, les résultats des examens sanguins obtenus avec un certain délai s'opposent à la précocité à laquelle il faut faire face pour prendre en charge des troubles de l'hémostase. A cela s'ajoute, le délai pour décongeler du PFC. C'est pourquoi, il est nécessaire d'effectuer la transfusion de plasma rapidement et dans l'idéal, en même temps que celle des CGR(46).

e. Concentré de plaquettes

Les transfusions de plaquettes se font à base de Concentrés Plaquettaires (CP). En France, il en existe deux types :

- CP venant d'aphérèse (CPA)
- un mélange de CP standard (MCP).

Néanmoins, il n'y a pas de distinction lors de l'administration de CP, il faut juste tenir compte de leurs propriétés respectives.

Le CPA provient d'un donneur de sang dont on a extrait uniquement les plaquettes (ex vivo) par aphérèse. Il contient un taux de plaquettes supérieur ou égal à 2×10^{11} plaquettes ; sauf si le CP a subi un traitement physico-chimique, alors le contenu est d'au moins $2,2 \times 10^{11}$ plaquettes.

Le MCP est un assemblage de 4 à 5 couches leucocytaires, du même isogroupe ABO. Il est issu de l'extraction de plaquettes (in vitro) d'un don de sang total. Le taux contenu dans le MCP est supérieur ou égal à 1×10^{11} plaquettes ; sauf en cas de transformation et on a alors au minimum $2,2 \times 10^{11}$ plaquettes.

Les CP subissent des manipulations : leucoréduction, ajout d'un anticoagulant et d'autres transformations qui dépendent des caractéristiques voulues.

Il est recommandé de faire une administration rapide, généralement lors de la deuxième commande transfusionnelle ou dès l'administration du 4^{ème} CGR. Les données cliniques sont faibles concernant l'administration des plaquettes lors d'hémorragie massive. Cependant, la thrombopénie est un marqueur de gravité chez le traumatisé sévère et l'administration du ratio CGR/CP permet de réduire la mortalité(49).

Le maintien d'un taux plaquettaire supérieur à $50\,000\text{ mm}^3$ (pour un traumatisé crânien : $100\,000\text{ mm}^3$) est recommandé, avec l'aide des informations résultant des examens biologiques.

Les recommandations européennes préconisent une posologie initiale de 4 à 8 MCP ou 1 CPA, permettant ainsi l'augmentation des plaquettes de $30\,000$ à $50\,000\text{ mm}^3$. Or en France, on recommande la transfusion plaquettaire selon le ratio de 1 CP pour 4 à 6 CGR/PFC(50) ; sans doute du fait qu'un patient reçoit indifféremment du MCP ou CPA lors d'une transfusion sanguine.

Cette transfusion peut engendrer des effets indésirables tels que des allergies ou des œdèmes pulmonaires lésionnels.

f. Facteurs de coagulation : fibrinogène et complexe prothrombique

Le schéma thérapeutique classique comprenant PFC/CGR/CP est réévalué dans le but d'améliorer la prise en charge. Des solutions émergent pour renforcer l'offre thérapeutique. L'administration de PFC seule ne corrige pas complètement la chute du taux de fibrinogène, il faut donc la compenser soit à l'aide de concentrés de fibrinogène ou de concentrés de complexe prothrombique.

❖ Le concentré de complexe prothrombique

Le concentré de complexe prothrombique, dit aussi PPSB est un médicament dérivé du sang. Le PPSB est composé de 4 facteurs de coagulation humains purifiés : Prothrombine (FII) – FVII (Proconvertine) – FX (facteur Stuart) et le FIX (facteur antihémophilique B) ainsi que des inhibiteurs de la coagulation (protéines S et C) en proportions variables.

Ce produit est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des accidents hémorragiques, chez les patients sous AVK ou lors d'un surdosage en AVK. Il permet donc l'antagonisation des AVK en urgence. Cependant, le PPSB est parfois employé hors AMM : dans le cadre d'hémorragies sévères. Il est alors associé avec des concentrés de fibrinogène et intégré dans la prise en charge globale de la coagulopathie. A l'heure actuelle, aucune étude clinique robuste n'a confirmé les bénéfices de ces combinaisons, chez l'homme.

Comme tout médicament, le PPSB a des avantages et des inconvénients qui sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Avantages et inconvénients des concentrés de complexe prothrombique (51).

Avantages	Inconvénients
Absence de décongélation	Absence de certains facteurs de la coagulation : fibrinogène, FV et FXIII
Disponibilité immédiate	Proportion variable en inhibiteurs de la coagulation : protéine C, antithrombine...
Faible volume	Risque hémodilution
Peu d'effets indésirables	

Actuellement sur le marché français, il existe 3 médicaments de laboratoires différents qui contiennent du complexe prothrombique humain : Kanokad®(LFB) - Octaplex® (Octapharma) et Confidex® (CSL Behring).

En revanche, il n'existe pas d'antidote pour neutraliser l'effet anticoagulant des AOD sur le marché.

Trois médicaments sont actuellement en essai clinique de phases 1 et 2:

- Idarucizumab : inhibiteur de la thrombine
- Andexanet alfa : inhibiteur du F.Xa
- Aripazine : inhibiteur de la thrombine et du F.Xa(52)

❖ Le concentré de fibrinogène

Le fibrinogène physiologique est le premier facteur de coagulation à atteindre son seuil critique (cf section Fibrinogène). Or, l'administration de PFC n'est pas suffisante pour rectifier l'effondrement du

fibrinogène car le PFC ne contient qu'au minimum 2 g/L de fibrinogène(48) (en moyenne 0,5 g de fibrinogène pour 200 ml de fibrinogène, soit une poche de PFC (45)).

Selon les recommandations européennes, la concentration en fibrinogène est critique quand le taux est inférieur à 2 g/L. En effet pour conserver des propriétés hémostatiques correctes, il est nécessaire que le taux de fibrinogène plasmatique (fibrinogénémie) soit de l'ordre de 1,5 à 2 g/L.

Dans le cas d'une hémorragie sévère avec une fibrinogénémie inférieure à 1,5 g/L, la dose initiale recommandée est de 3 à 4 g de fibrinogène pour un adulte de 70 kg(1). Cette dose est à réitérer et à adapter en fonction de l'état clinique du patient et des résultats biologiques obtenus par dosage en laboratoire ou par méthodes viscoélastiques.

La situation clinique d'un polytraumatisé évoluant très rapidement, il est indispensable de surveiller étroitement la fibrinogénémie. Cette dernière est évaluée par des examens classiques en laboratoire qui ont certains inconvénients : des résultats surestimés dus à la présence de colloïdes freinant la fibrinoformation ou l'existence d'un délai dans leur obtention. La biologie délocalisée est donc une alternative idéale pour un suivi dans ce type de situation.

Le tableau ci-dessous liste les avantages et les défauts des concentrés de fibrinogène.

Tableau 6. Avantages et inconvénients du concentré de fibrinogène.

Avantages	Inconvénients
Conservation à température ambiante	Augmentation des cas thromboemboliques
Disponibilité immédiate et reconstitution rapide	Faible niveau de preuve des essais cliniques
Faible volume	
Concentration en fibrinogène standard	
Peu d'effets indésirables	

Pour le moment, il n'existe qu'un seul médicament contenant du concentré de fibrinogène pur avec une indication pour le déficit acquis en fibrinogène : Clottafact® (LFB). Il est indiqué dans les déficits constitutionnels (hypo-, dys- ou afibrinogénémie) et dans les déficits acquis (complication obstétricale, chirurgie cardiaque et traumatologie).

En effet, sous le terme « concentré de fibrinogène » sont réunis différents produits. En fonction du laboratoire pharmaceutique et de leur méthode d'obtention, la composition et la structure du fibrinogène sont variables, ce qui engendre des fonctionnalités différentes.

g. Antifibrinolytique

L'administration prophylactique et précoce d'antifibrinolytiques a tendance à devenir systématique lors des hémorragies sévères. Le seul antifibrinolytique indiqué pour les situations d'urgence comme le choc hémorragique est l'acide tranexamique, en solution injectable (Exacyl®, Sanofi).

L'acide tranexamique est un analogue synthétique de la lysine. Son rôle est donc d'inhiber la formation de plasmine, en se fixant au plasminogène lors de la fibrinolyse. On a alors une stabilisation du thrombus blanc.

Des études ont montré son intérêt pour diminuer la transfusion et pour améliorer le pronostic (46). En définitive, l'acide tranexamique permet une réduction du saignement et de la mortalité sans multiplier les événements thromboemboliques.

Les recommandations européennes préconisent d'administrer l'acide tranexamique avec une dose de 1 g en bolus pendant 10 minutes puis 1 g en continu sur 8 heures, chez les patients traumatisés. Son administration doit être effectuée dès que possible, sans aller au-delà de la 3^{ème} heure après un traumatisme associé à un choc hémorragique.

h. Calcium ionisé

Le calcium est un élément majeur de la physiologie humaine puisqu'il est impliqué à la fois, dans la cascade de coagulation mais aussi, dans la contractibilité cardiaque et le tonus vasculaire. Dans la coagulation, le calcium ionisé contribue à la fixation des facteurs de coagulation sur les plaquettes et l'endothélium. D'autres fonctions sont à son actif telles que sa participation à la fibrinolyse (association avec la thrombine pour activer le FXIII) ou être le support de l'activation des plaquettes et de la protéine C.

Or, une hypocalcémie apparaît fréquemment chez les traumatisés car elle est due à l'hémodilution via les remplissages/transfusions et également, à la présence d'anticoagulants (citrates) dans les produits sanguins transfusés (le PFC notamment). Le monitoring du calcium est donc important et il doit être effectué systématiquement et minutieusement, dans ce genre d'urgence.

Il est donc recommandé de maintenir une concentration en calcium ionisé supérieure à 0,9 mmol/L grâce à l'apport précoce de chlorure de calcium, lors d'un choc hémorragique.

i. Facteur VII activé recombinant

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit intervenir uniquement en deuxième intention, suite à l'échec des traitements classiques lors d'hémorragies massives.

Il est indiqué lors de saignements chez les patients hémophiles (A et B) présentant des inhibiteurs contre les facteurs de la coagulation VIII ou FIX ou avec un déficit en facteur VII.

Issu du génie génétique, le rFVIIa a la même structure et activité que le facteur humain activé. Son rôle est d'initier la production de la thrombine, en activant les facteurs V, VIII, IX, XI et les plaquettes.

Il n'agit pas en tant que traitement substitutif mais comme un agent hémostatique puissant car il accroît considérablement la concentration en FVII dans le sang.

L'intérêt du rFVIIa réside dans ses capacités de réduire le saignement ainsi que les besoins transfusionnels. Il faut noter que son efficacité n'a pas été formellement prouvée. Néanmoins, l'utilisation de rFVIIa est très encadrée au vu de son coût et des risques de thromboses artérielles.

Son administration est recommandée dans le cas où l'hémorragie reste incontrôlée par les moyens conventionnels, quand l'acidose/l'hypocalcémie/l'hypothermie sont maîtrisées et aussi, lorsqu'il y a une amélioration des paramètres de la coagulation (Hématocrite >24%, Plaquettes >50 000 mm³, taux de fibrinogène > [1,5 – 2] g/L(1)). La dose initiale recommandée est comprise entre 80 et 200 µg/Kg, dans les cas d'hémorragies(46).

Sur le marché français, la spécialité pharmaceutique est commercialisée sous le nom de NovoSeven® (Novo Nordisk).

j. FEIBA® (Baxter)

Le médicament FEIBA® est un concentré de facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII. Il se compose de facteurs de coagulation II, VII, IX, X activés et non activés. Il est indiqué dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients hémophiles de type A ainsi que lors de l'échec par le facteur VIIa chez les patients hémophiles de type B(53).

Néanmoins, FEIBA® peut être utilisé chez les patients traités par des AOD lors de choc hémorragique car il n'y a pas d'antidote spécifique pour ces AOD. Les recommandations actuelles préconisent la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant de l'AOD par du FEIBA® 30–50 U/kg ou bien par des CCP 50 U/kg, éventuellement renouvelés 1 fois à 8h d'intervalle(54).

3. *Damage control surgery*

Cette étape peut être immédiate, dès l'entrée à l'hôpital du patient si son état hémodynamique est critique avec une détresse circulatoire indéniable et traitable par une chirurgie.

L'objectif de la prise en charge d'un polytraumatisé est d'atteindre vivant le bloc opératoire ou le bloc de radiologie interventionnelle pour une embolisation afin que l'hémorragie puisse être maîtrisée complètement. On parle alors de *Damage contrôle surgery* alias prise en charge chirurgicale. Néanmoins, une chirurgie d'urgence peut être source de stress biologique supplémentaire et donc provoquer une mort précoce.

Le *Damage contrôle surgery* se compose en 3 étapes :

1. laparotomie écourtée
2. restauration de l'hémostase et maîtrise des désordres physiologiques (métabolique, respiratoire et hémodynamique)
3. seconde exploration chirurgicale définitive, réalisée sur patient stable.

a. Laparotomie écourtée

La première étape consiste à une laparotomie écourtée. Cette dernière a pour but d'identifier et de contrôler les saignements ainsi que de prévenir les infections dans un laps de temps court (inférieur à

60 minutes(55)). En effet, on cherche à restaurer une physiologie normale sans réparation anatomique complète (« *The goal of damage control is to restore normal physiology rather than normal anatomy* »). A cette étape, différentes techniques sont utilisées : packing (tamponnement), clampage, embolisation, amputation...

Pour finir, une fermeture abdominale temporaire est réalisée dans le but d'éviter une éviscération et ainsi, maîtriser les pertes liquidiennes(44). La fermeture hermétique des parois abdominales est évitée de manière à ne pas provoquer des syndromes d'hyperpression. On emploie pour cela des sutures cutanées ou des pinces à champs. La contamination bactérienne est également réduite via le débridement des tissus nécrotiques, par exemple(55).

b. Restauration de l'hémostase

La deuxième étape consiste à corriger les troubles physiologiques, de façon à rétablir une physiologie normale. On parle de réanimation post-opératoire(44).

En revanche, si ces troubles sont impossibles à corriger et associés à un état clinique du patient qui se dégrade, alors le renvoi au bloc opératoire est nécessaire. La décision de retourner au bloc est prise quand l'hémorragie est incontrôlable (transfusion > 10 CGR), que l'hémostase est instable (acidose persistante) ou s'il y a apparition d'un syndrome du compartiment abdominal(44).

c. Exploration chirurgicale

La dernière étape consiste à une deuxième exploration chirurgicale mais uniquement, si la triade létale est contrôlée. L'objectif de cette réintervention est de restaurer définitivement les organes. L'équipe chirurgicale rétablit la continuité digestive (stomie ou sonde de nutrition entérale), répare les lésions identifiées (ostéosynthèse, ablation...). Les packing sont retirés avec précaution afin d'éviter une reprise des saignements.

Après quelques jours (2-3 jours), la paroi abdominale est refermée complètement, seulement si certaines conditions sont réunies telles qu'une inflammation contrôlée, reprise de la diurèse et réduction de l'œdème.

Section III . FIBRINOGENE : FACTEUR N°1 DE LA COAGULATION

Le fibrinogène physiologique (ou facteur de coagulation I) a un rôle majeur dans l'hémostase, notamment dans la coagulation et la fibrinolyse. En effet, il est le substrat de 3 enzymes : thrombine, Facteur XIII activé et plasmine.

De plus, il participe à de nombreux phénomènes comme les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire, la réponse inflammatoire, le processus de cicatrisation et la néoplasie(56).

Afin d'avoir un fonctionnement hémostatique normal, il est indispensable que la concentration en fibrinogène soit comprise entre 0,5 et 0,8 g/L. Son dosage fait donc partie du bilan de coagulation de

1^{ère} intention. Le laboratoire procède au dosage du fibrinogène fonctionnel (méthode de Clauss, dérivé du TP ou viscoélastique) ou celui du fibrinogène antigène (méthode immunologique).

A. Fibrinogène physiologique

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique dont le poids moléculaire est de 340 kDa et qui mesure 45 nm(56). Il est synthétisé et sécrété majoritairement dans le plasma par les cellules du parenchyme hépatique. Par ailleurs, le fibrinogène est aussi synthétisé par les mégacaryocytes et en conséquence, on le retrouve alors accumulé dans les granules α des plaquettes.

Sa demi-vie est comprise entre 72 et 120 heures(57) et son taux plasmatique est de l'ordre de 2 à 4 g/L. Ce dernier peut varier selon l'état pathologique ou physiologique car en cas d'inflammation ou de grossesse ou encore de stress, sa concentration augmente. En revanche, une diminution de la concentration en fibrinogène s'observe lors d'une coagulation intravasculaire disséminée ou une fibrinogénolyse.

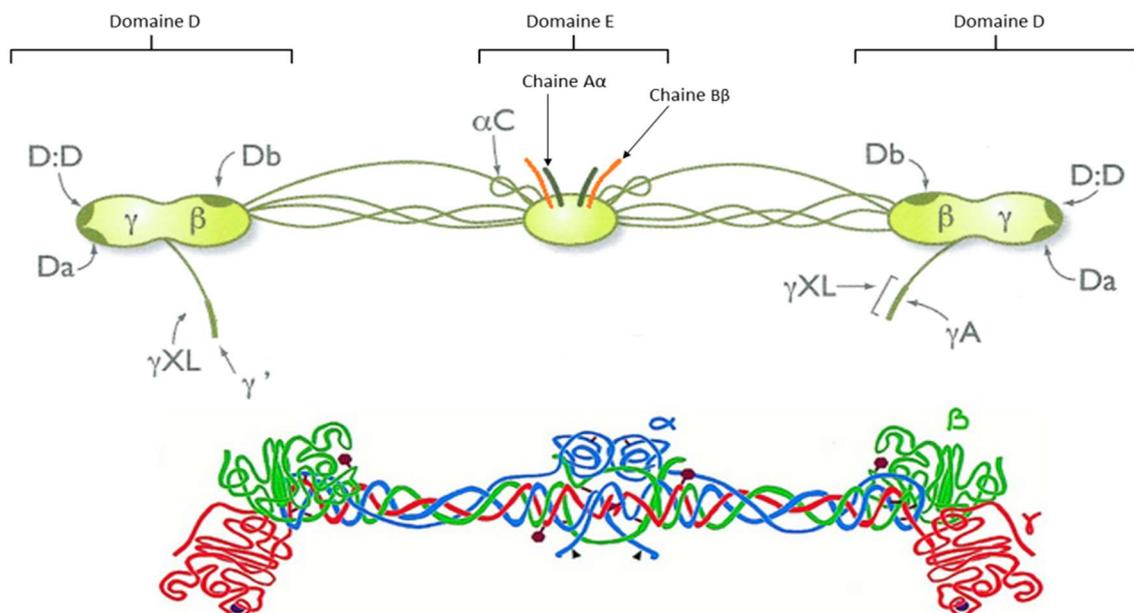
La molécule de fibrinogène est constituée de 3 paires de chaînes polypeptidiques (hexamère), reliées par des ponts disulfures intra- et interchaines.

Les chaînes polypeptidiques sont dénommées :

- A α contenant 610 acides aminés
- B β avec 461 acides aminés
- γ existant sous 2 formes dont la dominante γ A contient 411 acides aminés.

Le fibrinogène est composé de 2 domaines D (sites de polymérisation) qui contiennent les extrémités C-terminales (figure 15). Chaque domaine D est connecté latéralement à un domaine central nommé E (site de clivage de la thrombine) et qui comporte toutes les extrémités N-terminales. Ces chaînes sont réunies grâce à 5 ponts disulfures en miroir, coté intérieur du domaine E.

Figure 15. Représentation schématique d'une molécule de fibrinogène et sa structure tertiaire(58)



Lorsque la chaîne $A\alpha$ subit une coupure protéolytique par la thrombine, au niveau de l'extrémité N-terminale alors il en découle la libération d'un fibrinopeptide A (FPA). On amorce ainsi l'élaboration du réseau de fibrine (fibrinoformation). En effet, le départ du FPA fournit le 1^{er} site de polymérisation E_A qui est localisé sur le domaine E, permettant ainsi le phénomène de polymérisation de la fibrine.

Un 2^{ème} clivage protéolytique par la thrombine intervient sur la chaîne $B\beta$ et ceci libère le fibrinopeptide B (FPB) fournissant alors un site de polymérisation E_B . Le départ des FPA et FPB aboutit à la formation de monomères de fibrine qui composeront le caillot de fibrine, après leurs polymérisations. Ainsi, le site de polymérisation E_A d'une chaîne $A\alpha$ s'associe à son site complémentaire qui est situé sur une position spécifique du domaine D (D_a) d'une seconde chaîne $A\alpha$. Le but étant de créer un réseau/polymère de fibres de fibrine par un alignement des molécules.

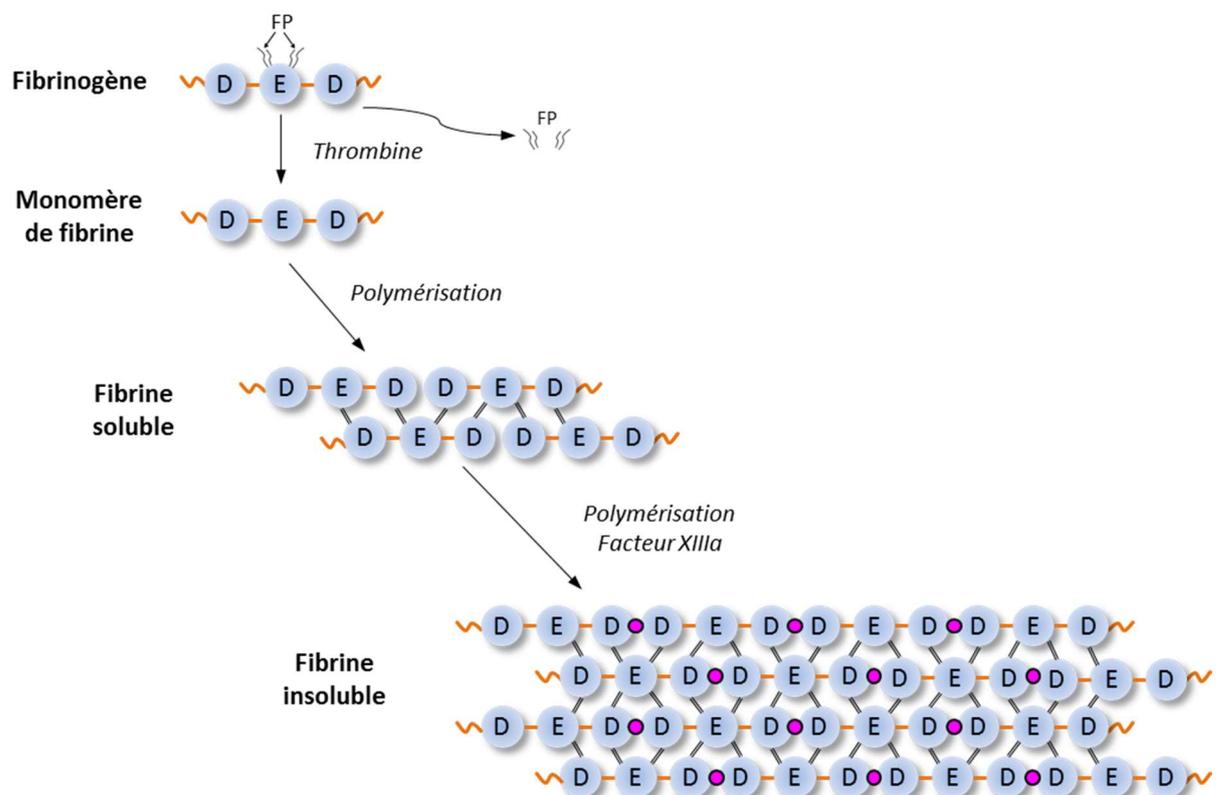
De la même manière pour la chaîne $B\beta$, un site de polymérisation E_B se combine avec son homologue, qui est localisé sur le domaine D (D_b) d'une autre chaîne $B\beta$. Ce processus participe à l'association latérale des fibres de fibrine.

On constate que le FPA est libéré en premier car le FPB se détache plus lentement et de ce fait, la solidité du caillot est plus forte avec des polymères de fibrine issus des chaînes $A\alpha$.

Du fibrinogène, on obtient un réseau de fibrine qui est ensuite consolidé par le facteur XIII activé pour devenir insoluble (figure 16).

Sur le domaine D de la chaîne γ , il y a 2 sites impliqués dans l'auto-association des fibres de fibrine(56).

Figure 16. Les étapes de la fibrinoformation



B. Pathologies liées au fibrinogène

Des pathologies graves peuvent se développer à l'occasion d'anomalies en fibrinogène, qu'elles soient quantitatives ou qualitatives. En effet, il existe des déficits acquis et congénitaux. Parmi ces derniers, il y a 3 types : afibrinogénémie, hypofibrinogénémie et la dysfibrinogénémie. Ces anomalies congénitales touchent autant les femmes que les hommes. Afin de les diagnostiquer, on réalise un dosage du fibrinogène antigénique (dosage immunologie).

❖ Afibrinogénémie

Une afibrinogénémie se caractérise par une absence totale de fibrinogène due à un déficit dans sa synthèse (taux de fibrinogène indétectable inférieur à 0,1 g/L(59)). Cette maladie est le déficit le plus sévère car il provoque des saignements extrêmement graves mais elle est aussi la plus rare avec un cas pour 1 000 000(60). En général, elle se déclare très tôt dans l'enfance.

❖ Hypofibrinogénémie

L'hypofibrinogénémie est définie par un déficit quantitatif en fibrinogène qui est asymptomatique dans la majorité des cas. Elle apparaît pour une fibrinogénémie inférieure aux valeurs normales c'est-à-dire comprise entre 0,5 g/L et la limite inférieure du laboratoire(61). Cliniquement, on peut observer des saignements post-traumatiques ou post-chirurgicaux.

❖ Dysfibrinogénémie

La dysfibrinogénémie est une anomalie qualitative du fibrinogène car son taux est normal mais sa structure est anormale, ce qui altère ses propriétés. Les patients atteints de dysfibrinogénémie sont asymptomatiques pour 53% d'entre eux(61) et très souvent, le diagnostic est posé de façon fortuite. On peut avoir entre autre, des saignements hémorragiques ou des thromboses.

C. Activités et rôles

a. Rôle dans l'hémostase primaire

Le fibrinogène plasmatique contribue à la formation des ponts interplaquettaires, permettant ainsi l'agrégation des plaquettes et donc la formation du thrombus blanc.

En effet, le fibrinogène en tant que ligand se fixe sur son récepteur membranaire spécifique (GP IIb/IIIa alias l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$), situé à la surface des plaquettes. Cette association assure l'adhérence mais elle est aussi complétée par l'activation des plaquettes et leur étalement.

La sécrétion du fibrinogène par les granules α des plaquettes intervient aussi dans l'agrégation plaquettaire.

b. Substrat final de la coagulation

Le fibrinogène est le principal substrat de la thrombine lors du processus de coagulation. Suite à son hydrolyse par la thrombine, le fibrinogène évolue en fibrine qui est une molécule insoluble. Dans les faits, la thrombine clive le fibrinogène aux extrémités N terminales des chaînes :

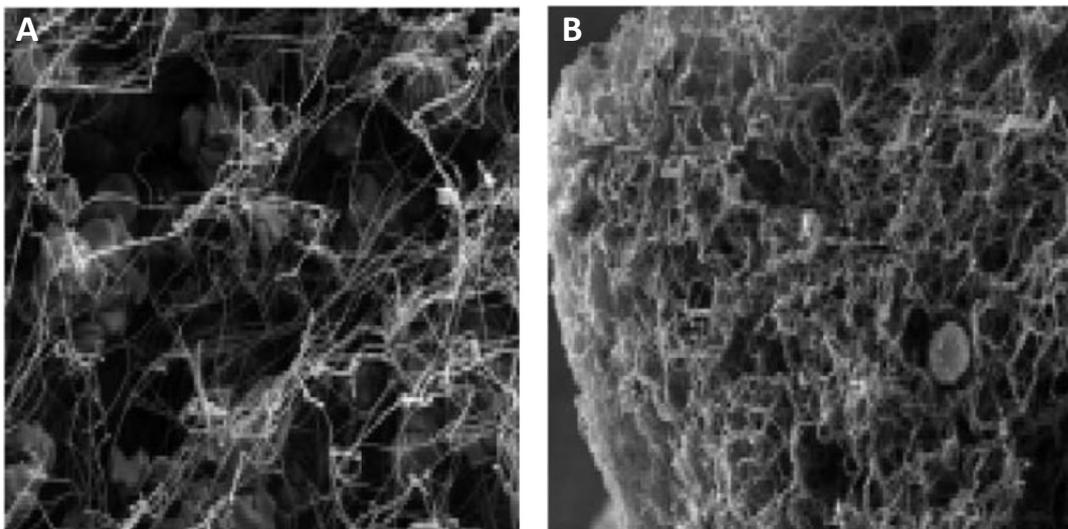
- $A\alpha$, au niveau de la séquence d'acides aminés [Arginine 16 – Glycine 17]
- $B\beta$, au niveau de la séquence [Arginine 14 – Glycine 15](61).

Ceci permet d'obtenir le découpage de la molécule en 3 parties :

- fibrinopeptide A
- fibrinopeptide B
- monomère de fibrine.

Avec le départ des 2 fibrinopeptides A et B, on obtient un monomère de fibrine dont les extrémités libérées servent de sites de liaison. Ce monomère de fibrine a la capacité de se polymériser avec d'autres molécules de fibrine. Le but est de créer un réseau de fibrine qui sera dans un premier temps, soluble. Puis, ce dernier est stabilisé par le facteur XIII activé qui forme des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine. Ceci a pour effet de rendre le réseau de fibrine insoluble et donc de générer un thrombus rouge définitif (résistant à la fibrinolyse).

Figure 16. Caillot après hémodilution à 65% (A) et après l'administration de concentré de fibrinogène (B) sur un modèle porcine(62).



(Grossissement x2000)

c. Fibrinolyse

Au cours de la fibrinolyse, le fibrinogène et la fibrine sont clivés par la plasmine en vue d'obtenir des produits de dégradation de la fibrine, de tailles variables. Les fragments issus du fibrinogène ont des propriétés anticoagulantes. Ces derniers inhibent la thrombine et donc inhibent la polymérisation de la fibrine(63).

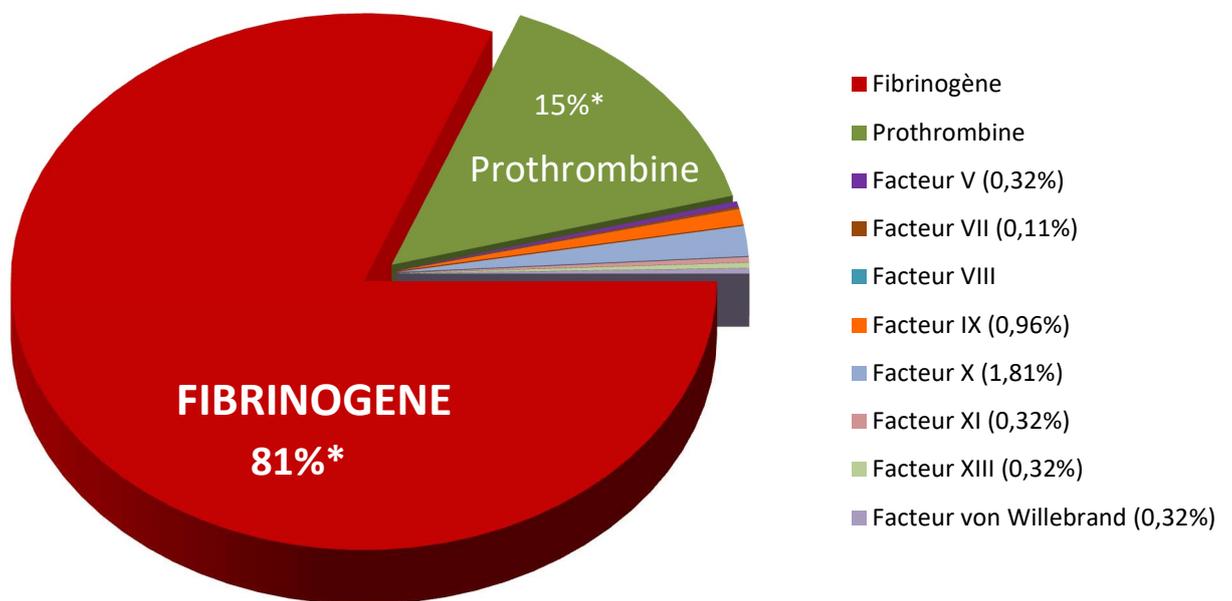
d. L'hypofibrinogénémie : LA complication de la coagulopathie

Le fibrinogène est le facteur de coagulation qui a la concentration plasmatique la plus élevée puisqu'elle est 1000 fois supérieure à celle des autres facteurs (figure 17)(62).

Cependant, il est l'un des facteurs les plus vulnérables chez le traumatisé sévère car les concentrations des facteurs de coagulation ne diminuent pas de façon uniforme. De tous les facteurs de coagulation y compris les plaquettes, le fibrinogène est le 1^{er} facteur de coagulation à atteindre un taux critique, lors d'hémorragies sévères.

Et cette hypofibrinogénémie, qui caractérise la 1^{ère} étape du choc hémorragique, révèle que la diminution de fibrinogène est au cœur de la coagulopathie(64).

Figure 17. Répartition des facteurs de coagulation selon leur concentration plasmatique (en μM)(57)
**pourcentages arrondis*



D. Fibrinogène et correction de la coagulopathie

Un taux de fibrinogène de 1 g/L a été observé quand il y a une perte d'environ 150% du volume sanguin corporel(57). C'est pourquoi, un apport en fibrinogène est nécessaire lors de traumatisme sévère. Les instances européennes recommandent donc de maintenir le taux de fibrinogène entre 1,5 et 2 g/L, chez un traumatisé sévère.

D'après certaines études, l'administration de fibrinogène réduit le saignement et la transfusion sanguine (CGR et CP) et ce, sans majoration des complications thromboemboliques(65,66).

Section IV . DOSAGE DU FIBRINOGENE FONCTIONNEL : CLASSIQUE ET RAPIDE

Dans le cadre d'une hémorragie sévère, des analyses de sang sont réalisées (glycémie, gaz du sang etc.) et en particulier, le bilan de l'hémostase. Celui-ci est effectué au laboratoire central de l'hôpital, suivant un protocole standard. Cependant, des problèmes se posent tels que l'éloignement du laboratoire des services d'urgence, les opérations liées à l'examen (conditionnement/étiquetage, transport, manipulation technique dont l'indispensable centrifugation) ainsi que la transmission des résultats. Ces derniers sont donc autant de difficultés que de temps perdu, et sont à l'origine de délais conséquents. Or, une hémorragie sévère doit être prise en charge le plus précocement possible (transfusion de CGR ou injection de fibrinogène) entraînant donc des résultats d'examens non représentatifs de l'état actuel du patient.

Partant de ce constat, l'acquisition d'un outil de diagnostic délocalisé permettant d'évaluer l'hémostase et d'obtenir les résultats rapidement est un élément crucial pour administrer le traitement au bon moment et au bon dosage. Des dispositifs de monitoring hospitaliers existent pour diagnostiquer une coagulopathie, au lit du patient notamment pour le dosage du fibrinogène et ainsi administrer le traitement avec justesse

A. Méthode standard du dosage de fibrinogène : Méthode de Clauss

A l'hôpital, on dose le fibrinogène plasmatique ou fibrinogène fonctionnel par la méthode de Clauss, la méthode de référence. Elle est réalisée par une technique chronométrique qui mesure indirectement le taux de fibrinogène. Son principe repose sur le temps de thrombine(67) (*Temps de coagulation du plasma sanguin en présence de thrombine*). En présence d'un excès de thrombine, de concentration faible de fibrinogène et d'un échantillon contenant du plasma préalablement dilué (minimise les effets de certaines substances inhibitrices comme l'héparine), on obtient le temps de formation du caillot. Ce dernier est inversement proportionnel à la quantité de fibrinogène fonctionnel(68). La valeur obtenue est convertie en g/L via une courbe d'étalonnage dont le calibrage a été effectué avec des taux de fibrinogène connus et issus de plasmas témoins.

Les résultats de ce test sont généralement disponibles plus de 60 minutes après le prélèvement(69). L'inconvénient de cette méthode est qu'elle ne reflète pas complètement l'ensemble de l'hémostase. De plus, il est nécessaire de recalculer le taux de fibrinogène pour tenir compte de l'hématocrite, en utilisant la formule de correction du fibrinogène.

Le dosage du fibrinogène est inscrit dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). Il est enregistré dans le sous-chapitre « hémostase et coagulation », sous le code 0174 et il est pris en charge par l'Assurance Maladie.

B. Le taux de fibrinogène dérivé du taux de prothrombine

Des appareils à détection optique du caillot peuvent évaluer le taux de fibrinogène via le taux de prothrombine. En effet, la détermination de ce taux se base sur la cinétique de formation du caillot à la phase terminale du taux de prothrombine (ou TQ)(70). De cet examen, on obtient la pente de la diffusion ou de la transmission de la lumière qui est proportionnelle à la concentration initiale de fibrinogène(71).

Cependant, cette technique a des inconvénients. Elle fournit des résultats plus élevés par rapport à la méthode de Clauss notamment quand le taux de fibrinogène est très faible (< 1,5g/L) ou très élevé (> 5g/L)(72). Cette méthode n'est pas recommandée : en cas de dysfibrinogénémie(70) ou si le patient est sous AOD(38).

C. Monitoring délocalisé de la coagulopathie : techniques viscoélastiques

1. Propriétés viscoélastiques du sang

Les résultats obtenus en mécanique des fluides peuvent s'appliquer au sang et à son écoulement. En rhéologie, le sang est considéré comme une suspension de globules rouges (éléments déformables) dans le plasma. C'est pourquoi, on dit qu'il possède des propriétés viscoélastiques (et thixotropes), qui sont dues aux globules rouges et à ses caractéristiques rhéologiques et physiques.

En plus des facteurs physico-chimiques (phénomènes d'échange, régulation...), il faut tenir compte de l'écoulement du sang et de ses 3 caractéristiques(73):

- nature du sang : suspension avec un condensé de cellules qui ont des propriétés mécaniques complexes (viscoélasticité des membranes et déformation importante). Ces cellules peuvent également interagir entre-elles.
- particularités des vaisseaux (diamètre notamment)
- nature de l'écoulement : pulsatile.

Dans la circulation sanguine, les globules rouges interagissent entre eux grâce aux protéines du plasma, en particulier le fibrinogène. Au repos (condition normale) avec faible vitesse d'écoulement, les globules rouges sont capables de s'agréger sous la forme d'un « empilement d'assiettes ». On parle alors de « rouleaux » de globules rouges, qui sont des réseaux tridimensionnels d'agrégats. Ces rouleaux sont enchevêtrés dans le plasma. Ces derniers confèrent la propriété d'élasticité qui s'associe aux propriétés visqueuses du plasma et de l'hémoglobine(73).

Ainsi, pour un faible taux de cisaillement, on a une faible vitesse d'écoulement provoquant une disposition aléatoire des cellules sanguines. En revanche, si la vitesse d'écoulement augmente, alors le taux de cisaillement augmente aussi. En conséquence, les globules rouges s'orientent dans le sens de

l'écoulement c'est-à-dire parallèle les uns aux autres, d'où un écoulement facilité et une diminution de la viscosité(74).

L'augmentation de la viscosité du sang est due principalement à la formation accrue de rouleaux de globules rouges lorsqu'on a un faible taux de cisaillement. On a alors l'association des caractéristiques élastiques (globules rouges) et visqueuses (plasma).

2. Méthodes viscoélastiques

Le recours aux méthodes viscoélastiques a lieu en dehors du laboratoire central de l'hôpital et plus particulièrement, au bloc opératoire, en réanimation ou aux urgences. On parle alors de monitoring au lit du patient ou encore de biologie délocalisée, ici hémostase délocalisée. On les classe dans le groupe des Tests de Diagnostic Rapide (TDR).

Ces techniques sont basées sur la modification des propriétés viscoélastiques d'un échantillon de sang total (75). Actuellement, deux entreprises se disputent le marché français. Ces techniques fournissent des informations sur la dynamique de la formation du caillot, sa stabilisation et sa dissolution mais l'analyse de la production de thrombine est médiocre. Néanmoins, elles peuvent aussi renseigner sur les facteurs de coagulation, la fibrinolyse et la fonction plaquettaire. En résumé, on a une vision globale de l'hémostase secondaire.

Avec les technologies ROTEM® et TEG®, on obtient les paramètres suivants :

- temps de la coagulation
- angle de la courbe
- amplitude du caillot
- indice de la fibrinolyse.

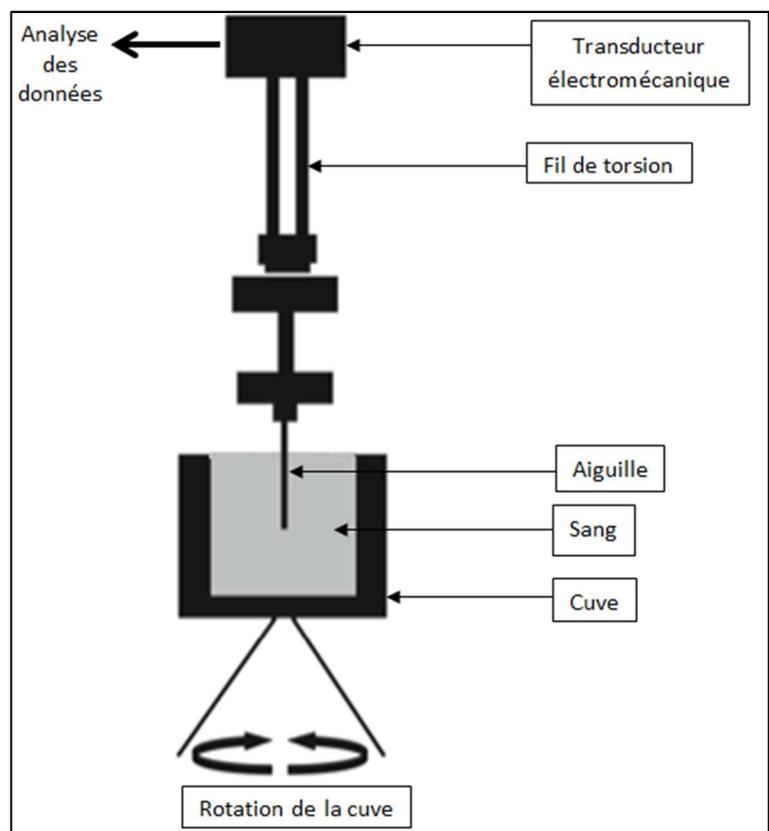
Les intérêts de ces techniques sont multiples. Tout d'abord, elles sont réalisées sur sang total (y compris plaquettes et globules rouges) contrairement à la méthode standard qui exploite uniquement du plasma. Ceci permet donc d'obtenir une représentation de l'hémostase in vivo plus réaliste. L'obtention rapide des résultats est leur principal avantage car le processus est effectué en moins de 20 minutes(66).

Ces TDR sont employés couramment aux Etats-Unis et en Europe car les « Point of Care Testing » (POCT), terme anglais, sont des technologies qui y sont très développées. En pratique, les TEG® sont très présents aux Etats-Unis tandis que le ROTEM® est le plus utilisé en Europe et au Canada(76). Par exemple, un algorithme a été élaboré en y incorporant l'utilisation du ROTEM afin de gérer une coagulopathie (Annexe V).

a. La thromboélastographie : TEG®

Dans la thromboélastographie (TEG®), on met l'échantillon de sang dans une cuve, dans laquelle est plongée une tige (composée d'une aiguille suspendue grâce à un fil de torsion) (Figure 15). Cette tige est connectée à un transducteur électro-mécanique. Puis, la cuve contenant l'échantillon se met à osciller selon un certain angle et la formation du caillot s'opère au contact de l'aiguille et de la cuve. Le mouvement est envoyé dans la tige qui le convertit en un signal électrique pour finalement, se transformer en graphique qui est fonction du temps (figure 18). La fermeté du caillot est directement corrélée à l'importance du mouvement : plus la transmission du mouvement est grande et plus le caillot sanguin formé est ferme(75).

Figure 18. Le TEG 5000®(77) et le fonctionnement du thromboélastogramme



L'entreprise Haemonetics commercialise 2 analyseurs de l'hémostase : le TEG 5000® et le dernier-né, le TEG 6s® associé au logiciel TEG Manager. Le TEG 6s® analyse les propriétés viscoélastiques comme le TEG 5000®, à quelques différences près.

En effet, l'analyseur TEG 6s® a l'avantage d'être un système de cartouche unique « tout en un » innovant contenant les réactifs. De ce fait, il permet de réaliser 4 dosages simultanément, sur un même échantillon (contre 2 canaux de mesure pour le TEG 5000®). La cartouche du TEG 6s® contient 20 µL d'échantillon contre 360 µL. Son intérêt majeur est de recueillir une représentation clinique détaillée de l'hémostase en 10 minutes grâce au logiciel. La technique de mesure diffère aussi car elle emploie

la méthode par résonance. Cette dernière consiste à exposer l'échantillon à des fréquences de vibration fixes. Puis, un détecteur mesure les variations de mouvements, grâce à un faisceau lumineux. Les variations sont identifiées et converties en paramètres.

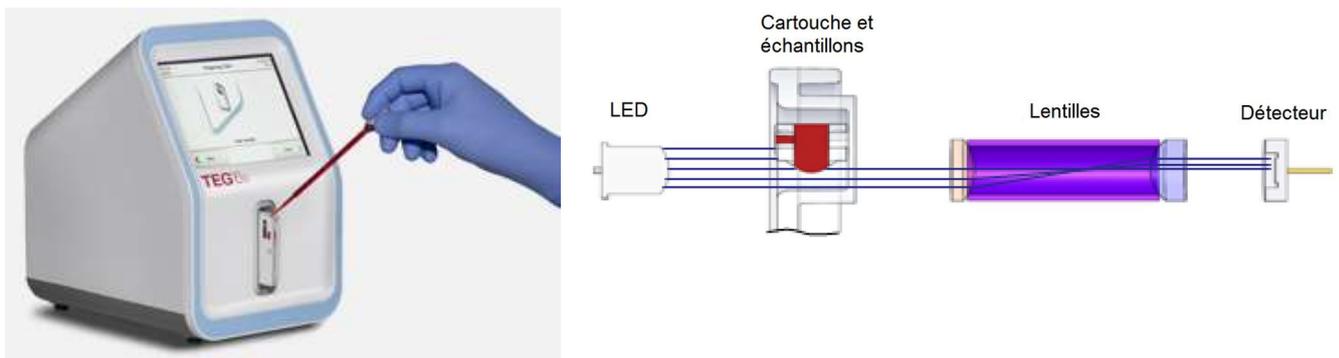
Le TEG 6s® dispose d'échantillons de contrôle ainsi que de 3 tests pour analyser l'hémostase qui sont(78) :

- *TEG Kaolin* : analyse de la voie intrinsèque
- *TEG Kaolin à l'héparinase* : test contenant de l'héparinase. Il est à associer aux résultats du TEG Kaolin pour mesurer la présence d'héparine.
- *rapidTEG* : exploration des voies intrinsèques et extrinsèques, de manière à accélérer l'évaluation des propriétés hémostatiques du patient. Les réactifs employés sont le kaolin et le facteur tissulaire.
- *TEG fibrinogène fonctionnel*.

Le test *TEG fibrinogène fonctionnel* est composé d'un inhibiteur plaquettaire (*Abciximab*). Ce dernier évalue la contribution de la fibrine dans la résistance du caillot. Il analyse donc exclusivement l'action du fibrinogène. Ce test permet également de faire la distinction entre une thrombopénie et une hémodilution(79), ce que le *TEG Kaolin* seul ne peut pas faire.

En utilisant un seul activateur (kaolin), le TEG® transmet des renseignements moins précis et moins directs sur l'hémostase. Il est donc parfois difficile de distinguer les phénomènes mis en jeu dans les troubles de la coagulation.

Figure 19. TEG 6S® (78) et son procédé



b. La thromboélastométrie rotative : ROTEM®

La thromboélastométrie rotative (ROTEM®) est capable de tester différents profils possédant diverses anomalies de la coagulation :

- thrombopénie
- déficit sur la voie extrinsèque
- déficit en fibrinogène
- hyperfibrinolyse
- fonction plaquettaire
- héparinisation

Pour diagnostiquer celles-ci, le ROTEM® détermine le début et la fin de l'élaboration du caillot sanguin. De la même manière, sa fermeté est aussi explorée en continu à partir de sa formation jusqu'à sa lyse.

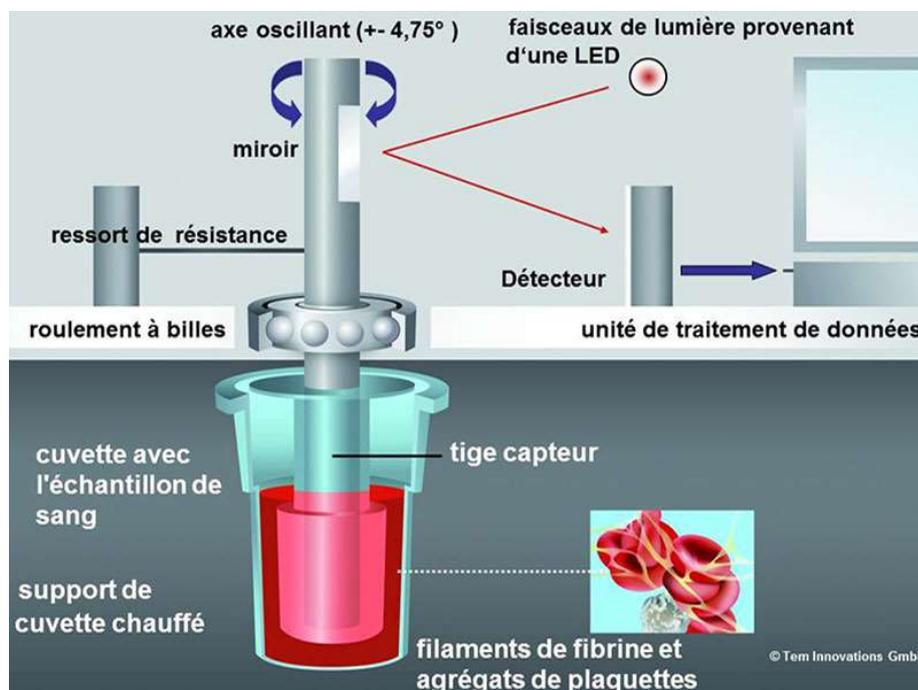
❖ Le principe de fonctionnement de la thromboélastométrie rotative

Un échantillon de sang total (citraté) est déposé dans une cuvette fixe. Celle-ci est placée sur un support qui est chauffé à 37°C. Une goupille cylindrique plonge dans la cuve, selon un axe de rotation avec un angle de 4,75° (figure 20). Cette goupille s'active donc avec un mouvement de rotation permanent, allant de droite à gauche.

Dès que le caillot se forme, la rotation de la goupille se trouve perturbée car l'augmentation de la fermeté du caillot engendre une réduction de la rotation de plus en plus importante. Cette perturbation compose la base du signal(32). L'ensemble des perturbations (mouvements) est détecté par un système optique, puis traité et analysé par ordinateur. La transmission des données récoltées est matérialisée sous la forme d'un graphique que l'on appelle TEMogramme, avec des amplitudes et des paramètres numériques. L'examen étant chronométré, on obtient une représentation de la formation (et lyse) du caillot en temps réel.

Le ROTEM® est un système automatisé et il ne nécessite pas d'opérateur exclusivement dédié aux analyses car ce sont des pipettes électroniques automatisées qui prélèvent le sang et les réactifs. Par conséquent, les mesures sont standardisées et le processus simplifié.

Figure 20. Fonctionnement du thromboélastomètre(80)



La spécificité du ROTEM® est de proposer plusieurs types de réactifs à usage unique : cartouches avec des combinaisons de tests, réactifs à utilisation ciblée et des échantillons de contrôle.

Parmi ces réactifs, il y en a 5 qui explorent les troubles de la coagulation :

- ex-Tem[®]S
- in-Tem[®]S
- fib-Tem[®]S
- ap-Tem[®]S
- hep-Tem[®]S

L'examen ex-Tem[®]S est constitué de facteur tissulaire recombinant et de calcium(81). Il analyse la voie extrinsèque de la coagulation et correspond au « TP Like », dans les analyses classiques(82). Il est comparable au test *Rapid TEG* pour le TEG[®]

Le test in-Tem[®]S est composé d'un activateur de la coagulation (thromboplastine), d'un activateur de la phase de contact (acide ellagique) et de calcium. Il analyse la voie intrinsèque de la coagulation et correspond au « TCA Like »(82), dans les analyses classiques.

L'examen fib-Tem[®]S est conçu avec du facteur tissulaire recombinant, du calcium ainsi que de la cytochalasine D. L'objectif de la cytochalasine D est d'inhiber les plaquettes, lors de la formation du caillot. On obtient alors un caillot composé uniquement de fibrine pure, que l'on mesure. Ce caillot est exclusivement dépendant du fibrinogène. Ce test estime donc le taux de fibrinogène et la qualité de la polymérisation de la fibrine(81). Il est équivalent au test *TEG fibrinogène fonctionnel* pour le TEG[®].

L'examen ap-Tem[®]S est constitué de facteur tissulaire recombinant, de calcium et à cela s'ajoute, un inhibiteur de la fibrinolyse (Aprotinine). Ce test permet de confirmer ou d'infirmer une hyperfibrinolyse, en comparant les résultats obtenus avec le test ex-Tem[®]S. Il évalue aussi la correction de la fibrinolyse, lors de l'utilisation d'acide tranexamique.

Le test hep-tem[®]S a la même composition que l'in-Tem[®]S avec en plus, de l'héparinase. Il examine l'hémostase chez les patients héparinisés.

L'avantage du ROTEM[®] est de posséder 4 canaux d'analyses permettant d'explorer 4 échantillons sanguins simultanément.

Deux types de ROTEM[®] sont sur le marché : le delta et le dernier modèle, le ROTEM[®] Sigma. Ce dernier a l'avantage d'être complètement automatisé (ni pipetage, ni préparation des tests) et évite ainsi tout contact avec le sang (le tube avec l'échantillon de sang est inséré dans la cartouche).

L'intervention humaine est réduite au minimum car l'échantillon sanguin est inséré dans une cartouche (pas de contact avec le sang). Il fournit des résultats fiables en 5 à 10 minutes(81).

Les avantages de la thromboélastométrie rotative sont sa sensibilité moindre par rapport aux chocs, la possibilité d'avoir plusieurs réactifs et donc de pouvoir réaliser plusieurs tests pour explorer la voie intrinsèque et extrinsèque.

Figure 21. Thromboélastomètre rotatoire : ROTEM® Delta et Sigma(83)



c. Analyse des résultats

1. Description

Le ROTEM® et le TEG® fournissent un graphique en forme de diapason (figure 22). Ce graphe représente la fermeté du caillot sanguin (en millimètres) en fonction du temps (en minutes). La formation du caillot est tracée en temps réel et en continu, sur l'écran du dispositif médical.

En effet, ils déterminent différents paramètres qui sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 7. Paramètres mesurés par le TEG® et ROTEM®

TEG®	Mesure	ROTEM®
R (<i>Reaction Time</i>)	Temps de coagulation (s)	CT (<i>Clotting Time</i>)
K (<i>Kinetics Time</i>)	Temps de formation du caillot (s)	CFT (<i>Clot Formation Time</i>)
α	Angle alpha (degré)	α
A30 et A60	Amplitude du caillot à un temps défini (5 à 60 minutes après le CT/K)	A5, A10, A15 et A20
MA (<i>maximum amplitude</i>)	Fermeté maximale du caillot (Amplitude Maximale) (mm)	MCF (<i>maximum clot firmness</i>)
LY30	Index de lyse du caillot, 30 minutes après le MCF/MA (%)	LI30

Le **temps de coagulation (CT ou R)** reflète l'activité des facteurs de coagulation. Sur le tracé, cela correspond au temps entre le départ de la mesure ($t=0$) et le début de la coagulation (fermeté du caillot de 2 mm). Réellement, cela englobe l'initiation de la coagulation à la production des premiers filaments de fibrine. Il est mesuré en secondes.

Le **temps de formation du caillot (CFT ou K)** représente la création des polymères de fibrine et leurs interactions avec les plaquettes activées. Sur le graphique, il correspond à l'intervalle de temps entre le début de la création du caillot jusqu'à l'obtention d'une fermeté de 20 mm du caillot. Il est exprimé en secondes(84).

L'**angle α** représente la vitesse de formation du caillot et il résulte en particulier de l'action du fibrinogène et des plaquettes. Sur le graphique, c'est l'angle formé entre la ligne de base et la tangente de la courbe. Il est mesuré en degrés.

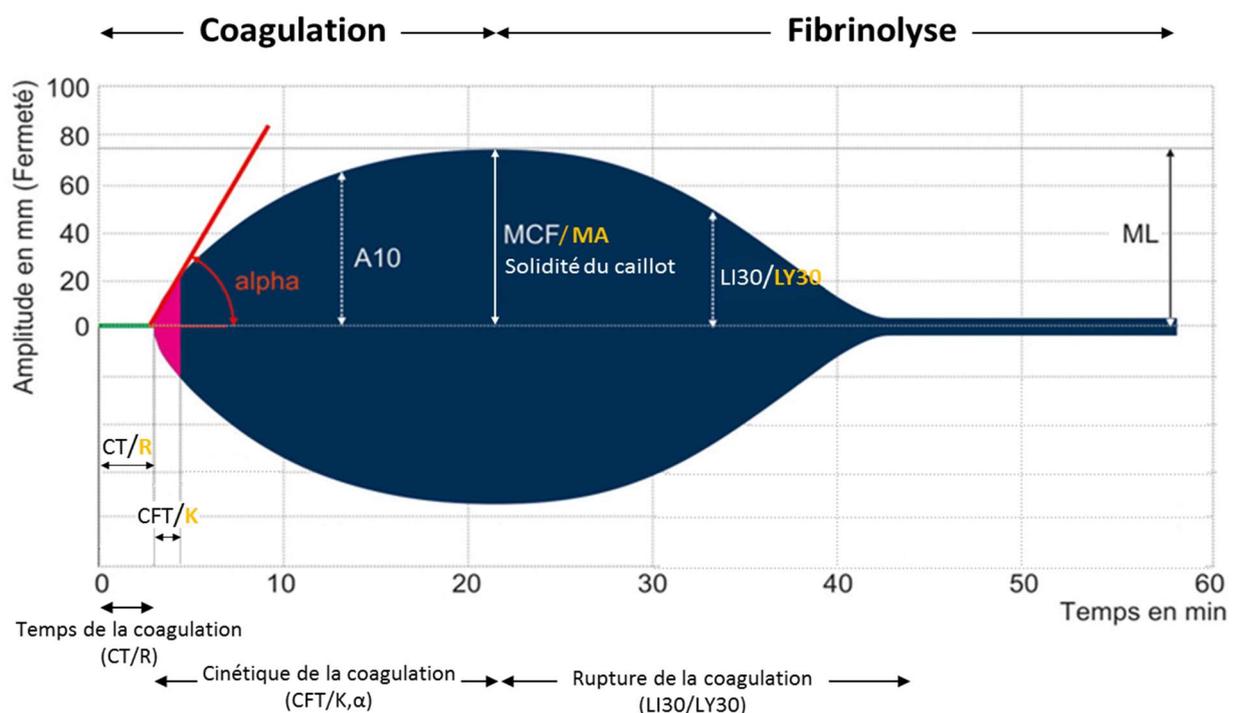
La **fermeté du caillot au temps t (At)** correspond à la fermeté du caillot à l'instant t (pour 5 minutes : A5 et pour 10 minutes : A10). Elle est évaluée en millimètres.

Une amplitude égale à 0 signifie la fluidité initiale de l'échantillon (entrave inexistante dans la rotation). Et une amplitude de 100 mm indique que le caillot formé est définitif avec une solidité maximale (rotation bloquée).

La **fermeté maximale du caillot (MCF ou MA)** illustre les propriétés viscoélastiques du caillot définitif, qui a été stabilisé par le facteur XIII et les plaquettes. Sur le tracé, ce paramètre correspond à l'amplitude maximale (souvent à la 15^{ème} minute) et il est estimé en millimètres.

L'**index de lyse (LI ou LY)** mesure le degré de fibrinolyse, 30 minutes après le début de la coagulation. Il est exprimé en pourcentage de diminution de la fermeté maximale (MCF/MA).

Figure 22. Exemple de TEMogramme. Source Tem Innovations GmbH et d'après Haemonetics



L'analyse et l'interprétation sont réalisées en comparant les résultats obtenus aux valeurs de références normales, qui sont compilées dans le tableau 8.

Tableau 8. Valeurs de référence pour le ROTEM® et le TEG®(76)

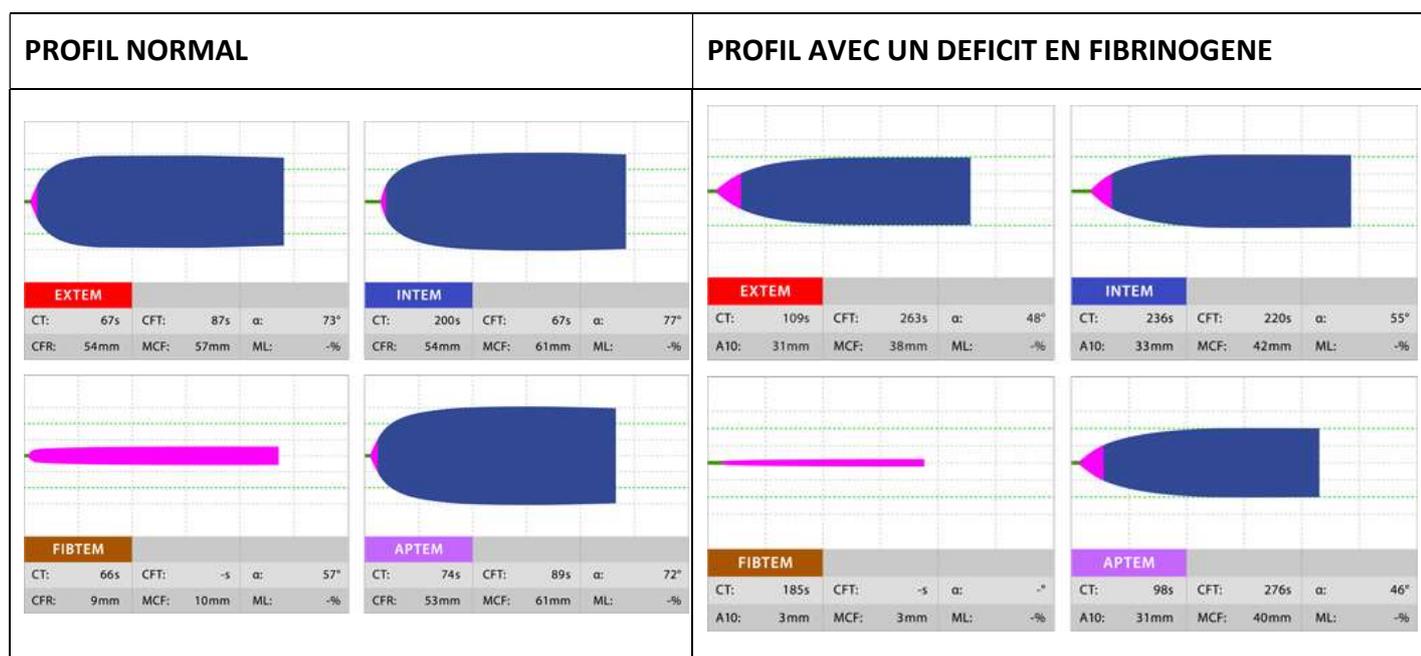
	ROTEM®			TEG®	
	INTEM	EXTEM	FIBTEM		
CT (s)	122 – 208	43 – 82		R (min)	5 – 10
CFT (s)	45 – 110	48 – 127		K (min)	1 – 3
Angle α (°)	70 – 81	65 – 80		Angle α (°)	53 – 72
A10 (mm)	40 – 60	40 – 60			
A20 (mm)	51 – 72	50 – 70			
MCF (mm)	51 – 72	52 – 70	7 - 24	MA (mm)	50 – 70
				LY30 (%)	0 – 8

La formation d'un caillot est dite anormale quand le temps de formation du caillot (CFT) est augmenté et /ou la fermeté du caillot (MCF) est abaissée.

Si la combinaison suivante est présente : allongement du temps de formation du caillot (CFT) et une fermeté du caillot (MCF) normale, alors un trouble de la polymérisation est avéré(42).

Une carence en facteurs de coagulation ou en plaquettes est constatée quand la diminution de la fermeté du caillot est associée à un temps de formation du caillot normal voire prolongé.

d. Exemples de TEMogramme (ROTEM®)(42)



Ce profil a été réalisé probablement chez un patient présentant un traumatisme sévère. Sur l'EXTEM, on observe :

- une diminution de l'angle α
- une augmentation du CT et CFT
- une nette diminution de l'amplitude.

Alors qu'à l'examen du FIBTEM, la courbe est plate et ceci dénote un déficit en fibrinogène.

e. Avantages et limites des techniques

Selon plusieurs études, les techniques utilisant les propriétés viscoélastiques permettent de diagnostiquer les troubles de la coagulation rapidement. Et par voie de conséquence, il y a une réduction de l'utilisation des produits sanguins labiles ainsi que la diminution des saignements. C'est pourquoi, les recommandations européennes suggèrent l'utilisation de ces dispositifs comme des éléments d'aide au diagnostic précoce de la coagulopathie et également, dans la gestion transfusionnelle(1)

Avec ces techniques, les examens sont réalisés avec l'obtention de résultats dans un délai raccourci, par rapport aux examens classiques en laboratoire (inférieur à 25 minutes contre 60 minutes, en moyenne(85)). Ceci aide à diagnostiquer rapidement les troubles de la coagulation. De plus, l'impact des décisions thérapeutiques ainsi que l'administration des traitements sont réellement visibles et ceux-ci contribuent donc aux futures actions pour la prise en charge.

Avantage non négligeable, ces tests sont effectués sur du sang total dans les conditions physiologiques du patient donc en présence probable d'une acidose et d'une hypothermie (facteurs aggravants).

Les réactifs sont à usage unique.

Certaines analyses explorent les facteurs de coagulation et leur contribution (fibrinogène et plaquettes), ce qui n'est pas réalisé dans les examens de routine.

Des similitudes existent entre les paramètres du ROTEM® et les résultats de l'analyse classique comme la fermeté du caillot avec le TP ou le temps de formation du caillot avec le TCA. Néanmoins, l'interprétation des résultats obtenus via ces méthodes doit être mise en parallèle avec les éléments cliniques avant d'établir la stratégie thérapeutique adéquate.

De nombreux inconvénients viennent contrebalancer les bénéfices que peuvent apporter ce type de dispositif.

Aucune étude n'a prouvé une diminution de la mortalité lors de leur utilisation.

Malgré que le TEG® et le ROTEM® utilisent les mêmes propriétés viscoélastiques du sang, leurs résultats ne sont pas comparables car les logiciels d'analyse et les réactifs fournissent des valeurs de référence et des mesures différentes(76). C'est pourquoi, des algorithmes propres à chaque technique doivent être développés.

De faibles corrélations ont été trouvées entre le temps de coagulation (CT) et les mesures en laboratoire concernant le ROTEM® ou entre le temps de coagulation (R) et le TP, pour le TEG®(79). Cependant, les outils utilisant ces 2 techniques et leurs consommables ne sont pas intégrés dans le système de la tarification à l'activité (T2A) et ils sont donc à la charge des hôpitaux (coût élevé). En effet, seul le coût des analyses est inclus dans le prix de remboursement des journées d'hospitalisation. De plus, même si les manipulations sont simples, il n'en reste pas moins que l'analyse des résultats est difficile. Il est donc nécessaire que les utilisateurs soient formés correctement à leur utilisation (processus standardisés) et qu'ils prennent en compte les faiblesses possibles en termes de technique et d'interprétation.

L'installation de dispositifs médicaux, de même que leur utilisation, en dehors des laboratoires de biologie sont régies par des contraintes réglementaires (Norme NF EN ISO 22870). L'entretien et l'étalonnage exigent aussi une grande rigueur, ce qui est un obstacle supplémentaire pour l'équipe médicale. C'est pourquoi, certains hôpitaux ont déplacé l'appareil dans d'autres services tels que le service hémostase(79).

DEUXIEME PARTIE

PRISE EN CHARGE PRECOCE D'UNE COAGULOPATHIE PAR LA BIOLOGIE MEDICALE DELOCALISEE

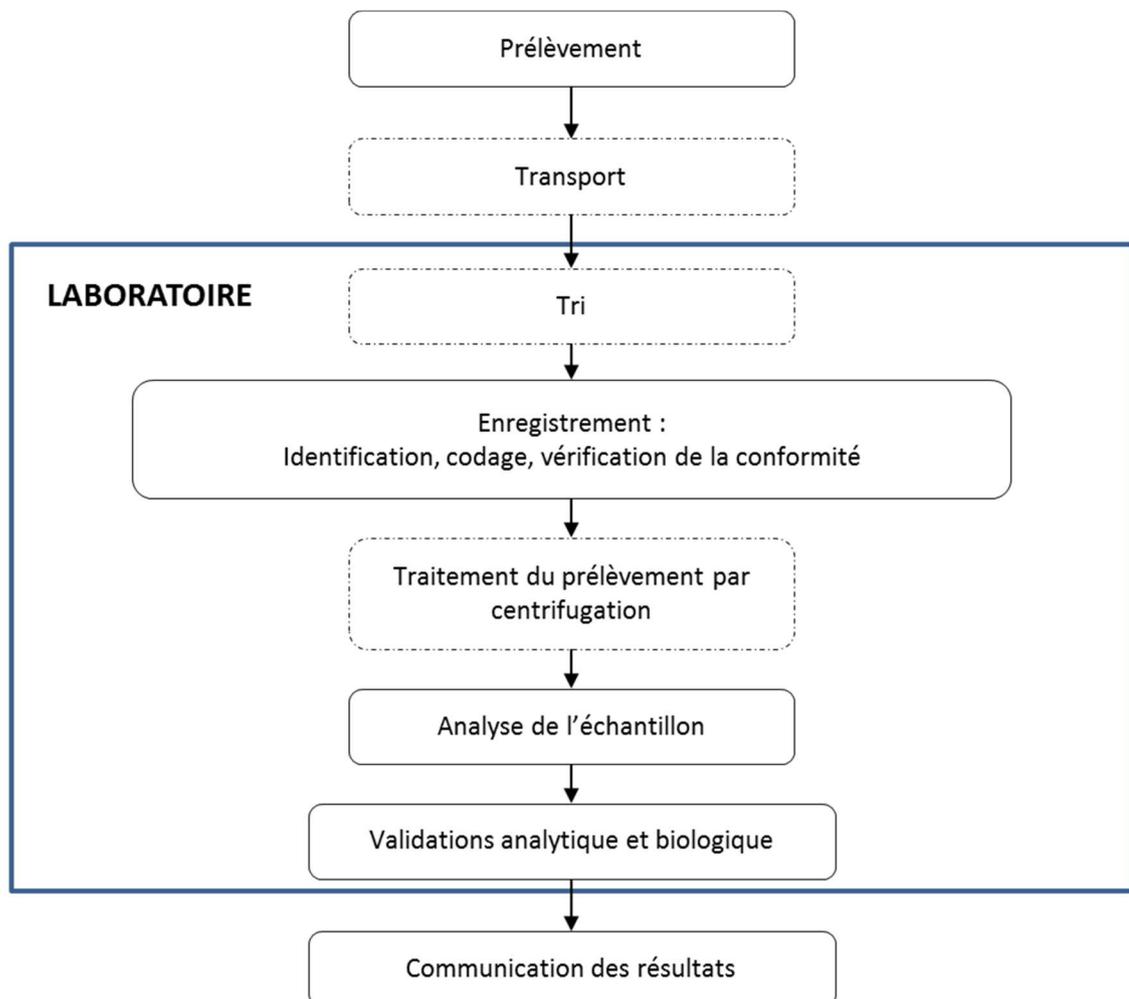
Section I . BIOLOGIE MEDICALE DELOCALISEE

A. Biologie à proximité du patient

La Société Française de Biologie Clinique (SFBC) définit la biologie délocalisée comme « l'ensemble des analyses réalisées par des médecins non biologistes ou du personnel non médical en dehors de locaux dédiés spécifiquement à la biologie médicale dans un établissement de soins ».

Cette définition met en avant la réalisation d'analyses telle que définies dans le Code de la Santé Publique (CSP), à l'article L.6211-1 : « un acte médical qui concourt à la prévention, au dépistage, au diagnostic ou à l'évaluation du risque de survenue d'états pathologiques, à la décision et à la prise en charge thérapeutiques, à la détermination ou au suivi de l'état physiologique ou physiopathologique de l'être humain ».

Figure 23. Circuit d'un examen de biologie délocalisée réalisé par un laboratoire hospitalier(86)



----- : Etapes éliminées pour les examens de biologie délocalisée

La biologie délocalisée permet d'effectuer des analyses directement au lit du patient, en supprimant plusieurs étapes et ainsi, de donner lieu à un certain gain de temps.

B. Accréditation

La biologie délocalisée est rattachée obligatoirement à un Laboratoire de Biologie Médicale (LBM), qui doit avoir une accréditation afin de pouvoir réaliser les examens hospitaliers quotidiens. En effet, suite à la réforme de la biologie médicale, l'accréditation est nécessaire selon l'article L. 6221-1 du CSP de façon à garantir la qualité et la sécurité des examens. Pour l'obtenir, les laboratoires doivent donc répondre à un certain nombre de critères, issus de la norme NF EN ISO 15189, qui concernent la qualité des analyses et leurs fiabilités. Celle-ci est octroyée par le Comité Français d'Accréditation (Cofrac) et repose sur les 3 phases : pré-analytique, analytique et post-analytique. Pour réaliser des tests dans le cadre de la biologie délocalisée, une accréditation supplémentaire et plus spécifique doit être obtenue : la NF ISO 22870(87). Celle-ci concerne les Examens de Biologie Médicale Délocalisée (EBMD) qui sont réalisés dans un hôpital ou une clinique et par un organisme de santé prodiguant des soins ambulatoires(88). La norme NF ISO 22870 s'applique sur les mesurages transcutanés, l'analyse de l'air expiré et la surveillance de paramètres physiologiques (in vivo).

C. Encadrement par des professionnels de santé

La volonté d'installer un laboratoire de biologie délocalisée ainsi que son exploitation est une décision collégiale entre les différents acteurs de l'hôpital. Il faut prendre en considération le besoin clinique des EBMD, l'implication financière et la faisabilité technique. En effet, chacun est une partie prenante dans les rouages de l'hôpital permettant ainsi un fonctionnement optimal des services. C'est pourquoi, un comité est créé qui peut être basé, par exemple sur un contrat « clinico-biologique » ; rédigé et signé par les équipes comme à l'hôpital St Antoine.

Le groupe pluridisciplinaire est mis en place avec un responsable et ce groupe a pour but d'encadrer les examens de biologie médicale délocalisée. Le groupe est constitué des représentants du laboratoire de biologie médicale de l'établissement de santé (biologistes et techniciens), de l'administration (service informatique, financier...) et de l'équipe médicale (infirmiers et médecins). Généralement, le responsable du groupe est un biologiste qui a plusieurs rôles. Effectivement, il est le garant du processus qualité des EBMD, il anime les réunions de groupe mais sa fonction centrale est de faire le lien entre l'équipe médicale effectuant les tests et celle du Laboratoire de Biologie Médicale (LBM).

Le groupe pluridisciplinaire est en charge de plusieurs missions :

- évaluer et choisir les dispositifs et systèmes d'EBMD
- installation des dispositifs médicaux délocalisés
- justification de l'utilité des dispositifs de façon délocalisée (locaux disponibles et conformes, formation des opérateurs, garanties des subventions ...)
- choix du DM via un cahier des charges
- suivi et contrôle des dispositifs installés
- réalisation de comptes rendus.

Un système de management de la qualité est mis en place. Les procédures, instructions et les programmes sont documentés et disponibles pour le personnel concerné. Des audits internes de surveillance sont programmés ainsi que l'instauration d'indicateurs de suivi. Ceci afin de surveiller la gestion de la qualité dans les processus impliqués dans la réalisation des EBMD. La participation à des programmes externes peut également être organisée afin d'évaluer la qualité des analyses entre laboratoires.

D. Examens de biologie médicale délocalisée

Les examens réalisés en tant que TDR sont classés dans les examens de biologie délocalisée. Toujours est-il, que les TDR ne se substituent pas aux analyses standards en laboratoire car seuls les examens de biologie médicale peuvent confirmer et/ou valider les résultats médicaux.

L'examen de biologie médicale délocalisée (EBMD) est défini comme un *examen de biologie médicale dont la phase analytique est réalisée à proximité du patient, en dehors des locaux du laboratoire de biologie médicale et par du personnel extérieur au laboratoire, au sein d'un établissement de santé public ou privé*(89). Ces examens sont réglementés par une ordonnance du 13 janvier 2010 (n°2010-49). Cette ordonnance prévoit que tous les EBMD devront être accrédités selon la norme NF EN ISO 22870 par le Cofrac et ce, d'ici le 1^{er} novembre 2020. Cette date correspond à l'accréditation de tous les examens de biologie médicale effectués dans un laboratoire français.

La norme NF EN ISO 22870 provient de la norme internationale ISO 22870:2006, qui a été adoptée par l'Union Européenne pour être ensuite transposée en France. Les EBMD sont donc tenus de respecter les exigences obligatoires liées aux EBM, complétées par celles propres aux EBMD. En matière d'exigences, la finalité de l'EBMD est la 1^{ère} condition à satisfaire(89). Effectivement, la réalisation délocalisée de la phase analytique d'un EBM est envisageable uniquement si la décision médicale a un caractère d'urgence. De plus, les EBMD ne peuvent être pratiqués que dans un établissement de santé ou sur des sites fixés par décret.

L'utilisation des dispositifs délocalisés nécessite du personnel habilité qui est formé préalablement. Cependant, l'arrêté concernant les groupes de professionnels de santé pouvant effectuer ce type d'examen, n'a pas encore été publié. Mais, on peut présumer que les professionnels de santé réalisant les EBM classiques pourront exécuter aussi les EBMD. Leur exécution est donc susceptible d'être faite(89) par des:

- infirmiers
- sages-femmes
- médecins
- pharmaciens.

Et, l'interprétation des résultats est traitée par le médecin sous le contrôle du biologiste qui conserve toujours la responsabilité de leur validation. Cette validation a posteriori par le biologiste fait l'objet d'une dérogation et elle est réservée uniquement aux EBMD(89).

Lors d'un EBMD comme pour une analyse classique, l'identification de l'échantillon est obligatoire dans un but de traçabilité. Les opérateurs habilités à l'utilisation du DM délocalisé doivent enregistrer l'identité du prescripteur, du préleveur et du patient. C'est à cette étape d'enregistrement que la plupart des erreurs sont commises dans les LBM et c'est pourquoi, une vigilance particulière est à appliquer. Ce point est ensuite contrôlé lors d'audits internes.

Il est nécessaire aussi de participer à des programmes de contrôle de qualité interne de façon à contrôler et valider les DM délocalisés (idem pour les EBM). Des contrôles externes de qualité sont également obligatoires.

De la même manière que pour les EBM classiques, les résultats obtenus et validés par le biologiste sont inscrits dans le dossier médical du patient ainsi que l'ensemble des informations liées à la réalisation de l'analyse (identification, traçabilité, méthode utilisée).

L'accréditation obligatoire des EBMD par la norme NF EN ISO 22870 est strictement spécifique à la France car les autres pays pratiquent les EBMD sans accréditation.

Section II . LE DISPOSITIF MEDICAL

Les dispositifs médicaux sont des outils essentiels dans la prise en charge des patients, en ville comme à l'hôpital. En effet, leur développement rapide et massif est lié à la fois aux prouesses technologiques/médicales mais aussi, au vieillissement de la population, permettant ainsi de répondre aux demandes des praticiens pour l'accompagnement des malades.

A. Définition

Au terme de la directive européenne 93/42/CEE, le dispositif médical est défini comme « *tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *de maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens »*

En France, le dispositif médical (DM) est défini par le Code de la Santé Publique comme un « *instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens* » (Art. L.5211-1 du Code de la Santé Publique).

Les objectifs de l'utilisation des DM varient selon les situations, avec 4 possibilités :

- diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- maîtrise de la conception.

La définition des DM est large permettant ainsi d'avoir une grande diversité de produits qui peuvent différer selon :

- leur nature (implantable, in vitro...)
- leur mode et leur but d'utilisation (électrique ou mécanique/manuel – traiter, prévenir)
- l'utilisateur (médecin ou patient)
- l'environnement (hôpital - domicile)
- la durée de vie.

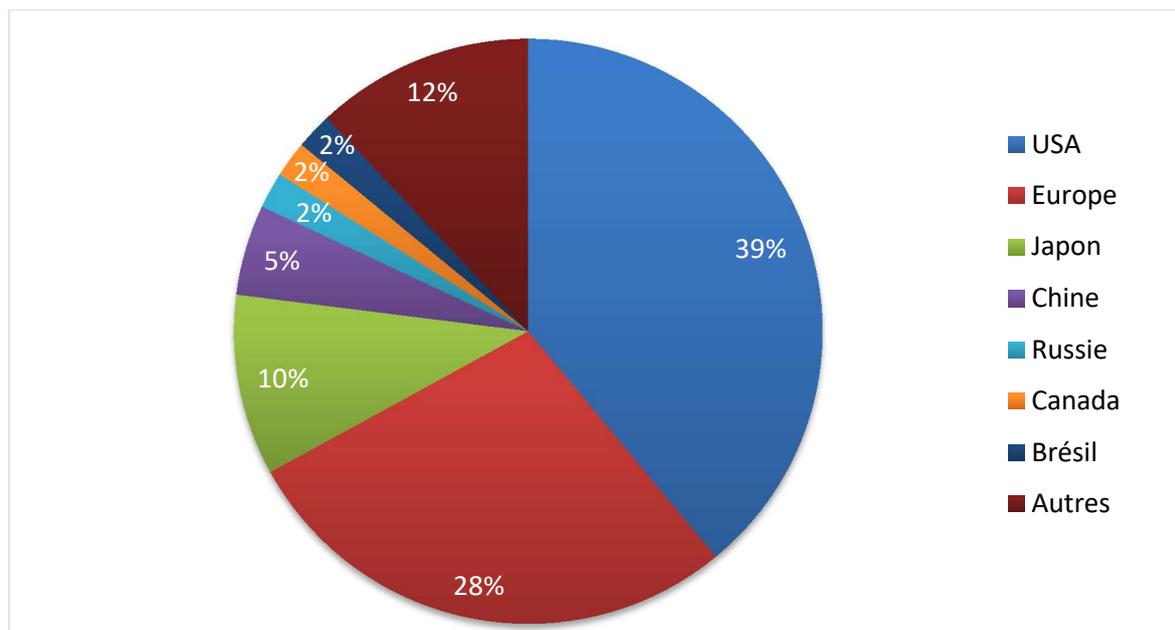
Ainsi, le champ des DM s'étend du matériel simple comme les pansements ou les seringues à la haute technologie, dont l'évolution est permanente notamment, avec l'imagerie médicale ou la robotique médicale.

B. Le marché des dispositifs médicaux

L'estimation du marché des dispositifs médicaux, qu'il soit mondial ou national est complexe pour de nombreuses raisons notamment, celles liées à la grande diversité des références mais aussi du fait, de l'absence de statistiques officielles.

En Europe, le marché des dispositifs médicaux est de l'ordre de 100 milliards d'euros, soit 28% du marché mondial. Il est en seconde position, après le marché américain (39%)(90).

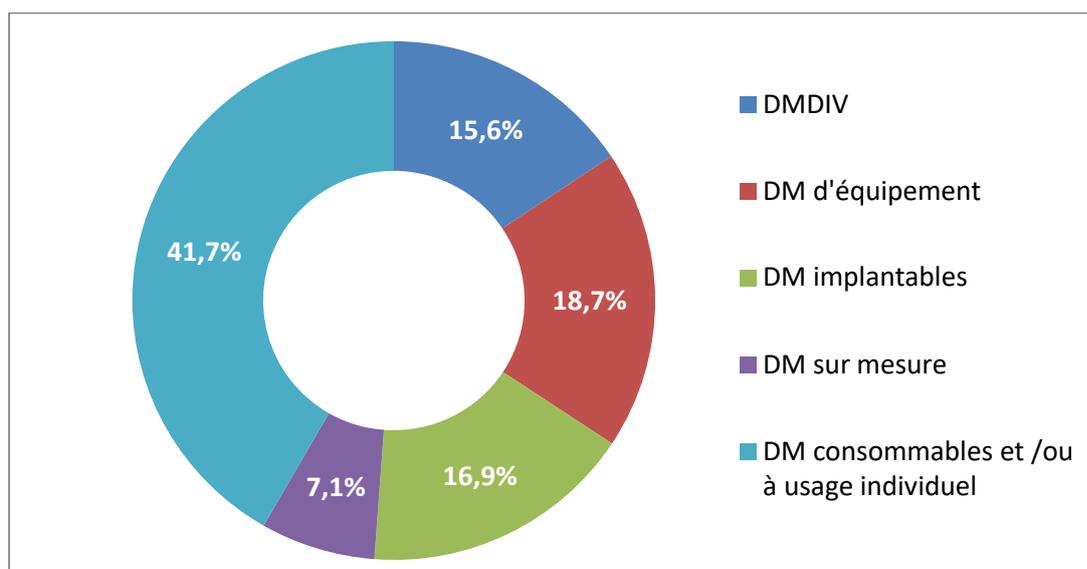
Figure 24 : Marché mondial des dispositifs médicaux en 2012 (90)



En 2011, le marché français des DM était estimé à 19 milliards d'euros(91), en incluant les équipements médicaux, face à un marché pharmaceutique pesant près de 50 milliards d'euros(92). Ce marché est très hétérogène allant des seringues au scanner et ce, pour un nombre compris entre 800 000 et 2 millions de dispositifs médicaux, en France (selon IGAS).

Lorsque le marché des DM en 2012 est segmenté en fonction des différentes catégories, on note que le chiffre d'affaires (CA) est réalisé majoritairement par les DM consommables et/ou à usage individuel.

Figure 25 : Part de marché des différentes catégories de dispositifs médicaux en 2012(93) (Annexe V)



C. Différentes catégories de dispositifs

Le secteur vaste des DM offre une hétérogénéité de produits recouvrant à la fois des domaines thérapeutiques et opérationnels. Il existe différentes classifications possibles selon soit :

- le mode d'action
- la dangerosité
- l'aire thérapeutique d'utilisation.

1. Nomenclature internationale : Global Medical Device Nomenclature

La Global Medical Device Nomenclature (GMDN) est la nomenclature officielle des dispositifs médicaux en Europe(94). Cette nomenclature est reconnue également par les instances Américaines et Japonaises. La GMDN est un répertoire de termes génériques qui regroupe et détermine les dispositifs médicaux selon des caractéristiques ou des usages communs. L'objectif de la GMDN est de favoriser les échanges de données réglementaires entre les autorités compétentes nationales, les organismes notifiés et les fabricants de DM (norme EN ISO 15225). Elle définit une structure à 3 niveaux :

- niveau 1 : Catégorie des dispositifs médicaux

Ce niveau comprend 16 catégories dont la définition est «*suffisamment large pour couvrir des dispositifs disparates présentant des recouvrements de domaines prévus d'utilisation ou de technologie* » (Tableau 9).

Tableau 9 : Nomenclature des dispositifs médicaux(90).

CLASSES de DM	CODE GNMD	CATEGORIES DE DM	EXEMPLES
Dispositifs médicaux à usage individuel	01	Dispositif Médical implantable actif (DMIA)	Pacemakers - neurostimulateur
	03	Dispositif dentaire	Instruments dentaires - brosse
	07	Dispositif Médical implantable non-actif	Stent – prothèse de genou
	08	Matériel ophtalmologique et optique	Lentilles de contact - lunettes
	09	Dispositif réutilisable	Instruments chirurgicaux – stéthoscope
	10	Dispositif à usage unique	Seringue – gants
	11	Aides techniques	Fauteuil roulant – prothèse auditive
Dispositifs médicaux dits d'équipements	02	Dispositif anesthésique et respiratoire	Masque à oxygène - Circuits respiratoires pour stations d'anesthésie
	04	Dispositif médical électromécanique	Scanner – Appareil de radiographie
	05	Matériel hospitalier	Lit d'hôpital
	12	Dispositif de radiation à visée thérapeutique ou diagnostique	Unité de radiothérapie

CLASSES de DM	CODE GNMD	CATEGORIES DE DM	EXEMPLES
DMDIV	06	Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro	Test de grossesse – test génétique
	13	Dispositifs de thérapie complémentaire.	Aiguille d'acupuncture
	14	Dispositif biologique dérivé (Biological-derived devices)	Valve cardiaque biologique
	15	Produits à fonction médicale et d'adaptation (Healthcare facility products and adaptations)	Système de Distribution des Gaz Médicaux
	16	Equipements de laboratoire	

- niveau 2 : Groupe générique de dispositifs médicaux

Ce sont des « *dispositifs ayant des usages prévus identiques ou similaires ou une technologie commune* ». Chaque groupe est caractérisé par une définition et associé à un code unique.

- niveau 3 : Type de dispositif

Le dernier niveau est le plus précis car il lie le dispositif à une marque ou un modèle commercial.

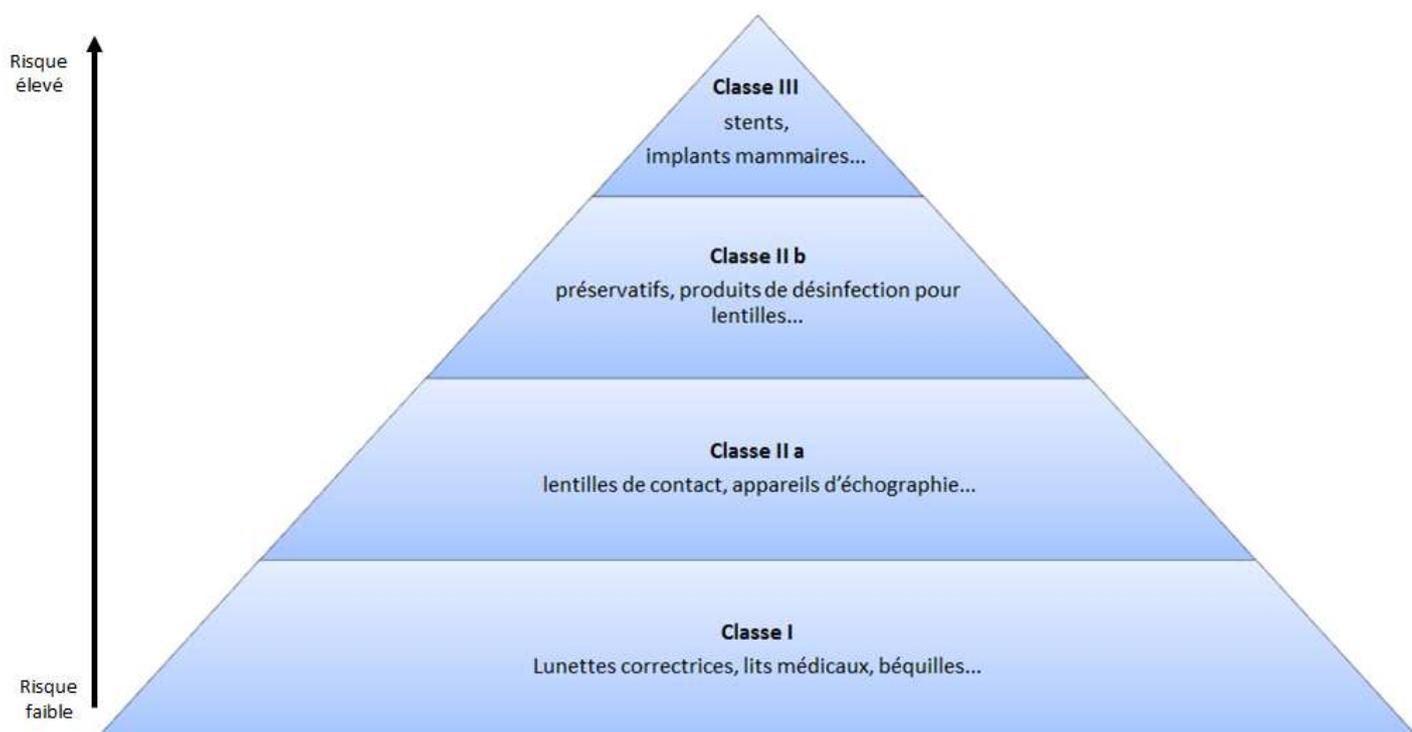
2. Nomenclature européenne par classe

Dans un premier temps, les dispositifs médicaux sont répertoriés par nom, puis ils sont classés selon une classification standard. En effet, cette méthode de classement répartit les DM en 4 catégories permettant de définir le caractère dangereux du DM. L'annexe IX de la directive 93/42/CEE spécifie l'ensemble de ces critères de classification avec notamment les principes d'application et les 18 règles de classification, indiquant une cinquantaine de cas de figure.

Les DM sont répartis dans 4 classes et selon un ordre croissant de risque : I, IIa, IIb et III (cf. figure 26). Cette classification est réalisée à l'aide des critères de répartition suivants(95) :

- le risque pour le patient
- le caractère invasif
- leur durée d'utilisation : temporaire, court et long terme
- la localisation anatomique du DM
- le caractère implantable et/ou actif.

Figure 26 : Quatre classes de dispositifs médicaux en fonction du niveau de risque.



D. Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

1. Dispositif de diagnostic in vitro

Dans la grande famille des dispositifs médicaux, une catégorie se démarque dans la chaîne de soins car elle participe dans 70% des décisions médicales. Il s'agit des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV).

Les DMDIV sont réglementés par la directive européenne 98/79/CE et sont définis ainsi(96) : « *tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information :*

- *concernant un état physiologique ou pathologique ou*
- *concernant une anomalie congénitale ou*
- *permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou*
- *permettant de contrôler des mesures thérapeutiques »*

On note que cette directive a été transposée en droit français par l'ordonnance n°2001-198 sous l'article L. 5221-1 du CSP : « *Constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits,*

réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels ».

Le champ des DMDIV comprend un grand nombre de dispositifs médicaux tels que(97) :

- récipients pour échantillons
- réactifs de biologie médicale, incluant les étalons et contrôles
- automates d'analyses de biologie médicale, logiciel embarqué compris
- dispositifs d'anatomo-cytopathologie.
- test de diagnostic rapide (TDR) comprenant les dispositifs pour autodiagnostic

Les récipients pour échantillons sont considérés comme des DMDIV car ils sont « *destinés à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic in vitro* »(96).

Les tests de diagnostic rapide (TDR) ont le statut de DMDIV mais ils ne constituent pas un examen de biologie médicale, comme le prévoit l'article L. 6211-3 du CSP. De plus, ces tests qualitatifs sont faciles d'utilisation et permettent d'obtenir un diagnostic rapidement : "au lit du patient"(98).

2. Le marché Européen

Les diagnostics In Vitro (DIV) sont impliqués dans 80% des décisions prises à l'hôpital(99). Ce type de diagnostic est donc un élément fondamental dans la santé publique car il améliore la prise en charge des patients, tout en conciliant le contrôle des dépenses de santé.

a. En 2013

Pour l'Europe, le chiffre d'affaires des DMDIV a atteint 10,5 milliards d'euros, soit 1/10^{ème} du CA des dispositifs médicaux pour 0,8% des dépenses totales de santé. On note une tendance à la baisse avec -0,6% sur la zone Europe(100).

b. En 2014

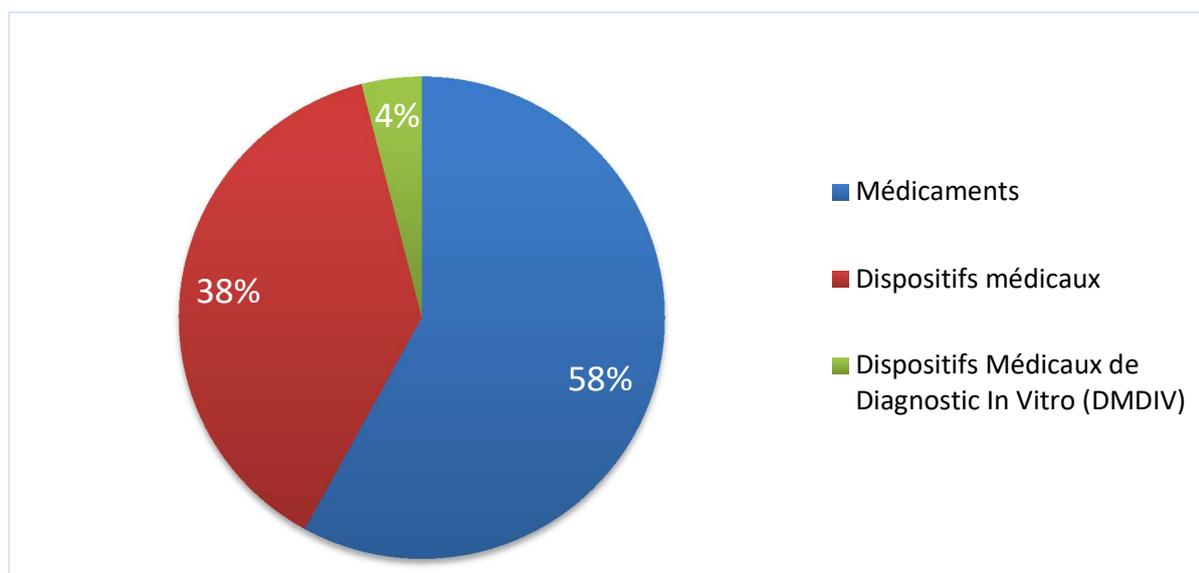
Le rapport publié en 2015 par EDMA (*The European Diagnostic Manufacturers Association*)(101) montre une légère augmentation du marché européen des DMDIV en 2014. En effet, celui-ci a progressé de 0,8% en 1 an pour atteindre un chiffre d'affaires de 10,6 milliards d'euros, sans rivaliser avec l'année record de 2011. En 2014, ce marché représente toujours 0,8% des dépenses totales de santé.

3. Le marché Français

a. En 2013

En France, le marché des DMDIV était estimé à 1,8 milliards d'euros avec une croissance annuelle à +1%(100). Et, lorsque l'on décompose le marché pharmaceutique français, la part de marché des DMDIV est relativement faible. Effectivement, celui-ci ne représente que 4% du CA des industries de santé, comparativement à leur rôle capital dans la prise en charge des malades.

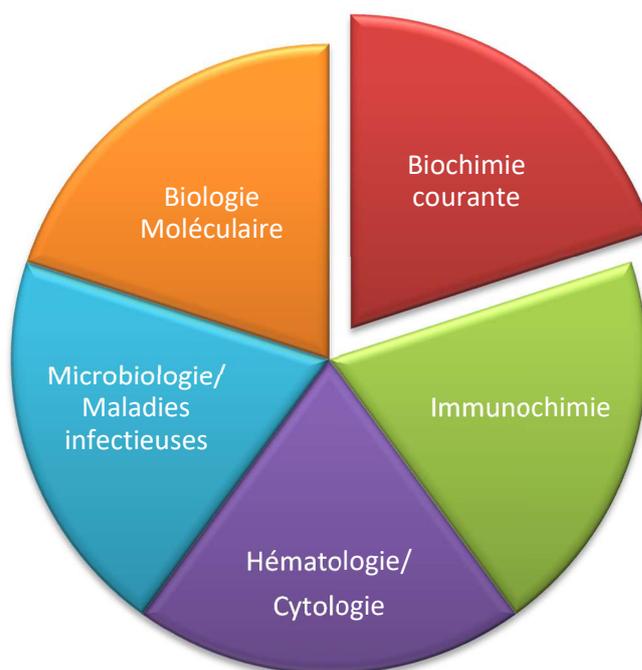
Figure 27 : Répartition du chiffre d'affaires des industries de santé, en 2013(102).



En 2013, le CA des laboratoires spécialisés dans ce marché était de l'ordre de 1,4 milliards d'euros, avec une évolution négative de 0,3%, par rapport à 2012(100). Ce CA correspond à 80% de l'activité totale du secteur des diagnostics in vitro.

Les différents secteurs où sont présents les DMDIV sont indiqués dans la figure 28.

Figure 28 : Différents domaines de santé pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro(103).



b. En 2014

Le marché français du DMDIV a réalisé 1,79 milliards d'euros de CA(101). Il est donc le second marché européen des DMDIV, après l'Allemagne. Néanmoins, on note une nouvelle diminution de 0,1% et ce, pour la 3^{ème} année consécutive. Ce CA correspond à 0,7% des dépenses totales de santé. Pour l'année 2015, il semble que le marché français continue à suivre la tendance et donc à baisser.

En matière de dépenses par habitant pour les DMDIV, la France consacre 27,1€ par habitant contre une moyenne de 20,6€ par habitant pour l'Europe (c'est-à-dire les 27 pays de l'UE ainsi que la Norvège, Islande et Suisse). Cette différence résulte des ressources qui varient selon les pays comme Chypre (2,3€/habitant) ou la Bulgarie (4,1€/habitant). D'ailleurs, la dépense moyenne est plus élevée avec 23,1€ par habitant pour les 15 pays fondateurs de l'UE.

En France et selon le SIDIV (*Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro*)(99), le marché des DIV est divisé en 2 catégories :

- DIV des laboratoires (*ensemble des techniques analytiques réalisées dans un laboratoire de biologie médicale*)
- autotests (VIH ou INR)

Et donc en 2014, le CA des DIV des laboratoires est de 1,41 milliards d'euros et celui-ci est de nouveau en régression de 0,4% par rapport à 2013. Cette évolution négative du marché se prolonge depuis 2012 et lui a fait perdre 30 millions d'euros.

On remarque que les laboratoires hospitaliers représentent 41,3% du CA des industries du DIV et qu'ils sont leur second client, après les laboratoires privés (51,5%). Le marché hospitalier est donc un marché extrêmement concurrentiel.

Actuellement, il y a une nette tendance à la location des DMDIV, tous secteurs confondus. En effet, l'installation des dispositifs a été principalement financée via la location ou la mise à disposition et ce, à hauteur de 63% entre 2010 et 2014(99).

4. Classification des DMDIV

Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ont une classification différente des DM, régie par la directive européenne 98/79/CE. De cette classification dépendra ensuite, les modalités d'évaluation de la conformité de ces DMDIV (la certification CE).

L'annexe II de la directive 98/79/CE organise les DMDIV en 5 classes dont 2 listes : liste A (sécurité) et liste B (diagnostic) (cf. tableau 10). La classification est établie selon le degré de danger encouru par le patient et le risque pour la santé publique(104).

Tableau 10. Classification des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro suivant la directive européenne 98/79/CE

CLASSE	DESCRIPTION	EXEMPLES
DMDIV dans la Liste A	DM pour la détermination des groupes sanguins et des maladies hautement infectieuses	Liste non exhaustive : - système ABO, rhésus, anti-Kell - VIH (1 et 2), HTLV (I et II), Hépatite (B-C - D)
DMDIV dans la Liste B	Dispositifs avec un risque de contagion inférieur à ceux de la liste A mais restant un problème pour le patient	Liste non exhaustive : - groupes sanguins anti-Duffy et anti - Kidd - Ac irréguliers antiérythrocytaires - infections congénitales : Rubéole, toxoplasmose - maladie héréditaire : Phénylcétonurie - infections : Cytomégalovirus, Chlamydia - groupes tissulaires HLA : DR, A et B - marqueur tumoral : PSA - trisomie 21 - autodiagnostic de mesure de la glycémie

CLASSE	DESCRIPTION	EXEMPLES
DMDIV destinés à l'autodiagnostic	Dispositifs destinés à être utilisés par le patient	Liste non exhaustive : - tests de grossesse, tests d'ovulation - bandelettes urinaires - tests de recherche de sang dans les selles
Autres DMDIV	Dispositifs ne relevant ni de la liste A, ni de la liste B, ni des autodiagnosics.	- temps de prothrombine - déficience en facteur de la coagulation ...
DMDIV destinés à l'évaluation des performances	Dispositifs destinés « à subir une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances »(105)	

VIH : virus de l'immunodéficience humaine – Ac : Anticorps – HLA : Human Leukocyte Antigen – PSA : Prostate Specific Antigen

5. Test de diagnostic rapide et test compagnon : différences

Avec 40 000 références(103), le marché européen du DMDIV est riche et varié en matière de technologies, d'innovations et de bénéfices pour la santé humaine.

Les avancées technologiques et la volonté d'améliorer la prise en charge des patients nécessitent de définir de nouveaux termes pour caractériser précisément certains dispositifs sur leur mode d'action ou leur usage.

L'établissement d'un diagnostic et/ou la prise en charge précoce d'un blessé constituent des facteurs déterminant dans le pronostic d'une pathologie ou le pronostic vital. Ainsi, de nouvelles catégories de dispositifs ont émergés afin de mieux répondre aux besoins des patients et des médecins.

La nouveauté donne lieu souvent à des incertitudes réglementaires qui laissent une ouverture pour le développement de dispositifs et leur mise sur le marché.

Ces dernières années, le marché des DM a vu l'expansion de tests contribuant au diagnostic rapide mais avec des modes d'actions différents :

- les tests compagnon
- les tests de diagnostic rapide ou POCT.

C'est pourquoi, il est nécessaire de bien différencier ces deux termes.

L'un des enjeux médicaux de demain est de pouvoir soigner les malades de façon individualisée. Ce concept est qualifié de médecine personnalisée. Son principe repose sur l'administration d'un traitement qui est fonction à la fois des caractéristiques génétiques et biologiques de la pathologie et celles du patient et de l'instant propice afin de diminuer voire d'éviter les effets secondaires du médicament. Les notions de réduction de budgets et de ressources sont également présentes.

La médecine personnalisée se développe notamment en cancérologie mais demain, elle concernera tous les domaines thérapeutiques.

Les tests de diagnostic dits « compagnon » s’inscrivent dans ce concept car ils sont, généralement commercialisés en relation avec le traitement associé. En effet, la Haute Autorité de Santé définit le test compagnon comme « *un test diagnostic permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d’apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est donc « compagnon » d’utilisation de l’administration du traitement.* »(106). On parle aussi pour cette association de « théranostic ».

Néanmoins, de nouvelles technologies analytiques se sont développées ces dernières années permettant d’effectuer des examens de laboratoire rapides : au lit du patient. Ces tests sont nommés de plusieurs façons :

- Examen de Biologie Médicale Délocalisée (EBMD)
- Test Rapide d’Orientation de Diagnostic (TROD)
- Near Patient Testing (NPT)
- Point Of Care Testing (POCT),
- Tests de Diagnostic Rapide (TDR), terme qui sera employé dans ce sujet.

Section III . TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE

A. Test de Diagnostic Rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont définis par la décision européenne du 3 février 2009 (2009/108/CE) qui porte sur les spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Ces TDR sont caractérisés comme des « *dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qualitatif ou semi-quantitatif, utilisés séparément ou pour une série limitée, faisant appel à des procédures non automatisées et conçues pour donner un résultat rapide* »(107). La notion de rapidité est essentielle car elle sous-entend que l’examen est réalisé à proximité directe du patient. Ces outils sont alors des solutions idéales pour répondre aux situations d’urgence et améliorer la prise en charge des malades. En élargissant la définition officielle, un TDR est un dispositif médical de diagnostic in vitro permettant de réaliser des tests au lit du patient, au cabinet médical, dans des pharmacies, centres médicaux, aux urgences hospitalières ou à domicile et de disposer du résultat rapidement (30-60 minutes).

Le chiffre d’affaires mondial des TDR est estimé à 10 milliards de dollars par an (hors lecteurs de glycémie)(108). De plus, la croissance annuelle du marché des TDR est évaluée entre 10 et 12%, contre 7% pour celui des DMDIV(109).

Les domaines d'utilisation des TDR sont nombreux, notamment à l'hôpital dans les services d'urgence avec les gazomètres. On a également recourt aux TDR(110) dans :

- la médecine de reproduction (β -HCG)
- les pathologies cardiaques (troponine, BNP)
- les pathologies infectieuses et parasitaires (grippe, VIH, paludisme...)
- les analyses toxicologiques (médicament et alcool) et les analyses sanguines (INR, TP)
- et dans la gestion du diabète, qui demeure l'utilisation majoritaire.

Un TDR idéal doit posséder des caractéristiques, qui ont été définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). On parle alors des critères « ASSURED » qui sont les suivants(111) :

- **A**bordable (coût financier faible)
- **S**ensible
- **S**pécifique
- **U**tilisation simple et nécessitant un minimum de formation
- **R**obuste et **R**apide (un résultat en moins de 30 minutes)
- **E**quipement/matériel accessible
- **D**isponible pour ceux qui en ont le besoin.

B. Avantages et inconvénients

Le développement des TDR répond à une demande croissante des cliniciens et des médecins sur l'aspect thérapeutique de façon à améliorer le temps décisionnel clinique et la qualité de vie des patients.

Ils possèdent de nombreux avantages qu'il faut contrebalancer aux inconvénients multiples (cf tableau 11) afin de juger de l'utilité des TDR dans le pronostic, la prise de décision et les bénéfices procurés dans les services médicaux.

Tableau 11. Avantages et inconvénients des tests de diagnostic rapide(109).

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Résultat rapide (<60 minutes)	Coût (supérieur au test traditionnel)
Echantillons de petite taille	Précision et sensibilité inférieures voire des interférences (qualité médiocre des résultats)
Réactifs prêts à l'emploi	Organisation de la connexion informatique et du transfert des résultats au LBM
Transportable	Niveau d'expérience de l'utilisateur (risque d'erreurs)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Amélioration de la satisfaction des patients	Maintenance des TDR et réparation des pannes
Diminution du nombre d'étapes de préparation des échantillons	Appareil à mesure unique
Utilisation simple avec une formation minimale	Marché mal régulé
Réduction du temps décisionnel clinique	
Optimisation de la gestion de la pathologie et du traitement	

L'un des avantages non négligeable des TDR est de raccourcir le TAT (Turn Around Time), c'est-à-dire que le délai entre la demande de l'analyse et l'obtention du résultat est court. En effet, dans le cas d'une suspicion d'hépatite et de pancréatite, l'utilisation d'un TDR permet de réduire le TAT médian de 41 minutes : le TAT médian pour le laboratoire était de 55 minutes contre 14 minutes pour le TDR(112).

Dans les hôpitaux, les laboratoires centralisés sont connectés en permanence avec les dossiers médicaux des patients. Cela permet ainsi une diffusion immédiate des résultats biologiques aux médecins, dès leur validation. Les TDR étant des instruments délocalisés, il est indispensable qu'ils soient connectés au réseau de l'hôpital afin de transmettre les résultats dans le dossier médical du patient. Cette connexion implique la notion de protection des données personnelles transmises mais aussi, celle du réseau informatique (sécurisation) et également, le principe de traçabilité des données. De plus, d'autres problèmes sont soulevés tels que : l'enregistrement correct des données du patient dans le dispositif, un bon fonctionnement de la connexion informatique et les erreurs potentielles de transmission à signaler et à tracer(113).

Un avantage qui est aussi un inconvénient : l'utilisateur du TDR. En effet, les TDR ont un fonctionnement aisé avec un minimum de formation, ce qui offre un large éventail de personnes pouvant l'utiliser. Cependant, le personnel soignant dans les services d'urgence est parfois surbooké, peu nombreux et très mobile, entraînant donc un risque majeur d'erreur dans l'utilisation de l'instrument(113).

Les TDR présentent une certaine rapidité en matière de test mais ils ne peuvent analyser qu'un seul échantillon à la fois durant ce temps. Or dans les services d'urgence, il est possible d'avoir plusieurs patients, il est donc indispensable d'effectuer plusieurs analyses en parallèle. L'hôpital doit donc envisager d'acquérir un certain nombre de TDR, en fonction de son activité et de son budget(113).

C. Exemple : Coaguchek XS Pro®

Roche a développé le TDR Coaguchek XS Pro® pour les professionnels de santé afin de leur permettre de surveiller l'hémostase de leur patient, en mesurant le temps de Quick (TQ) et la valeur INR (et le TP) et ceci, au lit des patients. Ce TDR est indiqué dans les traitements avec des anticoagulants oraux (anti-vitamines K) où les contrôles doivent être fréquents. Il est donc initialement commercialisé pour ajuster les posologies des AVK au lit du patient par un professionnel de santé. Il existe en version patient (Coaguchek XS®) mais celui des professionnels de santé est multi-opérateurs et multi-patients. De la même manière, il existe l'INRatio® qui peut être utilisé par le patient à son domicile.

L'appareil automatisé utilise des bandelettes réactives et il nécessite une faible quantité de sang capillaire (8 µL). On peut également prélever du sang artériel ou veineux, à l'aide d'une seringue. Cet outil s'appuie sur la technique par photométrie laser. La goutte de sang est déposée dans une cartouche (à usage unique) qui est insérée dans le TDR. Les réactifs contenus dans la cartouche se mélangent avec le sang. La coagulation est activée par une thromboplastine humaine recombinante. Cela produit de la thrombine qui clive un substrat peptidique. Ce dernier est ensuite détecté par une technique électrochimique(114), selon un cheminement qui est suivi par un faisceau laser. Dès la coagulation du sang, le faisceau stoppe le chronomètre afin de fournir le TQ et l'INR.

Le Coaguchek XS® Pro effectue la mesure en 1 à 2 minutes.

Les résultats/temps obtenus sont comparés à un « temps témoin » propre à l'appareil, qui sert de référence.

Les appareils pour les professionnels de santé sont connectés au réseau informatique du laboratoire hospitalier et ainsi, les biologistes peuvent accéder aux numéros de lot, date et heure du prélèvement ainsi qu'aux résultats.

Le coaguchek Pro® réalise un contrôle de qualité interne électronique à chaque nouveau test.

Les bénéfices sont nombreux avec le CoaguChek XS Pro® tels que :

- un résultat précis en moins de 2 minutes avec un volume d'échantillon faible (8 µL)
- la mémorisation de 2000 résultats-patients
- un lecteur de code-barres pour faciliter la saisie des identifiants des patients et des utilisateurs
- la connexion au système informatique de l'hôpital (traçabilité des analyses)
- un contrôle de qualité interne et la formation du personnel et ceci sous la responsabilité du biologiste/pharmacien responsable
- la réalisation de l'examen par le personnel soignant.

Néanmoins, avec ce dispositif peuvent se poser des problèmes tels que la sensibilité de l'appareil aux interférences et aux variables analytiques.

Des études ont montré une bonne corrélation avec les méthodes classiques en laboratoire. Actuellement, le CoaguChek XS® Pro est utilisé dans la prise en charge d'hémorragies graves sous AVK. Mais son usage ainsi que celui de l'INRatio® est suggéré pour repérer précocement l'apparition d'une coagulopathie(66), suite à un traumatisme avec hémorragie sévère ou lors de transfusions. Cependant, il n'est pas prouvé que le CoaguChek XS® Pro puisse orienter l'administration de PFC avec précision.

Figure 29. CoaguChek XS Pro®
(Source : Roche Diagnostics Suisse)



Section IV . DOSAGE DU FIBRINOGENE PAR UN TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE

A. Description de la technique Dry-Hematology system

Une nouvelle technique concernant le dosage du fibrinogène a été proposée : la méthode à l'aide de réactifs secs (dry-hematology ou dry reagent methods)(115).

La méthode consiste à placer un échantillon de plasma dans une cartouche contenant des activateurs de thrombine, issus de bovins (réactifs) et des particules magnétiques puis, la cartouche est exposée à un champ magnétique oscillant.

En pratique, le dispositif est préchauffé à 37°C et, en parallèle on effectue un prélèvement du sang (total) sur du citrate de sodium. On en extrait 25 µL que l'on mélange à un diluant qui est ensuite, déposé sur la cartouche sèche pour être insérée dans le dispositif. Cette cartouche renferme des particules d'oxyde de fer magnétiques et des activateurs de la thrombine, qui inhibent l'action de l'héparine(116).

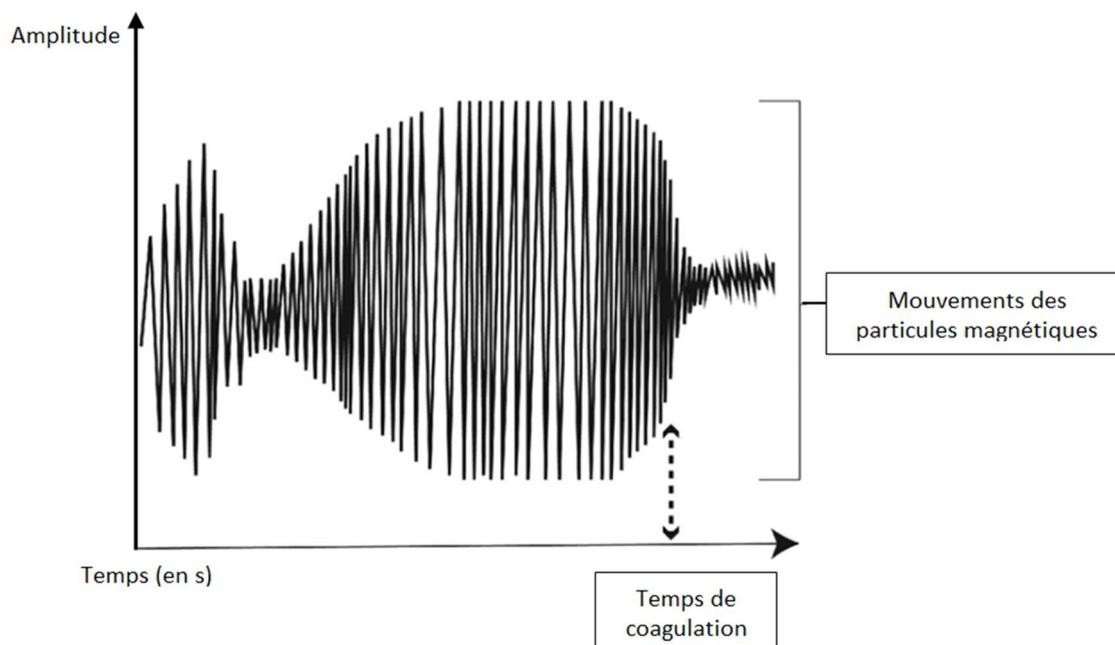
Dans la cartouche, l'échantillon migre par capillarité et il fusionne avec le réactif et les particules magnétiques, dans une chambre de réaction. Les particules magnétiques se déplacent de manière

oscillante, sous l'action d'un champ magnétique. Le mouvement des particules est alors surveillé par un système optique, sous la forme de lumières et d'ombres oscillantes. Un faisceau lumineux balaye les réactions cellulaires. Ensuite, le mouvement des particules est quantifié en un signal (issu des variations lumineuses) qui est fonction du temps. Pour finir, celui-ci est converti en tracé (Figure 30). Dès que le caillot est formé, le déplacement des particules diminue. Le temps de coagulation est déterminé lorsque l'amplitude maximale du signal est réduite de 30%.

Le temps de coagulation est corrélé à la concentration en fibrinogène, via une méthode de référence. Le principal avantage de cette méthode est l'obtention des résultats dans les 2 minutes qui suivent le dépôt sur la cartouche.

La limite de ce dosage sur sang total est qu'il est nécessaire d'ajuster le résultat en fonction du taux d'hématocrite de l'échantillon, selon une formule spécifique. Cependant, cette technique est également réalisable avec du plasma prélevé sur citrate.

Figure 30. Technique dry-hematology : représentation graphique des particules en mouvement en fonction du temps (115).



B. Sonorhémométrie

La sonorhémométrie repose sur la génération d'une force de radiation acoustique localisée par focalisation d'ondes, qui provoque des déplacements courts et localisés dans un échantillon de sang.

Des « poussées » d'ultrasons sont envoyées sur un échantillon de sang total, de façon précise. Ces dernières génèrent des forces de radiation comparables à de l'énergie qui est absorbée et réfléchi. Chaque « poussée » revient sous la forme d'échos qui sont mesurés de manière à décrire les propriétés viscoélastiques de l'échantillon.

Cette technique évite tout contact direct entre le transducteur/capteur et l'échantillon sanguin.

Section V . TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE - FIBRINOGENE

Dans les situations d'urgence, il est capital de pouvoir déterminer rapidement et précisément le taux de fibrinogène car son rôle est décisif dans l'hémostase et donc dans la prise en charge globale du patient.

Le développement d'un TDR pour le dosage du fibrinogène est un avantage appréciable. En effet, la rapidité des tests et la délocalisation des dispositifs permettent de supprimer les délais incompressibles de la méthode standard et d'administrer le fibrinogène de manière précoce et correcte.

A. Caractéristiques du test de diagnostic rapide par dry-hematology system

Un TDR a été élaboré à partir de la méthode dry-hematology au Japon et il est vendu en Asie(116). Ce dispositif est un analyseur compact (Coagulation Analyzer CGO2N) qui estime le taux de fibrinogène en 1 à 2 minutes. Il a été approuvé par le ministère de la Santé japonais en tant que méthode de haute précision dans le dosage de fibrinogène dans des échantillons de sang total et de plasma.

De plus, une étude a prouvé la corrélation entre les résultats obtenus avec le CGO2N et ceux issus par la méthode Clauss, dans des prélèvements de sang total et de plasma.

Figure 31. Analyseur CGO2N
(Source : MedicalExpo)



CGO2N

Les spécificités du TDR CGO2N sont détaillées dans le tableau 12.

Tableau 12. Caractéristiques de CGO2N (TDR fonctionnant par dry-hematology system)(117).

Méthode d'analyse	Détection de la coagulation via des particules magnétiques Réactifs : cartouches sèches
Types de prélèvement	Sang total Plasma

Quantité prélevée	25µL
Dosages réalisés	Taux de prothrombine (TP) Temps de céphaline activée (TCA) Fibrinogène
Dimension (en mm)	146(l) x 265(L) x117(H)
Poids (en kg)	2,8

B. Avantages et limites du TDR Fibrinogène CGO2N

L'analyseur CGO2N a de nombreux avantages :

- dosage sur du sang total et du plasma
- mesure du taux de fibrinogène – TP – TCA
- utilisation de cartouches prêtes à l'emploi
- appareil portable (léger) et taille réduite
- obtention des résultats en 2 minutes.

C'est donc un outil de diagnostic simple, rapide et utilisable par du personnel non qualifié (« à la portée de tous »).

Les échantillons de sang n'ont besoin d'aucune préparation avant d'être analysés.

Cet outil avec son analyse rapide permet d'identifier les patients à risque et ainsi de faciliter le triage des patients lors de leur admission. De plus, il offre une prise en charge optimisée du patient(84), qui aura une équipe médicale entièrement mobilisée pour lui. Par conséquent, le TDR fournit un suivi étroit de l'évolution de l'état du patient permettant de réduire les pertes sanguines peropératoires et de diminuer l'utilisation des PSL(84).

Le CGO2N répond à l'objectif principal d'un TDR qui est d'aider à la décision thérapeutique des anesthésistes-réanimateurs, en cas d'urgence médicale.

Cependant, des inconvénients existent comme le coût du test qui est plus onéreux en terme unitaire. Toutefois, il est difficile de savoir le coût réel de ce type de test par rapport à ceux réalisés en laboratoire car on ne prend pas en compte les coûts d'acheminement, de traitement de l'échantillon ainsi que ceux de la logistique mise en place et ceci, par absence de données.

C. Test de diagnostic rapide par la technique de sonorhéométrie

Le test de diagnostic rapide utilisant la méthode de sonorhéométrie est nommé Quantra Dx, développé par l'entreprise Hemosonics. Il utilise aussi des cartouches et il mesure les paramètres de l'hémostase en 15 minutes.

D. Outils marketing (accompagnement d'un test de diagnostic rapide)

Si un laboratoire pharmaceutique souhaite associer un médicament qu'elle commercialise avec un dispositif permettant de le doser, alors l'une des stratégies envisageables est de réaliser un partenariat avec une entreprise ayant développé ce type de dispositif. Les objectifs du partenariat sont nombreux avec dans un premier temps, l'importation du dispositif médical puis, l'acquisition d'une licence multi-pays et pour finir, l'exploitation commerciale pour le compte du laboratoire.

En effet, cette solution offre de nombreux avantages dont une mise en application sur le terrain rapide et des études cliniques combinées à des arguments scientifiques établis.

L'importation de DM, hors Union Européen nécessite un marquage CE attestant de sa conformité aux exigences essentielles mais surtout, le laboratoire doit se déclarer en tant que distributeur. En effet, cela implique que le laboratoire a les mêmes responsabilités que celles d'un fabricant telles que s'assurer de la conformité des DM ou de mettre à disposition la documentation technique.

En mettant le test de diagnostic rapide (TDR) sur le marché français, le laboratoire pharmaceutique doit développer une communication pour promouvoir ce TDR et également, prévoir un accompagnement dans la diffusion de celui-ci. Etre le distributeur du TDR permet d'en assurer sa diffusion à travers des contrats et des outils de marketing.

L'un des objectifs est d'installer le TDR dans les services d'urgence des hôpitaux grâce à des contrats de location longue durée renouvelables (de 1 à 5 ans). Cette formule offre de nombreux avantages pour l'hôpital tels que :

- le dispositif médical en location
- la maintenance et réparations des pannes éventuelles, qui sont assurées par le laboratoire
- l'assistance technique.

L'hôpital n'est pas propriétaire du TDR mais l'utilise librement contre un forfait.

Pour le laboratoire, le forfait devra comprendre les paramètres suivants :

- le prix du TDR
- le nombre d'accessoires annuels (cartouches)
- les services associés comme les frais de maintenance, les formations...

Les contrats et leur négociation relèvent de chaque hôpital et du nombre de cas d'hémorragies sévères rencontrées dans les services. Le laboratoire propose alors un kit initial contenant un nombre de cartouches adapté. Et, selon l'activité (fluctuante), les services pourront passer de nouvelles commandes pour racheter des cartouches.

Chaque partie sort gagnante avec ce type de contrat. L'hôpital paye un montant annuel comprenant un « package ». Ceci lui permet une certaine maîtrise budgétaire et une trésorerie planifiée. En effet, un surcoût serait dû à une mauvaise analyse de ses besoins ; le bail est inscrit en tant que charge et il

n'est donc pas enregistré dans le bilan comptable. De plus, le coût du personnel hospitalier moindre est à considérer car aucun individu n'est consacré à la maintenance du TDR. Le changement de matériel est assumé totalement par le laboratoire-distributeur du TDR, notamment en cas de panne ou pour le remplacement par un modèle plus récent.

La limite de ce projet est la dépendance que cela peut engendrer pour l'hôpital envers l'industrie pharmaceutique. En effet, l'hôpital est « captif » d'un contrat car il ne deviendra jamais propriétaire du TDR, même à l'issue du contrat et l'achat de nouvelles cartouches est considéré comme des frais supplémentaires (à tarif supérieur). Tous ces points sont à évaluer par l'hôpital.

Les bénéfices sont nombreux pour le laboratoire en particulier dans la relation hôpital-laboratoire. En effet, le TDR offre une amélioration du service rendu par le médicament qui contient du fibrinogène et donc de satisfaire la demande de la HAS. L'industrie pharmaceutique rencontre des obstacles sur le marché des médicaments car à la demande du gouvernement, des économies sur le secteur de la santé doivent être faites. Et, cela commence par des remboursements et par des baisses de prix pour les médicaments onéreux. C'est pourquoi, les laboratoires pharmaceutiques doivent justifier le prix du médicament d'où le TDR, qui est un moyen idéal pour le défendre. A l'hôpital, la relation avec les laboratoires pharmaceutiques est privilégiée car les pathologies sont graves voire rares et donc la communication y est très importante. La mise en place de services complémentaires associés aux médicaments via des outils ou de formations sont des atouts précieux lors des appels d'offre. En effet, le contrat annuel est une offre attractive qui comprend les services et un nombre fixe de cartouches. Mais l'achat de cartouches additionnelles, via les délégués pharmaceutiques est considéré comme du hors forfait et de ce fait, le prix est librement fixé par le laboratoire. En contrepartie, ce dernier garantit une assistance technique et scientifique. Il fournit également le TDR et assure sa maintenance avec remplacement des pièces ou du dispositif en cas de panne ou bien permutation avec un nouveau modèle. L'avantage de cette formule est l'instauration d'une association durable avec les utilisateurs (hôpitaux) mais, ceci peut engendrer un lourd investissement pour l'entreprise en matière de personnels, de structures et de communication.

Pour la Santé publique, le bénéfice est d'avoir une meilleure prise en charge du patient avec l'utilisation adéquate du médicament contenant le fibrinogène et aussi, un meilleur suivi de la coagulopathie donc à terme des économies de santé.

A partir du moment où le TDR est présent dans le service, le personnel doit être formé à l'utilisation de celui-ci. Une formation est alors proposée par le laboratoire via ses délégués médicaux. Le principe du TDR est d'être manipulable et d'un apprentissage facile. C'est pourquoi, plusieurs formations peuvent être organisées avec l'ensemble des personnes présentes dans les services d'urgence afin de toucher une large cible en un temps record.

Lors de l'installation du dispositif, un kit prêt à l'emploi est fourni pour le calibrer et réaliser les premiers tests. Ce kit est composé de plusieurs flacons de calibrants fibrinogène avec des taux différents. Par ailleurs, un contrôle qualité (CQ) interne régulier doit être instauré par le laboratoire central de l'hôpital afin de contrôler et d'évaluer le processus analytique avec des profils normaux et déficients. Ceci permet de comparer les résultats du CQ issus du TDR avec ceux obtenus par le laboratoire central avec la méthode Clauss.

Le TDR est un outil électronique nécessitant donc une maintenance qui est comprise dans le contrat proposé par le laboratoire. Les salariés du laboratoire pharmaceutique doivent être formés au préalable par le créateur du TDR sur son fonctionnement ainsi que sur les possibles problèmes ou pannes rencontrés. Des missions de formation ou de dépannage sur le terrain sont donc à prévoir dans le budget du laboratoire.

La communication marketing sur le dispositif est essentielle afin de construire un réseau et de générer des commandes. Par conséquent, le laboratoire doit justifier le fait que le TDR est une solution indispensable aux besoins des médecins hospitaliers. En matière de communication, le distributeur peut mettre en place un site internet, dans un esprit de transparence et de transmission d'informations. Ce site, dissocié de la page internet du laboratoire, comportera des onglets qui porteront par exemple sur la description de la technique employée, les avantages par rapport aux méthodes existantes, des contacts (mails et numéros de téléphone) pour commander des cartouches/dépanner. Une page internet sécurisée via un lien pourra être mise en place pour les professionnels de santé qui leur permettra d'accéder à une formation à distance ou e-learning. Le distributeur français pourra développer cet e-learning sous la forme de vidéos afin de présenter et former à l'utilisation du TDR. Ceci bénéficiera aux personnes absentes lors des sessions de formations avec le délégué ou à celle souhaitant se perfectionner. Sur ce site, on pourra également publier et commander des articles scientifiques et toute l'actualité en lien avec l'hémostase, traumatologie, fibrinogène...

La publicité pour le TDR correspond à de la publicité pour les DMDIV à l'égard des professionnels de santé. Elle est donc soumise à un contrôle a posteriori et ne nécessite pas de dépôt à l'ANSM. Des brochures seront donc réalisées pour promouvoir le dispositif médical (technique, utilisation, avantages ...) et elles seront également distribuées en parallèle durant la visite médicale avec le médicament associé.

Le laboratoire pourra aussi collaborer avec des médecins utilisateurs du DM afin de développer des documents promotionnels explicitant l'utilisation conjointe du médicament et du TDR dans la prise en charge d'hémorragies.

CONCLUSION

L'hémorragie sévère est un problème de santé publique car elle représente la deuxième cause de mortalité en traumatologie. Près de 40% des décès sont le résultat de ce type d'hémorragie post-traumatique. Suite à des traumatismes graves, des troubles de l'hémostase surviennent très rapidement et notamment, au cours de la coagulation. En effet, un tiers des patients ont une coagulopathie à leur admission à l'hôpital. Cette coagulopathie provoque alors des saignements diffus et incontrôlables et génère la triade létale, par un enchaînement de phénomènes complexes et nombreux. Cette triade létale est favorisée par un cercle vicieux qui est constitué par la boucle [saignement – remplissage – coagulopathie]. Le résultat de ces phénomènes est l'aggravation de l'hémorragie qui s'accompagne alors d'un besoin transfusionnel accru et d'une augmentation de la mortalité des patients.

Par conséquent, la prise en charge des patients doit être précoce afin de s'assurer de leurs survies. Un protocole pré- et intra-hospitalier est donc mis en place par le SMUR et par l'équipe médicale de l'hôpital. Des gestes prioritaires sont effectués par les équipes en vue de stabiliser les patients avec un traumatisme sévère. Puis, l'hémorragie est traitée au moyen de transfusions de plasma, de globules rouges et de plaquettes.

Néanmoins, l'apport massif de plasma ne restaure pas suffisamment la concentration de fibrinogène, qui est un des facteurs de coagulation car l'amélioration du taux est jugée trop lente voire trop tardive. Dans un contexte hémorragique, les taux plasmatiques des facteurs de coagulation ne diminuent pas uniformément. L'un de ces facteurs est très sensible et pourtant, il a la concentration plasmatique la plus élevée : c'est le fibrinogène. En effet, le fibrinogène est le premier à atteindre un seuil critique. L'hypofibrinogénémie précoce est au cœur de la coagulopathie mais elle est également en rapport avec la gravité des lésions et donc, avec les majorations des saignements et des transfusions sanguines. Les recommandations européennes présentent le concentré de fibrinogène comme une solution complémentaire dans la prise en charge globale d'une hémorragie sévère avec coagulopathie.

Afin d'établir le diagnostic et d'y associer le traitement adéquat, les professionnels de santé peuvent avoir recours à des technologies transportables et faciles d'utilisation. Celles-ci sont qualifiées de test de diagnostic rapide (TDR) et elles permettent de réaliser des examens à proximité du patient. Dans le cadre d'une situation d'urgence comme une hémorragie sévère, les médecins utilisent ce genre de dispositif afin d'orienter le diagnostic. A l'hôpital, ces examens réalisés en urgence et au lit du patient sont classés en tant qu'examen de biologie médicale délocalisée car ils dépendent du laboratoire central mais sont effectués en salle de réanimation et par du personnel extérieur à celui-ci. Dans le cas d'une hypofibrinogénémie, sa prise en charge précoce améliore la survie du patient, or le dosage de fibrinogène par la méthode classique nécessite un temps incompressible.

L'arrivée des tests de diagnostic rapide référencés en tant que dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) a permis de raccourcir l'obtention des résultats. Différentes techniques existent sur le marché. Parmi elles, deux sont basées sur le même principe de viscoélasticité du sang et elles ont fait leurs preuves. D'autres appareils doivent confirmer leur capacité à doser le fibrinogène.

En effet avec le recul, des questions restent en suspens pour certains dispositifs comme : *est-il capable de distinguer le fibrinogène physiologique du fibrinogène issu du médicament? Cela se répercute-t-il dans les résultats ? Ou le fonctionnement du TDR est-il le même quelque soit le médicament utilisé ?*

Un laboratoire pharmaceutique français cherchant à se diversifier dans le dispositif médical se doit d'étudier l'opportunité de partenariats avec des entreprises qualifiées dans le domaine. Les avantages sont nombreux tout comme les inconvénients, par exemple un gain de temps dans la R&D contre un surcoût budgétaire dans le marketing.

Néanmoins, les tests de diagnostic rapide représentent un secteur prometteur pour les laboratoires pharmaceutiques. En effet, ces tests permettent d'instaurer et/ou de renforcer leur influence dans un milieu tel que l'hôpital et de leur assurer également une diversification de leurs activités.

Toutefois, l'analyse de la balance coût-bénéfice par des études pharmaco-économiques est indispensable afin d'évaluer les coûts directs et indirects (formation du personnel, maintenance, contrôle qualité, sécurisation des données...). De plus, un projet de règlement européen sur les diagnostics in vitro est en cours de réalisation pour réviser le cadre réglementaire datant de 1998. Ses objectifs sont de corriger les contradictions en matière d'interprétation et d'application au niveau européen et de garantir la sécurité des patients. Le texte définitif n'est pas encore finalisé mais des changements majeurs impacteraient la mise sur le marché des dispositifs in vitro auxquels l'industrie de Santé doit d'ores et déjà tenir compte.

Si les enjeux nationaux pour les tests de diagnostic rapide restent à évaluer, leur développement est particulièrement avancé à l'international. Ils constituent effectivement, un secteur d'une grande importance avec notamment, l'élaboration de guidelines aux Etats-Unis par la *National Academy of Clinical Biochemistry*. Le marché américain des TDR/POCT est le premier marché mondial (40%) avec une croissance annuelle de 6%. A la seconde place, on retrouve le marché européen qui commence lui aussi, à se développer. Les industries de santé ont donc « une carte à jouer » dans ce secteur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013;17(2):R76.
2. Maegele M, Paffrath T, Bouillon B. Acute Traumatic Coagulopathy in Severe Injury. J Trauma. 2003;(10):790.
3. Ministère de la Santé. Loi n°75-626 du 11 juillet 1975 relative aux laboratoires de biologie médicale et à leurs directeurs et directeurs adjoints [Internet]. Loi n°75-626 du 11 juillet 1975 juill 13, 1975 p. 7227. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf_frame.do
4. Ministère de la santé et des sports. Ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale [Internet]. 2010-49 janv 15, 2010 p. 43. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf_frame.do
5. Guide technique d'accréditation en biologie médicale [Internet]. [cité 15 août 2015]. Disponible sur: <http://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-01>
6. Dispositifs médicaux : entre contraintes du secteur et opportunités du marché | ERS Healthcare Innovation [Internet]. [cité 6 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ersinnovation.com/dispositifs-medicaux/dispositifs-medicaux-entre-contraintes-du-secteur-et-opportunités-du-marché/>
7. Eurasanté. La réglementation des dispositifs médicaux, aujourd'hui et demain. Eurasanté - Veille stratégique sur la bio-saté [Internet]. 2015 [cité 6 août 2016];(35). Disponible sur: http://www.eurasante.com/telechargement/eurasant%C3%A9_veille_/eurasanteveille-DM.pdf
8. P. De Moerloose et F. Boehlen - 2005 - Hémostase.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf
9. Cours d'hémostase [Internet]. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=3405725>
10. Physiologie de l'hémostase [Internet]. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/cardio_vasc/telechargement/Physiologie_de_l_hemostase.pdf
11. Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd-Chir ESeME SAS Ed. 2002;
12. ismet minaz. Trombosit - tromb yapı [Internet]. 2014 [cité 27 août 2016]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=SCoVvBGaICw>
13. KOHLER C. Les cellules sanguines. 2011 2010 [cité 1 mars 2016]; Disponible sur: <http://umvf.univ-nantes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie15/site/html/cours.pdf>
14. F. Granat, L. Chabanne, A. Diquélou, C. Trumel. Troubles de l'hémostase primaire. EMC -Vét. 2013;10(1):1-20.
15. Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. J Sampol Arnoux Boutière Man D'hémostase Eds Elsevier. 1995;311-336.

16. LFB Biomédicaments. Rôle du fibrinogène dans la coagulopathie: quels enjeux en situations d'urgence? 2014.
17. Pr Larry Moran. Sandwalk: Blood Clotting: Extrinsic Activity and Platelet Activation [Internet]. 2007 [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://sandwalk.blogspot.fr/2007/04/blood-clotting-extrinsic-activity-and.html>
18. Marlu R. Physiologie de l'hémostase. Oxymag. janv 2016;29(146):10-5.
19. Hémostase [Internet]. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf
20. Bezeaud A, Guillin M-C. Physiologie de la coagulation. Encycl Méd-Chir Ed Sci Médicales Elsevier SAS. 2001;1-7.
21. J. F. Schved. Physiologie de l'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes; 2007.
22. De Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC-Dent. 2004;1(1):71–81.
23. Desconclois C, Denninger M-H. Rôle du foie dans l'hémostase. EMC - Hépatologie. janv 2010;5(2):1-8.
24. Pr Jean-François ABGRALL. Physiologie de la coagulation. Hematoweb;
25. Ternisien C, Prost D de. Le facteur tissulaire : structure, expression normale et pathologique, fonctions et régulation. Hématologie. 15 juin 1995;1(5):379-84.
26. Lawrence L. K. Leung M.D. Hemostasis and its Regulation [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://universitipetronas.hostoi.com/ACP%20Medicine/05.12.htm>
27. Gaussem P, E. Anglés-Cano. Physiologie et exploration de la fibrinolyse. EMC - Hématologie. août 2014;9(3):12.
28. J Lebrazi, MM Samama, F Bachmann. Système du plasminogène et son exploration. Encycl Méd-Chir. 2003;1-18.
29. Juhan-Vague I, Alessi M-C. TAFI : lien moléculaire entre les processus de coagulation et de fibrinolyse. Sang Thromb Vaiss. 15 juin 1998;10(5):314-6.
30. Riou B. Prévention et traitement de la coagulopathie dans les hémorragies massives [Internet]. MAPAR; 2009 [cité 2 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.mapar.org/article/pdf/794/Prevention%20et%20traitement%20de%20la%20coagulopathie%20dans%20les%20hemorragies%20massives.pdf>
31. Maegele M, Paffrath T, Bouillon B: Acute traumatic coagulopathy in severe injury—incidence, risk stratification, and treatment options. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(49): 827–35.
32. A. Godier, C.-M. Samama. Monitoring de l'hémostase [Internet]. [cité 2 sept 2015]. Disponible sur: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu08/html/mu08_06/ca08_43.htm#91314
33. Physiopathologie et prise en charge de la coagulopathie de l'hémorragie massive [Internet]. [cité 2 sept 2015]. Disponible sur: http://www.jle.com/download/--hma-295207-physiopathologie_et_prise_en_charge_de_la_coagulopathie_de_lhemorragie_massive-VedT@H8AAQEAAAD5r7wcAAAAO.pdf

34. Schreiber MA. Damage control surgery. *Crit Care Clin.* janv 2004;20(1):101-18.
35. Troussard X, Vol S, Cornet E, Bardet V, Couaillac J-P, Fossat C, et al. Determination of full blood count normal reference values for adults in France. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014;9(5):561–581.
36. Hardy J, Demoerlose P, Samama C. Transfusion massive et dysfonction hémostatique : physiopathologie et gestion clinique. *Réanimation.* déc 2004;13(8):477-83.
37. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto) [Internet]. 2013 [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
38. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *Presse Médicale.* juill 2015;44(7-8):772-8.
39. La coagulation, cours Hémostase : 3ème année de pharmacie [Internet]. [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://pharmask.tn/PharmaskSynchro/3eme-annee-pharmacie/deuxieme-semester/hematologie/Chapitre-11-Physiologie,-exploration-et-pathologies-de-la-coagulations-x4.pdf>
40. Berthélémy S. Le bilan d'hémostase et de coagulation. *Actual Pharm.* janv 2015;54(542):59-61.
41. Jude B, Susen S, Zawadzki C, Trillot N. Les thrombophilies constitutionnelles. Lab D'hématologie CHRU Lille [Internet]. [cité 10 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.lbmroanne.com/docs/hemato/thrombophilie%20constitutionnelle.pdf>
42. Analyse ROTEM® [Internet]. rotem.de. [cité 4 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.rotem.de/fr/methodologie/analyse-rotem/>
43. Harrois A, Duranteau J. Intérêts et limites du «damage Control». [cité 26 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.mapar.org/article/pdf/972/Int%C3%A9r%C3%AAts%20et%20limites%20du%20damage%20control.pdf>
44. Le Noël A, Mérat S, Ausset S, De Rudnicki S, Mion G. Le concept de damage control resuscitation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* sept 2011;30(9):665-78.
45. R. Jouffroy, O. Langeron, B. Riou, B. Vivien. Prise en charge hospitalière du traumatisé grave adulte au cours des 24 premières heures. *EMC - Anesth-Réanimation.* 2015;12(4):1-21.
46. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):62-74.
47. David JS, Wallet F, Fontaine O, Lieutaud T, Levrat A. Transfusion massive et modalités d'administration des produits sanguins labiles. 2010 [cité 26 mars 2016]; Disponible sur: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/tranfusion_massive_et_modalites_d_administratio_n_des_produits_sanguins_labiles.pdf
48. Benhamou D. Transfusion de plasma thérapeutique: produits, indications. Actualisation 2012. *Transfus Clin Biol.* 2012;19(4):253–262.
49. Godier A, Susen S. Questions fréquentes posées : Transfusion Massive. SFAR; 2013.

50. Haute Autorité de Santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications - Recommandations. *Transfus Clin Biol.* oct 2015;50.
51. Ozier Y, Godier A, Susen S, de Lille C. Le fibrinogène, le PPSB et le monitoring délocalisé. [cité 29 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.mapar.org/article/pdf/956/Le%20fibrinog%C3%A8ne,%20le%20PPSB,%20et%20le%20monitorage%20d%C3%A9localis%C3%A9.pdf>
52. Chu S., Boucher M., Spry C. Le traitement par antidotes pour neutraliser l'effet des anticoagulants oraux directs. Ottawa: L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2015.
53. Haute Autorité de Santé. Commission de transparence : avis FEIBA. 2005.
54. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):62-74.
55. Schreyer N, Allard D. Damage control surgery (DCS): une juste mesure de chirurgie pour le polytraumatisé. *Rev Médicale Suisse.* 2008;167:1754-1758.
56. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1894-1904.
57. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution: *Anesthesiology.* nov 2010;113(5):1205-19.
58. Côté HC, Lord ST, Pratt KP. γ -Chain dysfibrinogenemias: molecular structure-function relationships of naturally occurring mutations in the γ chain of human fibrinogen. *Blood.* 1998;92(7):2195-2212.
59. A. Henneuse, C. Frere. Fibrinogène. *EMC - Biol Médicale.* janv 2016;11(1):1-7.
60. Orphanet: Déficit congénital en fibrinogène [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=335
61. Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen: INHERITED FIBRINOGEN DISORDERS. *Haemophilia.* 30 oct 2008;14(6):1151-8.
62. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth.* 1 août 2010;105(2):116-21.
63. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation.* 2002;11(5):341-348.
64. ANSM. Transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications. 2012.
65. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy: *Fibrinogen: A Therapeutic Target for Bleeding.* Transfusion (Paris). mai 2014;54(5):1389-405.
66. David J-S, Roumagnac A, Rulliat E, Bernet C, Rugeri L, Marcotte G, et al. Diagnostic et prise en charge de la coagulopathie post-traumatique. *Transfus Clin Biol.* nov 2012;19(4-5):165-73.
67. Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res.* déc 2010;126(6):e428-33.

68. Solomon C, Cadamuro J, Ziegler B, Schöchl H, Varvenne M, Sørensen B, et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients: COMPARING FIBRINOGEN MEASUREMENT METHODS. *Transfusion (Paris)*. août 2011;51(8):1695-706.
69. David J-S, Levrat A, Inaba K, Macabeo C, Rugeri L, Fontaine O, et al. Utility of a point-of-care device for rapid determination of prothrombin time in trauma patients: A preliminary study. *J Trauma Acute Care Surg*. mars 2012;72(3):703-7.
70. Henneuse A, Frere C. Fibrinogène. *EMC - Biol Médicale*. janv 2016;11(1):1-7.
71. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Le diagnostic de l'hémophilie et des autres troubles de coagulation : manuel de laboratoire. Fédération mondiale de l'hémophilie;
72. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol*. mai 2003;121(3):396-404.
73. Jean-François Stoltz. Sang - Écoulement. In: *Encyclopædia Universalis* [Internet]. en ligne. [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: http://www.universalis-edu.com.docelec.u-bordeaux.fr/encyclopedie/sang-ecoulement/#titre5-i_11410
74. PONCET S. Initiation à la rhéologie. [cité 10 avr 2016]; Disponible sur: http://mecano.gme.usherbrooke.ca/~pons2502/enseignement/cours_rheologie.pdf
75. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices: *Anesth Analg*. mai 2008;106(5):1366-75.
76. Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, Callum J, Davenport R, Hess J, et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg*. juin 2015;78(6):1220-9.
77. University of Notre Dame. Surgical-Imaging Equipment [Internet]. W.M. Keck Center for Transgene Research. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: <http://transgene.nd.edu/technological-capabilities/surgical-imaging-equipment/>
78. Haemonetics Corporation. TEG 6s: tests pour l'hémostase [Internet]. [cité 8 avr 2016]. Disponible sur: http://teg.haemonetics.com/~media/Sharepoint/Devices/TEG/Marketing/Brochures/TEG6s_Hemostasis_Assay/COL-COPY-000923-FR_TEG6s_Hemostasis_Assay.pdf
79. JS. David, E. Rulliat. Monitoring de la coagulopathie [Internet]. *SFAR*; 2012 [cité 4 sept 2015]. Disponible sur: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Monitorage_de_la_coagulopathie.pdf
80. Le groupe Tem. Thromboélastométrie (TEM) [Internet]. *rotem.de*. [cité 4 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.rotem.de/fr/methodologie/thromboelastometrie/>
81. Le groupe Tem. ROTEM® delta [Internet]. *rotem.de*. [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.rotem.de/fr/produits/rotem-delta/>
82. Freyburger G. Nouvelles techniques de monitoring de l'hémostase. 2007.

83. ROTEM® delta [Internet]. rotem.de. [cité 8 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.rotem.de/fr/produits/rotem-delta/>
84. Picard J. Évaluation de l'hémostase par viscoélastométrie. *Oxymag*. janv 2016;29(146):21-5.
85. Meybohm P, Zacharowski K, Weber CF. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013* [Internet]. Springer; 2013 [cité 9 avr 2016]. p. 397-412. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-35109-9_33
86. Avis relatif aux tarifs et aux prix limites de vente au public en euros TTC du lecteur d'automesure de l'INR CoaguChek XS et de la bandelette associée visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025795386>
87. Haute Autorité de Santé. Accréditation en biologie médicale - Evaluation et amélioration des pratiques. 2014.
88. Cofrac. Analyses de biologie délocalisées (ADBD) Exigences concernant la qualité et la compétence NF ISO 22870 (2006) + NF ISO 15189 (2003).
89. P. Pernet. Examens de biologie médicale délocalisés. juin 2015;10(2):1-6.
90. The European Medical Technology Industry in Figures [Internet]. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/the_emti_in_fig_broch_12_pages_v09_pbp.pdf
91. PIPAME. Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale. 2011.
92. LEEM. Les entreprises du médicament en France - Bilan économique -Edition 2012. 2012.
93. Analyse des déclarations de ventes 2012 des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - zotero://attachment/101/ [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: <zotero://attachment/101/>
94. La « Global Medical Device Nomenclature » : une nomenclature de référence pour la gestion des dispositifs médicaux consommables [Internet]. [cité 23 août 2015]. Disponible sur: <zotero://attachment/93/>
95. Noharet R. Contribution à l'assurance qualité des dispositifs médicaux en implantologie orale: à propos de la précision du placement implantaire [Internet]. Université Claude Bernard-Lyon I; 2014 [cité 26 août 2015]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01148642/>
96. DIRECTIVE 98/79/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:331:0001:0037:FR:PDF>
97. DRASS de Midi-Pyrénées. Dispositifs médicaux : concepts et réalités de terrain. 2006.
98. Les tests de diagnostic rapide : principes, limites et perspectives [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: http://www.pathexo.fr/docfiles/ronat_tdr-principes-limites-perspective.pdf
99. SIDIV. Industrie du Diagnostic In Vitro - chiffres clés 2015. 2015.

100. European IVD Market Statistics -report 2013. EDMA; p. 1-21.
101. European IVD Market Statistics - report 2014. EDMA; 2015 p. 1-19.
102. SIDIV. Industrie du Diagnostic In Vitro-Chiffres clés 2014. 2014.
103. SIDIV. Industrie du Diagnostic In Vitro-Chiffres clés 2013. 2013.
104. LNE - Newsletter Médical Santé n°4 [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: <http://www.vertical-mail.com/sololne1306med/10.php4>
105. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. DIRECTIVE 98/79/CE oct 27, 1998 p. 1-45.
106. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation -HAS-2014 [Internet]. [cité 28 août 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf
107. 2009/108/CE L39/34 - Définition test rapide [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009D0108&from=FR>
108. Axe stratégique de développement du groupe Roche [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: https://www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/publications/Pages_18-19_10MBIO_86_SP_TELEBIO_strategie_telebiologie.pdf
109. Point of Care Testing: Clinical Applications, and the Use of Guidelines [Internet]. [cité 29 août 2015]. Disponible sur: http://www.pointofcare.net/central_florida/1-Clinical_Applications_POCT_031110.pdf
110. C. Zimmermann-Ivol. POCT aux Urgences : Gain de temps ou perte de gain ? [Internet]. Union Suisse de Médecine de Laboratoire; 2012 [cité 31 août 2015]. Disponible sur: http://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2012-05/pipette_5_2012-008_C-Zimmermann_POCT-aux-Urgences.pdf
111. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect.* 6 déc 2006;82(suppl_5):v1-6.
112. Lee EJ, Shin SD, Song KJ, Kim SC, Cho JS, Lee SC, et al. A point-of-care chemistry test for reduction of turnaround and clinical decision time. *Am J Emerg Med.* juin 2011;29(5):489-95.
113. C. Zimmermann-Ivol - 2012 - POCT aux Urgences Gain de temps ou perte de gain.pdf [Internet]. [cité 31 août 2015]. Disponible sur: http://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2012-05/pipette_5_2012-008_C-Zimmermann_POCT-aux-Urgences.pdf
114. Massignon D. Les tests de diagnostic rapides d'hémostase lors d'une hémorragie. *Rev Francoph Lab.* sept 2015;2015(475):45-52.
115. Ogawa S, Tanaka KA, Nakajima Y, Nakayama Y, Takeshita J, Arai M, et al. Fibrinogen Measurements in Plasma and Whole Blood: A Performance Evaluation Study of the Dry-Hematology System. *Anesth Analg.* janv 2015;120(1):18-25.
116. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Mizugaki A, Katabami K, Maekawa K, et al. Rapid Evaluation of Fibrinogen Levels Using the CG02N Whole Blood Coagulation Analyzer. *Semin Thromb Hemost.* 3 avr 2015;41(3):267-71.

117. Coagulation Analyzer | A&T [Internet]. [cité 28 août 2016]. Disponible sur: <http://www.aandt.co.jp/eng/product/cg.htm>
118. Labtest - Tableau des facteurs de la coagulation [Internet]. [cité 2 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/CoagulationFactorsTable.html>
119. Analyses de biologie médicale : valeurs usuelles [Internet]. Vidal. [cité 6 févr 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id10442.htm#reco_protocoles
120. Société française d'hématologie. (2014). Hématologie [Internet]. Elsevier Health Sciences France. [cité 6 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.elsevierelibrary.fr.docelec.u-bordeaux.fr/epubreader/hmatologie64425>
121. Bouglé A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):1.
122. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-Care Testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology*. sept 2012;117(3):531-47.

ANNEXE I

Facteurs de coagulation(118)

Facteur	Dénomination	Fonction	Caractéristique
I	Fibrinogène	Substrat	
II	Prothrombine	Zymogène	Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire	Cofacteur VIIa	
IV	Calcium	Biocatalyseur	Ionisé
V	Proaccélélerine (Facteur labile)	Cofacteur	
VII	Proconvertine (Facteur stable)	Zymogène	Vitamine K dépendant
VIII	Facteur Antihémophilique A	Cofacteur	
IX	Facteur Antihémophilique B	Zymogène	Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart-Prower	Zymogène	Vitamine K dépendant
XI	Antécédent de la thromboplastine plasmatique (PTA)	Zymogène	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine (FSF)	Zymogène	

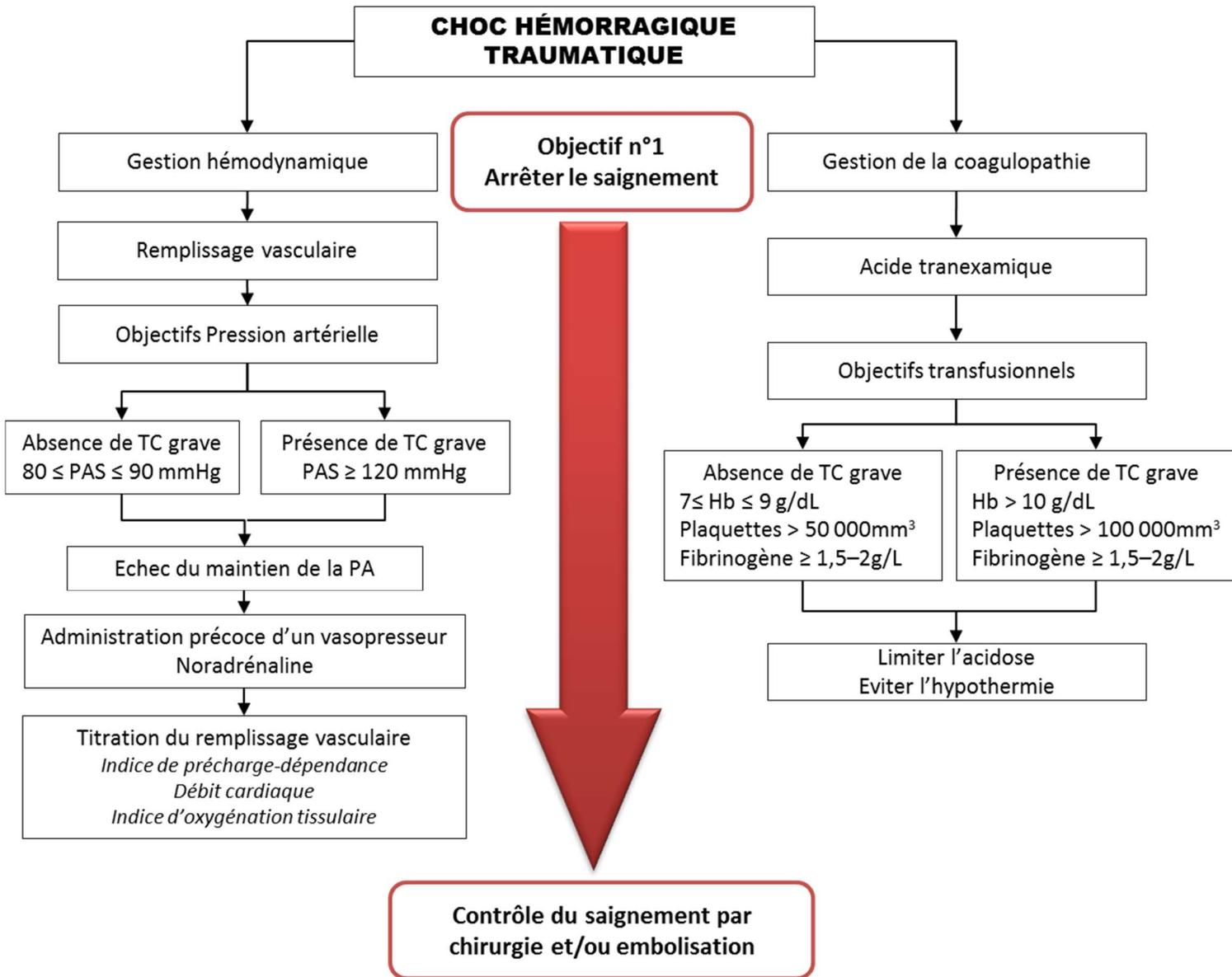
ANNEXE II

Valeurs biologiques usuelles chez l'adulte(119)

Analyse	Milieu	Valeur usuelles
Temps de céphaline activé (TCA)	plasma	30 à 35 secondes
Temps de Quick (120)	Plasma	12 à 13 secondes
Taux de prothrombine	Plasma	70 à 100 %
Temps de thrombine	Plasma	15 à 20 secondes
Fibrinogène	Plasma	2 – 4 g/L

ANNEXE III

Algorithme de prise en charge d'un choc hémorragique traumatique(121)



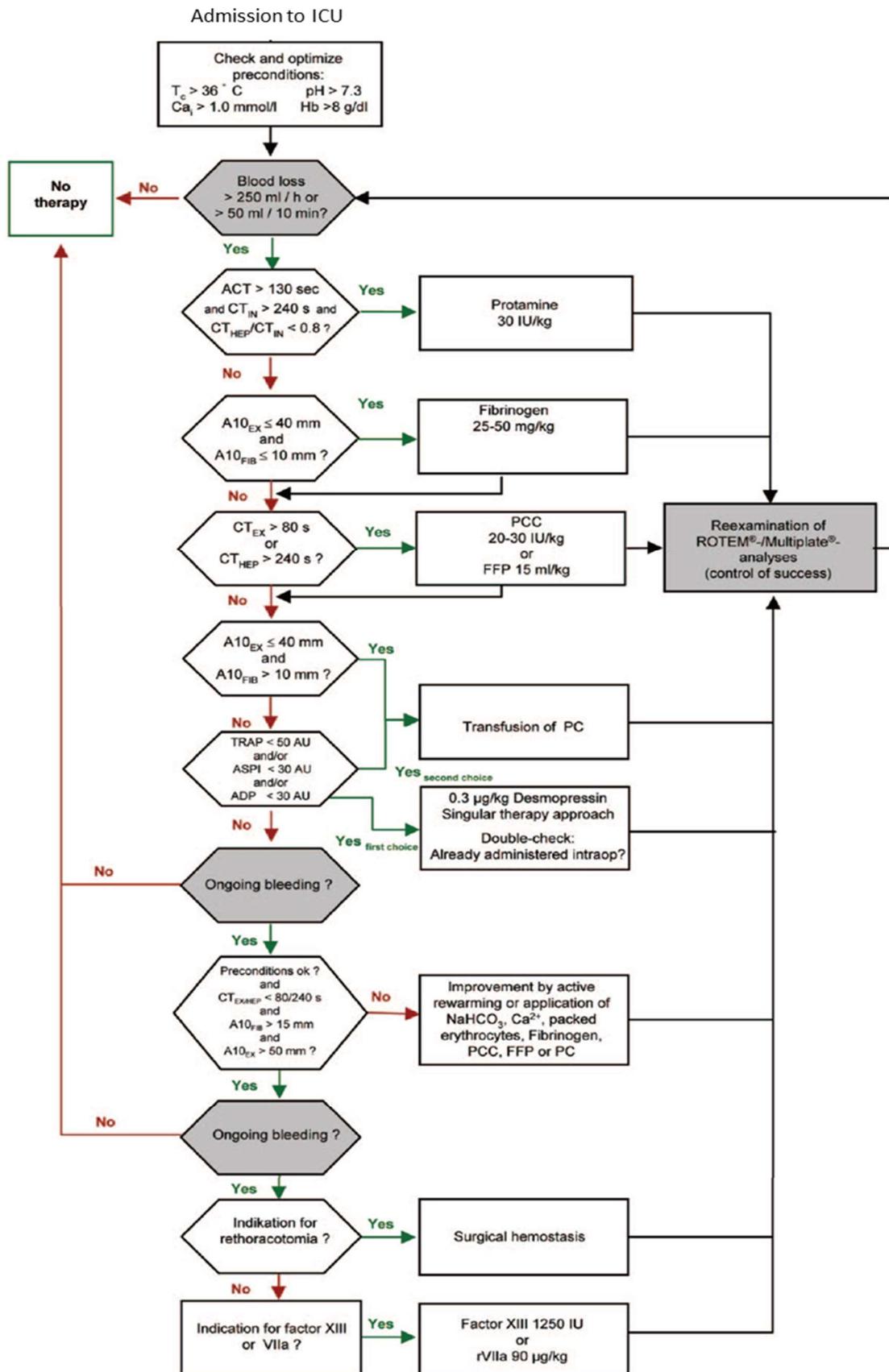
ANNEXE IV

Les solutés de remplissages : exemples

Type de soluté	Propriété	Exemples
CRISTALLOÏDE	Isotonique	Chlorure de sodium 0,9 % Glucose 5 % Ringer lactate® Bicarbonate de sodium 1,4 %
	Hypertonique	Glucose (10, 15, 20 et 30 %) Mannitol 10, 20 %
	Hypotonique	Glucose 2,5 %
COLLOÏDE	Gélatine fluide modifiée	Plasmion® Gelaspan®
	Hydroxyéthylamidon (HEA)	Voluven® Hyperhes®
	Dérivés du sang	Albumine humaine

ANNEXE V

Algorithme du damage control hémostatique avec le ROTEM(122)



ANNEXE VI

Description des différentes catégories de dispositifs médicaux(93)

FAMILLE DE DISPOSITIFS MEDICAUX	CLASSE DE DISPOSITIFS MEDICAUX
DMDIV	DMDIV d'auto-diagnostic DMDIV hors auto-diagnostic
DM d'équipement	Appareils médicaux électroniques/lasers Appareils émettant des rayonnements ionisants à visée thérapeutique ou diagnostic Ventilation/Anesthésie-réanimation DM d'optique et ophtalmique DM d'équipement dentaire Autres DM d'équipement DM communicants (TICS) et logiciel/informatique médicale
DM implantables	Cardiologie Orthopédie/traumatologie Neurologie Ophtalmologie ORL Dentaire (hors sur-mesure) Autres implants
DM sur-mesure	Dentaire Orthopédie/traumatologie Autres
DM consommables et/ou à usage individuel	Dentaire Audiologie Optique Chirurgie réparatrice/Esthétique Respiration/Oxygénation Hygiène et soins Appareil urogénital-incontinence Dialyse Auto-traitement –Auto surveillance Compression-immobilisation- traumatologie-rééducation et suppléance orthopédique (hors sur-mesure) Aide à la vie et compensation au handicap Injection-perfusion-nutrition Autres DM

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

A travers des réformes et l'évolution des technologies, la santé se transforme pour s'adapter à la demande et aux besoins de la Société. L'univers pharmaceutique et en particulier, le secteur des médicaments fonctionne par cycle, fluctuant entre croissance et ralentissement. Les industries pharmaceutiques sont obligées de repérer ou de créer de nouvelles tendances.

Un secteur est en plein essor : les dispositifs médicaux qui permettent d'associer santé et technologie. De cette grande famille se dégage la branche des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Ces produits de santé sont essentiels car ils interviennent dans 80% des prises de décisions médicales à l'hôpital. Avec l'avancée des techniques, les diagnostics deviennent aisés et personnalisés, notamment avec les tests compagnons justifiant l'utilisation et donc la réussite d'un traitement via des biomarqueurs. Les progrès franchissent aussi les portes des urgences hospitalières avec des outils de diagnostic délocalisé : Test de Diagnostic Rapide (TDR).

L'utilisation des TDR pour effectuer des examens au lit du patient est un atout car ils sont caractérisés par leur rapidité et leur facilité d'utilisation. Lors d'une hémorragie sévère chez un patient, l'arrêt du saignement est dépendant d'un phénomène complexe : la coagulopathie. La prise en charge précoce de ce trouble de l'hémostase via à un bilan sanguin incluant le dosage du fibrinogène est essentiel pour la survie du patient. Traditionnellement effectué dans le laboratoire de l'hôpital, ce dosage retarde la prise en charge avec des résultats obtenus après 60 minutes. De nouvelles méthodes analytiques associées à des TDR se développent sur ce marché, en pleine croissance. S'ils présentent un réel intérêt pour les services hospitaliers et les laboratoires, ces produits ont également des inconvénients dont leur coût et la qualité des analyses. Les laboratoires devront mettre en place des outils légitimant la place des TDR dans ces services.

MOTS-CLEFS

Hémostase, Coagulopathie, Fibrinogène, Examen de Biologie Médicale Délocalisé, Dispositif de diagnostic in vitro, Test de diagnostic rapide.

DISCIPLINE

Sciences pharmaceutiques

UFR

Université de Bordeaux

UFR des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat - 33076 BORDEAUX