





UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2017 THESES 2017 TOU3 2102

Mémoire de DES de Biologie Médicale

TENANT LIEU DE THESE D'EXERCICE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

PAVIOT, Camille, Marie Née le 26.03.1990 à Tours (37)

"Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN), l'exemple du Temps de Génération de Thrombine"

Le 14 décembre 2017

Directeur de thèse : Madame le Docteur Geneviève Freyburger

JURY

Président : Madame le Professeur Florence Taboulet 1er assesseur : Madame le Docteur Sylvie Colomer 2ème assesseur : Madame le Professeur Chloé James 3ème assesseur : Madame le Docteur Stéphanie Roullet

Table des matières

Tabl	le des matières	2
Tabl	le des illustrations	4
Tabl	les des tableaux	5
Rem	nerciements	8
Abré	éviations	10
Intro	oduction	12
I. L	Le système de santé en France	13
A.	Généralités	13
В.	1. L'Etat	15
	Le Parlement Le Ministère des Solidarités et de la Santé	
	4. La sécurité sociale	
	5. Organisation du système de soin au niveau régional : l'ARS	
C.		
	La cotation, le « B » Particularités du B hospitalier	
	La tarification à l'activité ou T2A hospitalière	
	Les conditions de prise en charge des actes de biologie	
	5. Comment se présente le contenu de la NABM ?	
	6. Modalités d'inscription à la NABM	
	7. Les acteurs de l'inscription à la NABM	26
D.		29
	La Nomenclature dite de Montpellier	
	RIHN présentation et définition	
	3. Liste RIHN et son financement	
	4. Les établissements concernés par les RIHN et leur financement	
	Dépôt des dossiers pour les candidats à l'inscription aux RIHN	34
II. L	L'exemple du temps de génération de thrombine	37
A.		
	Historique du temps de génération de thrombine	
	2. Le temps de génération de thrombine : fonctionnement	
	L'apport du TGT par rapport aux tests classiques Un test, des méthodes	
B.		
	Méthode et quantification des publications Principales indications du TGT dans la littérature	
	Principales indications du TGT dans la litterature Les méthodes utilisées	
	Focus sur les études démontrant une application clinique du TGT	
C.	La démarche du dossier RIHN pour la génération de thrombine	prise en
ch	arge par le CHU de Bordeaux	
	1. Les étapes de la démarche RIHN pour le TGT	
	2. Etat des lieux du projet en octobre 2017 :	66

Conclusion	68
Annexe na Classification de Montpellier	70
Annexe nº2 Lettre d'intention	71
Annexe n3 Dossier de demande d'inscription au RIHN	78
Annexe n ⁴ Résultats d'enquête : utilisation du TGT en France	83
Bibliographie	85
Serment de Galien	89

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma récapitulatif du système de santé, Source : Dr C.Sagnès Raffy,	
Organisation générale du système de santé en France, cours DCEM2 2009-2010 ³	14
Figure 2 Descriptif de la construction des GHM et GHS à partir des éléments	
descriptifs du séjour 19	23
Figure 3 Tarification des établissements de santé par l'équipe de la MT2A sous la	
coordination de Christophe Andréoletti 19	25
Figure 4 Inscription sur la liste NABM : Nomenclature des actes de biologie médica	ile 26
Figure 5 tarification des établissements de santé 'équipe de la MT2A sous la	
coordination de Christophe Andréoletti (2007) 19	29
Figure 6 Les 3 piliers de soutien à l'innovation comme décrits dans l'instruction du 3 juillet 2015	31 32
Figure 7 Réaction de formation de thrombine et clivage du substrat fluorescent 45	38
Figure 8 Détail du substrat Z-Gly-Gly-Arg-AMC générateur de fluorescence après	
action de la thrombine ⁴⁶	38
Figure 9 Réception du signal de fluorescence en fonction du temps ⁴⁷	38
Figure 10 Courbe de génération de thrombine (dérivée 1ère) 45	39
Figure 11 Détail des étapes de la cascade de coagulation en fonction du temps sui	: la
courbe de génération de thrombine selon Thomas Lecompte 51	41
Figure 12 Thrombogrammes en PRP : exemples d'une courbe d'un plasma normal	
(hachuré), courbe d'un désordre prothrombotique et potentiellement hémorragique	
(traitement AVK) 59	
Figure 13 Courbes acquises par le laboratoire Pellegrin depuis 2008 sur les plasma	ЭS
de contrôle de l'ECAT, G.Freyburger	
Figure 14 Le thrombinoscope STAGO (photographié au CHU de Bordeaux)	44
Figure 15 Résultats des EEQ de l'ECAT de l'ETP du laboratoire Pellegrin depuis	
2011, G. Freyburger	45
Figure 16 Ceveron Alpha permettant de réaliser le TGA Technoclone de façon	40
	46
Figure 17 Automate Thrombodynamics Analyser Device (T2-T) Hemacore	47
(photographié au CHU de Bordeaux)	47
Figure 18 Photo de la formation du caillot de fibrine à différents temps sur	40
Thombodynamics ⁶⁷ Figure 19 Le ST Genesia, Stago ⁶⁸	
-	
Figure 20 L'automate BCP XP Siemens ⁶⁹	
Figure 21 Le système Atellica COAG 360 ⁷⁰	οU
Figure 22 Principales revues publiant sur le TGT, la taille des bulles représente le	
nombre de publications, leur coordonnée en Y représente l'année moyenne du	52
thème TGT dans la revue avec les écart-typesFigure 23 Suivi du nombre de publications par an appliquant le TGT jusqu'en	JJ
septembre 2017septembre 2017	51
Figure 24 Nombres d'articles sur le TGT par thématique sur la période 2014-2017	
inguist = internoted a artifold out to their partition alique out ta periode EUTT EUTT	-

Figure 25 Nombre de publications abordant les 5 thématiques sur la période 1953	
2017	. 57
Figure 26 Répartition des méthodes utilisées, publications sur la période 2014-20	17
	. 58
Figure 27 Synthèse des villes utilisant le TGT en France ainsi que les domaines	
d'application, entre parenthèse figurent le nombre de tests et la période sur laquel	le
le laboratoire a fait son recueil de données	. 64
Figure 28 Répartition de l'utilisation du TGT par ville	. 65
Figure 29 Présentation de la lettre d'intention de mars 2016, Dr Freyburger	. 66

Tables des tableaux

Tableau 1 : Description du Test de generation de thrombine dans liste RIHN vers	sion 33
Tableau 2 Utilisation des réactifs en fonction de l'objectif clinique pour le test TG Technothrombin ⁶⁴	
Tableau 3 Comparatif des méthodes de réalisation du TGT.	51
Tableau 4 Thématiques retenues pour les articles abordant le TGT de 2014 à 20	17
Tablesu E Mata alás utilisás pour reabarabar les articles correspondent quy E	55
Tableau 5 Mots clés utilisés pour rechercher les articles correspondant aux 5 chématiques majeures sur toute la période de publication	56
Tableau 6 Potentielles applications cliniques du TGT selon Duarte et al. 45	59
Tableau 7 : Quelques publications donnant des repères chiffrés pour l'interprétat	ion
du TGT (TVP = Thrombose Veineuse Profonde)	60
Tableau 8 Liste des analyses d'hémostase candidates au RIHN en mars 2017	62
Tableau 9 : Trame du tableau à remplir pour le dossier de candidature au RIHN.	63
Tableau 10 Détails des modifications apportées au tableau de candidature pour	
correspondre au TGT	63
Tableau 11 Valeurs témoins de 5 équipes (FT = facteur tissulaire, PPP = plasma	
pauvre en plaquettes, PRP= plasma riche en plaquette, ETP = endogenous thror	mbin
ootential)	66



PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H. Immunologie

M. BERNADOU J Chimie Thérapeutique

M. CAMPISTRON G. Physiologie
M. CHAVANT L. Mycologie
Mme FOURASTÉ I. Pharmacognosie
M. MOULIS C. Pharmacognosie
M. ROUGE P. Biologie Cellulaire
M. SIÉ P. Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E. Pharmacologie M. FAVRE G. **Biochimie** M. HOUIN G. Pharmacologie M. PARINI A. Physiologie Bactériologie - Virologie M. PASQUIER C. (Doyen) Bactériologie - Virologie Mme ROQUES C. Mme ROUSSIN A. Pharmacologie Pharmade Clinique Mme SALLERIN B. M. VALENTIN A. Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M. Immunologie
Mme BARRE A. Biologie
Mme BAZIARD G. Chimie phare

Mme BAZIARD G. Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S. Mathématiques – Biostat
Mme BERNARDES-GÉNISSON V. Chimie thérapeutique

Mme COUDERC B. Biochimie M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) Physiologie Mme DOISNEAU-SIXOU S. **Biochimie** M. FABRE N. Pharmacognosie M. GAIRIN J-E. Pharmacologie Pharmacie Galénique Mme GIROD-FULLANA S. Mme MULLER-STAUMONT C. Toxicologie - Sémiologie Mme NEPVEU F. Chimie analytique M. SALLES B. Toxicologie M. SÉGUIB. Biologie Cellulaire

M. SOUCHARD J-P. Chimie analytique
Mme TABOULET F. Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P. Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. Mme DE MAS MANSAT V. (*) Mme GANDIA-MAILLY P. (*) Mme JUILLARD-CONDAT B. M. PUISSET F.

Mme ROUZAUD-LABORDE C. Mme SÉRONIE-VIVIEN S. Mme THOMAS F. (*) Pharmacie Clinique Hématologie Pharmacologie Droit Pharmaceutique Pharmacie Clinique Pharmacie Clinique Biochimie Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*) Chimie Thérapeutique Mme AUTHIER H. Parasitologie M. BERGÉ M. (*) Bactériologie - Virologie Mme BON C. Biophysique M. BOUAJILA J. (*) Chimie analytique Mme BOUTET E. (*) Toxicologie - Sémiologie Pharmacie Galénique M. BROUILLET F. Mme CABOU C. **Physiologie** Mme CAZALBOUS. (*) Pharmacie Galénique Mme CHAPUY-REGAUD S. Bactériologie - Virologie Mme COLACIOS-VIATGE C. Immunologie Mme COSTE A. (*) Parasitologie M. DELCOURT N. **Biochimie** Mme DERAEVE C. Chimie Thérapeutique

Mme ÉCHINARD-DOUIN V. Physiologie

Mme EL GARAH F. Chimie Pharmaceutique Mme EL HAGE S. Chimie Pharmaceutique

Mme FALLONE F. Toxicologie

Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B. Chimie Pharmaceutique

Mme JOUANJUS E. Pharmacologie Mme LAJOIE-MAZENC I. **Biochimie** Mme LEFEVRE L. Physiologie Mme LE LAMER A-C. Pharmacognosie M. LEMARIE A. **Biochimie** M. MARTIG. Pharmacognosie Mme MIREY G. (*) Toxicologie Mme MONFERRAN S. **Biochimie** M. OLICHONA. **Biochimie** PEM. PERE D. Pharmacognosie Mme PORTHE G. Immunologie Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) Chimie Analytique M. SAINTE-MARIE Y. Physiologie

M. STIGLIANI J-L. Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*) Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D. Hématologie
Mme TOURRETTE A. Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M. Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*) Mathématiques

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C. Physiologie
Mme FONTAN C. Biophysique
Mme KELLER L. Biochimie
Mme PALUDETTO M.N. Chimie thérapeutique
M. PÉRES M. Immunologie
Mme ROUCH L. Pharmacie Clinique

^(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Geneviève Freyburger, je tiens à vous remercier de m'avoir confiée ce sujet d'actualité qui m'a beaucoup intéressée. Ce fut un plaisir de réaliser ce travail avec vous, merci pour votre écoute, votre réactivité, votre gentillesse et votre aide précieuse. La passion que vous mettez dans votre travail m'impressionne beaucoup. L'intérêt et la motivation que vous portiez à mon travail étaient très dynamisants pour toujours aller plus loin.

Veuillez trouver ici l'expression de ma très grande reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

A ma présidente de jury,

Madame le Professeur Florence Taboulet, je tenais à vous remercier sincèrement de l'intérêt et de l'enthousiasme que vous avez immédiatement portés à mon travail et cela dès nos premiers échanges de mail. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de vous déplacer à Bordeaux pour m'évaluer. Je garde de bons souvenirs de vos enseignements et de vos conférences Bioéthiques à la faculté de Toulouse.

Soyez assurée de ma grande reconnaissance et de mon profond respect.

A mon jury,

A Madame le Docteur Sylvie Colomer, je vous remercie d'avoir accepté avec gentillesse d'évaluer ce mémoire de DES. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

A Madame le Professeur Chloé James, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tenais à vous remercier aussi pour votre écoute, votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à mon cursus et à ma recherche de thèse lors de mon passage dans votre service en tant qu'interne. Soyez assurée de ma gratitude et de mes sentiments les plus respectueux.

A Madame le Docteur Stéphanie Roulet, je tenais à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de mes sentiments respectueux.

Aux équipes des laboratoires, à mes co-internes,

Merci aux laboratoires qui m'ont accueillie et formée au cours de ces 4 ans d'internat. Tout particulièrement, le laboratoire du CH d'Arcachon qui m'a vue écrire cette thèse! Vous êtes une merveilleuse équipe, je ne pouvais espérer mieux pour terminer mon internat. Au laboratoire de

Bactériologie de St Denis qui m'a permise de me réconcilier avec la bactério! Au laboratoire d'hématologie Haut Lévèque où j'ai pu me perfectionner en cytologie. Au laboratoire de Bergonié, où j'ai travaillé mon autonomie et le phénotypage au sein d'une superbe ambiance. Au laboratoire Hématologie Pellegrin, où l'on m'a passionnée pour l'hématologie.

A mes co internes et collègues : Merci !! Sans votre bonne humeur mon internat n'aurait pas été ce qu'il a été! A Arcachon : Cécile, Méré et Rivana, à la Réunion : Brout, Eugénie et Zouk, à Haut Lévèque : Edona, Nico, Ninon, Simon, Solsol, à Pellegrin : Cécile, Julien G., Lena, Morgane, Pierre Elian et Sarah, à Purpan : Catoch, Elsa, Morgane, Sarah et Simon. A mes co-internes de Toulouse / Bordeaux tout particulièrement Adrien, Benoit, Carole, Célia, Chloé Edouard, Florian D., Laurent, JBiz, Julien G., Manu, Marine J., Marine L., PY, Reda, Romain C. et à Chachou mon externe préférée!

Merci, aux pharmaciennes qui m'ont permis de découvrir l'officine lors de mes stages et « boulots d'été ».

A ma famille, A mes amis,

A mes parents, à ma sœur, à mes cousins et ma famille plus éloignée! Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue toutes ces années.

A mes meilleurs amis, Merci 1000 fois sans vous la vie ne serait aussi belle : Cécile K, Florence, Henri, Nadège, Sarah Q, Solweig, Thierry...

Aux Bordelais, Alex, Claire, Jérémy, Kakmol, Marie Aude, Raluca, Yannick, aux « JP MCC » Julien, MV, PA, Pascalou, Seb, aux « rockeurs/ rockeuses » merci de m'avoir fait aimer Bordeaux comme si j'y étais née!

A toute la team de la réunion Barzouc, Elodie, Eugé, Julien, Maelle, Mathou, et mes colocs Quentin, Hélène, Caro et Damien, j'ai passé les 6 plus beaux mois de ma vie grâce à vous à la Réunion.

Aux Toulousains, merci vous qui m'avez suivie lors de ces 5 années pharma ! Particulièrement Adrien, Hélène, Marie M, Isa, Cécile C. et ma binôme Ingrid.

A la team du « poney club », Agathe (PL), Annie, Etienne, Jess, Marie, Moux, Rodney, Yo, la vie était douce à vos côtés à Toulouse!

To the Gator Team, Johanna, Marina, Virat, Wieke, I was so lucky to meet you in Florida!

Enfin, je remercie et je demande pardon à toutes les personnes que j'aurai rencontré mais que j'ai pu oublier de citer ici et surtout, merci à ceux qui nous ont quitté un peu trop tôt et qui n'ont pu voir l'aboutissement de ces longues études...

Abréviations

ACI Accord Cadre Interprofessionnel
AMC 7-amido-4-methylcoumarin

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ARS Agence Régionale de Santé

AT Anti Thrombine

ATIH Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK Anti Vitamine K

BHN Acte de Biologie Hors Nomenclature
CAT Calibrated Automated Thrombogram

CCAM Classification Commune des Actes Médicaux CEPS Comité Economique des Produits de Santé

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CIVD Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CNAMTS Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COFRAC Comité Français d'Accréditation

CPO Coordination des Prélèvements d'Organes
DGCS Direction Générale de la Cohésion Sociale
DGOS Direction Générale Organisation des soins

DGS Direction générale de la Santé
DIeS Délégation à l'Innovation en Santé

DRCI Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

DREES Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

DSS Direction de la Sécurité Sociale

ECAT External Quality Control for Assays and Tests

EEQ Evaluation Externe de la Qualité
ETP Endogenous Thrombin Potential

FAG Forfait Annuel Greffes
FAU Forfait Annuel Urgence

FVII Facteur VII

GFHT CoMETH Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose et

Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies

Hémorragiques constitutionnelles)

GHM Groupe Homogène de Malades
GHS Groupe Homogène de Séjours
HAD Hospitalisation A Domicile
HCSP Haut Conseil de Santé Publique
HPST Hôpital Patient Santé Territoire

IGAS Inspection Générale des Affaires Sociales

INVS Institut National de Veille Sanitaire

LFSS Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MCO Médecine Chirurgie Obstétrique

MERRI Mission d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

MIGAC Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

MSA Mutualité Sociale Agricole

NABM Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NN NéoNatalogie

ONDAM Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

OR Odd ratio

PAI-1 Plasminogen Activator Inhibitor-1

PHN Acte d'anatomo-Pathologie Hors Nomenclature

PPP Plasma Pauvre en Plaquettes
PRP Plasma Riche en Plaquettes

PSRS Plan Stratégique Régional de Santé

REA Réanimation

RIHN Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature de biologie et

d'anatomocytopathologie

RPCa Résistance à la protéine C activée

RR Risque Relatif

RSI Régime Social des Indépendants RSS Résumé Standardisé de Sortie RUM Résumé d'Unité Médicale

SC soins continus

SFH Société Française d'Hématologie

SI Soins intensifs

SRA Serotonine Release Assay

SSR Soins de Suite et de Réadaptation

T2A Tarification à l'activité

TCA Temps de Céphaline Activateur
TFPI Tissu Factor Pathway Inhibitor
TGA Thrombin Generation Assay

TGT Temps de Génération de Thrombine

TGT GO Temps de Génération de Thrombine Groupe d'Observation

TP Temps de Prothrombine

UNCAM Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UNOCAM Union Nationale des Organismes d'Assurance Maladie Complémentaire

UNPS Union Nationale des Professionnels de Santé VASP Vasodilator-stimulated phosphoprotein

vWF PFA Von Willebrand Factor Platelet Function Analyser

Introduction

Tout laboratoire d'analyse médicale qu'il soit en ville, au sein d'un hôpital ou d'une clinique, reçoit des prélèvements de patients. Sur ces échantillons sont réalisées des analyses prescrites par un médecin. Chaque analyse a un coût et sera, en règle générale, prise en charge par la sécurité sociale. Ces actes de biologie médicale sont remboursés car ils ont été inscrits sur une liste ou nomenclature suite à des décisions nationales entre plusieurs grands acteurs de la santé.

Le travail présenté ici vise à établir une synthèse sur les mécanismes donnant lieu au remboursement d'actes de biologie médicale particuliers, les « actes hors nomenclature ».

En effet, en 2015, dans un contexte de réduction des coûts en santé, la liste RIHN pour « Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature » est apparue pour la prise en charge précoce et transitoire de l'innovation.

Notre travail est structuré en deux grandes parties.

La première est nécessaire à la compréhension des processus décisionnels. Nous y présentons les différentes instances nationales et régionales participant aux décisions de remboursement ainsi que les mécanismes donnant accès à la prise en charge des actes de biologie, que ce soit pour une inscription aux nomenclatures principales ou pour les listes dites hors nomenclatures.

La seconde partie illustre par un exemple pratique, l'ensemble des démarches administratives et scientifiques mises en œuvre pour l'un des tests d'hémostase actuellement sur la liste RIHN et candidat à l'inscription à la NABM, le test de génération de thrombine. Après l'exposé de ses aspects techniques, une revue de la littérature met en évidence les indications majeures de ce test et les étapes des démarches locale et nationale sont suivies pas à pas.

I. Le système de santé en France

A. Généralités

En France on peut décrire le système de santé comme un ensemble de cinq acteurs.

- Tout d'abord ceux qui offrent les soins :
 - Les professions médicales et pharmaceutiques (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes), les auxiliaires médicaux (infirmières, masseurs-kinésithérapeutes...) qu'ils soient libéraux ou salariés.
 - o Les établissements de santé publics ou privés ;
 - Les réseaux de santé pluridisciplinaires regroupant des médecins, des infirmières et d'autres professionnels (travailleurs sociaux, personnel administratif, etc.) constitués pour favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge
 - Les structures de prévention : établissements de dépistage anonyme et gratuit, services de santé au travail, médecine scolaire...
- Ensuite ceux qui produisent les biens et les services en santé: l'industrie pharmaceutique par exemple, qui obéissent à des logiques économiques de marché.
- Les institutions publiques qui organisent le système dans son ensemble.
 - On distingue un niveau national (ministère de la santé) et des niveaux régionaux (agences régionales de santé appelées ARS) ou départementaux (conseils départementaux dans le domaine de l'action sanitaire et sociale).
 - Celles qui conseillent ou aident à l'organisation (Haut Conseil de Santé
 Publique ou HCSP, Institut National de Veille Sanitaire ou INVS...)
 - Celles qui contrôlent et orientent: Le Parlement (via les lois de financement de la Sécurité Sociale et de l'Objectif National des

Dépenses d'Assurance-Maladie –ONDAM), et les instances de contrôle : Cour des Comptes, Inspection Générale des Affaires Sociales – IGAS.¹

• Les financeurs :

- Les assurances maladies obligatoires constituées du Régime Général d'Assurance Maladie, de la Mutualité Sociale Agricole (MSA), du Régime Social des Indépendants (RSI) et de certains régimes spéciaux (salariés EDF, clercs...),
- Les assurances maladies complémentaires (mutuelles, assurances privées, institutions de prévoyance)
- Les ménages.²
- Les bénéficiaires, individuels ou parfois représentés par les associations de patients.¹

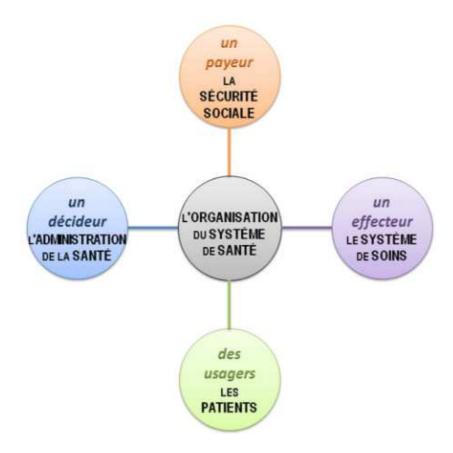


Figure 1 : Schéma récapitulatif du système de santé, Source : Dr C.Sagnès Raffy, Organisation générale du système de santé en France, cours DCEM2 2009-2010³

B. Les grands acteurs en détail

1. L'Etat

L'État est garant de l'intérêt public et de l'amélioration de l'état sanitaire de la population.

Pour cela, il doit, par ses actions, améliorer la qualité des soins, l'accès au soin pour tous sans discrimination et promouvoir la Santé Publique

On peut lister les grands axes d'action de l'Etat Français :

- assurer la prise en charge des problèmes généraux de Santé Publique : prévention collective (lutte anti-tabac, vaccination), veille sanitaire (épidémiologie, maladie à déclaration obligatoire), lutte contre les grandes pathologies et fléaux (ex : toxicomanie, alcoolisme)
- procurer une formation aux personnels de santé, définir leurs conditions d'exercice, veiller aux normes de qualité des établissements de soins et de l'industrie pharmaceutique
- exercer sa tutelle sur les Agences Régionales de Santé (ARS)
- veiller à l'adéquation de l'offre de soin par rapport aux concentrations de population (structures de soins, personnels, établissement, équipements lourds)
- exerce la tutelle sur le système de protection sociale : modalités du financement (assiette et taux de cotisations), règles de couverture de la population, règles de prise en charge des soins (tarifs et taux de remboursement), équilibre des comptes sociaux, relations avec les producteurs de soins. ³

2. Le Parlement

Chaque année le Parlement fixe les objectifs de dépenses par les Lois de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS).

Cette loi:

- Décide des orientations de la politique de santé et de sécurité sociale
- fixe l'ONDAM. C'est l'objectif prévisionnel de dépenses d'Assurance Maladie pour l'année suivante.³

3. Le Ministère des Solidarités et de la Santé

Au plan national, c'est le ministère qui intervient au nom de l'État sur le système de santé. Le ministre de la santé actuel est Agnès Buzyn.

Le ou la ministre des Affaires Sociales et de la Santé prépare et met en œuvre la politique du gouvernement dans les domaines des affaires sociales, de la solidarité et de la cohésion sociale, de la santé publique et de l'organisation du système de soins.

Les missions du ministère de la santé :

- Préparation et mise en œuvre la politique relative à la famille, à l'enfance, aux personnes âgées et à la dépendance ainsi qu'aux personnes handicapées.
- Gestion de la stratégie nationale de santé, de l'organisation de la prévention et des soins. Elaboration et mise en œuvre des règles relatives à la politique de protection de la santé contre les divers risques susceptibles de l'affecter.
- Préparation et mise en œuvre des règles relatives aux régimes et à la gestion de sécurité sociale ainsi des organismes qu'aux organismes complémentaires, en matière d'assurance vieillesse, de prestations familiales et d'assurance maladie et maternité. De plus, en partenariat avec le ministre du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social, en matière d'accidents du travail et de maladies professionnelles. Et enfin, conjointement avec le ministre des Finances et des Comptes Publics, préparation de la loi de financement de la sécurité sociale.
- Participation, en lien avec le ministre de l'Économie, à la préparation et à la mise en œuvre de la politique de développement de l'économie sociale et solidaire.
- Mise en œuvre des programmes de lutte contre la pauvreté. Participation à l'action du Gouvernement en matière de minima sociaux, d'insertion économique et sociale et d'innovation sociale.
- Promouvoir les mesures destinées à faire respecter les droits des femmes dans la société, à faire disparaître toute discrimination à leur égard et à accroître les garanties d'égalité dans différents domaines (politique, économique, professionnel, éducatif...) 4

Le ministère de la santé, des affaires sociales et du droit des femmes se divise en plusieurs directions dont: DGCS (Direction Générale de la Cohésion Sociale), DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins), DGS (Direction Générale de la Santé), DSS (Direction de la Sécurité Sociale), DIeS (Délégation à l'Innovation en Santé) et DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques). ⁵

a) Les directions du Ministère de la Santé

Direction Générale de la Santé (DGS)

Elle propose les objectifs et les priorités de la politique de santé publique et fixe le cadre législatif et réglementaire. La DGS est chargée d'élaborer les plans de santé publique ainsi que les programmes nationaux de santé. Elle dispose d'un vaste champ de compétence : orientation de la recherche en santé, prévention des risques infectieux, des maladies chroniques et des risques sanitaires. Elle conduit la lutte contre la toxicomanie et la politique nutritionnelle.

La DGS assume la veille et la sécurité sanitaire, en garantissant la capacité du système de santé à détecter, analyser et gérer les alertes et les situations sanitaires exceptionnelles.

Cette direction tend à garantir la déontologie, la transparence et l'accès de tous à des soins de qualité. Elle est responsable de la qualité des pratiques professionnelles, des recherches biomédicales et des produits de santé et assure leur prise en charge par l'assurance maladie.

La DGS assure la tutelle des agences sanitaires, participe au pilotage des agences régionales de santé (ARS). Elle appuie la position française lors de l'élaboration des textes de santé ou de sécurité sanitaire aux niveaux européen et international.⁶

Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)

La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) élabore et s'assure de la mise en œuvre des politiques publiques. Elle travaille à anticiper les enjeux futurs du système de santé : satisfaire aux besoins de soins croissants de la population tout en assurant la pérennité du système de financement solidaire.⁷

<u>Direction Générale de la Cohésion Sociale (DGCS)</u>

La DGCS a pour mission de concevoir, piloter et évaluer les politiques publiques de solidarité, de développement social et de promotion de l'égalité. Ses objectifs sont de favoriser la cohésion sociale et le soutien à l'autonomie des personnes. La DGCS gère 4 programmes budgétaires et assure la préparation et l'application de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) pour le secteur médicosocial.⁸

Direction de la Sécurité Sociale (DSS)

La DSS est chargée de l'élaboration et de la mise en œuvre de la politique relative à la Sécurité sociale : assurance maladie, accidents du travail et maladies professionnelles, retraite, famille, dépendance, financement et gouvernance. ⁹

b) Agences et instituts d'expertise et coordination

Les décisions de l'état s'appuient sur des rapports scientifiques émanant de structures référentes dans le domaine de la santé publique.

Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) :

Le HCSP est un organisme consultatif, organisé en quatre commissions spécialisées : Maladies infectieuses et maladies émergentes, Maladies chroniques, Risques liés à l'environnement et Système de santé et sécurité des patients.

Ce conseil a été créé par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et mis en place en 2007. La loi concernant la modernisation du système de santé (du 26 janvier 2016) a modifié les missions du HCSP (article L.1411-4 du Code de la santé publique).

Le HCSP a pour missions de :

 contribuer à l'élaboration, au suivi et à l'évaluation de la Stratégie nationale de santé,

- o fournir aux pouvoirs publics, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques de prévention et de sécurité sanitaire,
- fournir aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique,
- o contribuer à l'élaboration d'une politique de santé de l'enfant. 10

• Haute Autorité de Santé (HAS) :

La HAS est une autorité publique indépendante, qui participe à la régulation du système de santé par une démarche qualité. Elle exerce ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique. Ses missions sont définies aux articles 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale.

On distingue 3 grands axes dans ses missions.

Tout d'abord, la HAS évalue d'un point de vue médical et financier les produits, les actes, les prestations et les technologies de santé. Son avis intervient en vue de leur admission au remboursement par la sécurité sociale. Par la suite la HAS élabore des recommandations sur les stratégies de prise en charge.

D'autre part, la HAS certifie les établissements de santé et accrédite les praticiens de certaines disciplines afin de garantir une qualité optimale des soins ainsi que la sécurité des patients. Son champ d'intervention touche aussi bien les hôpitaux que la médecine de ville.

Enfin la HAS a aussi une mission d'information des professionnels de santé et du public sur le bon usage des soins et les bonnes pratiques. Elle se doit notamment d'informer le public sur la qualité de la prise en charge dans les établissements de santé. ¹¹

4. La sécurité sociale

La sécurité sociale est constituée de plusieurs branches. Nous nous concentrerons sur la branche maladie qui assure la prise en charge des dépenses de santé des assurés malades et garantit l'accès aux soins.

L'organisation :

On distingue trois principaux régimes d'assurance maladie qui gèrent la branche maladie: le régime général (CNAMTS), le régime agricole (MSA) et le régime des indépendants (RSI), tous trois regroupés au sein de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

• <u>Le rôle de l'UNCAM</u>:

UNCAM a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Elle conduit la politique qui détermine les liens entre l'assurance maladie et les professionnels de santé libéraux. Elle définit le champ des prestions admises au remboursement et fixe le taux de prise en charge des soins.

Les prestations versées :

On distingue les prestations versées en nature et celles versées en actes.

En nature, elles correspondent au remboursement des frais de santé comme par exemple les frais de médecine générale, les frais d'analyses et d'examens de laboratoire, les frais d'hospitalisation, les frais de transport des malades...

En espèces, elles compensent la perte d'un revenu pour les personnes devant cesser leur activité professionnelle pour raison de santé. (Indemnités journalières, pension invalidité...)

Conditions de prises en charge :

Pour une prise en charge par l'assurance maladie, les soins et produits doivent remplir deux conditions :

 Être dispensés par un établissement public ou privé autorisé ou un praticien ou un personnel paramédical dûment habilité à exercer, Figurer dans la nomenclature des actes professionnels ou sur la liste des médicaments et produits remboursables.

Organisation du remboursement :

En principe, l'assuré est tenu de faire l'avance des frais, la Sécurité sociale remboursant ensuite à l'assuré. Cependant, il existe des conventions de " tierspayant " prévoyant le paiement direct par la caisse au prestataire de service (médecin, laboratoire...) ¹²

5. Organisation du système de soin au niveau régional : l'ARS

L'Agence Régionale de Santé (ARS) est un établissement public administratif chargé de mettre en œuvre la politique de santé publique au niveau régional. Elle a été créée par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires (HPST).

Les ARS de chaque région sont placées sous la tutelle des ministres chargés de la santé, de l'assurance maladie, des personnes âgées et des personnes handicapées.

C'est le conseil des ministres qui nomme un directeur général de l'agence régionale de santé.

Les ARS ont 2 grandes missions :

- Améliorer la santé de la population
- Accroître l'efficience du système de santé

De ces 2 grandes axes se dégagent une vingtaine d'objectifs dont les suivants : réguler l'offre de santé au niveau régional, répartir l'offre de soins sur le territoire, maîtriser les dépenses de santé, respecter l'objectif national de dépenses d'assurance maladie et développer des actions de santé publique mieux ciblées, adaptées aux besoins de chaque région

Un Plan Stratégique Régional de Santé (PSRS) est rédigé et définit les priorités de santé de la région et les objectifs associés pour les cinq prochaines années.

C. Prise en charge des analyses de biologie

1. La cotation, le « B »

En France, le tarif des analyses médicales n'est pas libre. Il est fixé, selon l'article L 162-14-1 du Code de la Sécurité Sociale chaque année¹³ par un accord entre 3 acteurs : la caisse nationale d'assurance maladie, l'Etat et les syndicats représentatifs des biologistes directeurs.

Le tarif d'une analyse résulte de la multiplication entre la valeur de la lettre clé B et du coefficient affecté à l'analyse.¹⁴

- o La valeur de la lettre clé B est déterminée par l'accord tripartite.
- Le coefficient est fixé par arrêté, dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale NABM (arrêté du 3 avril 1985 modifié et art. R. 162-18 du code de la sécurité sociale).

La cotation minimale d'un ou de plusieurs actes de biologie médicale sur prélèvement de sang, effectués pour un même assuré dans un laboratoire, ne peut être inférieure à la cotation B 20.15

A compter de janvier 2017, le B est coté à 0,27 euros en France métropolitaine. En effet la valeur du B varie suivant la région (plus élevée dans les DOM). ¹⁶ Ceci concerne toutes les analyses réalisées en dehors d'un hôpital ou d'une clinique (donc par exemple dans un laboratoire de ville).

2. Particularités du B hospitalier

A l'hôpital, la cotation est différente. Le B hospitalier est inférieur au B « de ville » car il ne tient pas compte de la phase pré analytique et de certains paramètres post analytiques, souvent réalisés hors laboratoire à l'hôpital (par exemple le prélèvement qui a lieu le plus souvent dans les services).¹⁷

Depuis 1992 et par convention avec la D.H.O.S., le CHU d'Angers assure la gestion de la Base de Données des Coûts par Activité (dite « Base d'Angers »). L'objectif de la base est d'appréhender les coûts de production d'activités de l'hôpital et de pouvoir comparer dans le temps l'évolution de ses coûts à ceux de l'échantillon.¹⁸

Le B hospitalier est évalué à 0,155 euros selon la base d'Angers.

Une notion importante : la biologie n'est pas individualisée financièrement dans les structures de soin hospitalières, en effet les analyses de biologie sont inclues dans des forfaits appelés GHS (Groupe Homogène de Malades). ¹⁷ Ceci est réalisé dans le cadre de la tarification à l'activité que nous détaillons dans le paragraphe suivant.

3. La tarification à l'activité ou T2A hospitalière

a) Présentation générale

Depuis la réforme de la tarification à l'activité des établissements de santé (loi de financement de la Sécurité sociale de 2003), les remboursements à l'hôpital sont encadrés par la T2A (tarification à l'activité).

Un patient est classé à son arrivée dans un GHM (Groupe Homogène de Malades) puis dans un GHS (Groupe Homogène de Séjour).

Par exemple, si un patient rentre pour une appendicite simple et qu'il ne présente pas de complications, le service sera remboursé sur la base d'un tarif identifié par le code 06C091 « GHS appendicectomie non compliquée niveau 1» qui comprend la chirurgie, l'imagerie, les traitements et la biologie.

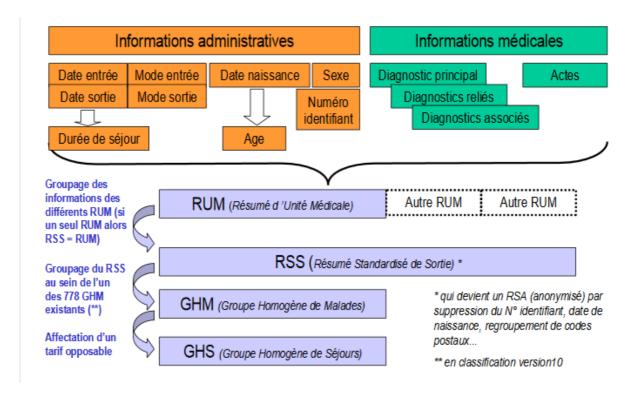


Figure 2 Descriptif de la construction des GHM et GHS à partir des éléments descriptifs du séjour 19

Les actes de biologie médicale sont donc inclus dans le forfait GHS. Ainsi, pour les études de coût, il est difficile d'estimer les dépenses précises destinées à financer la biologie à l'hôpital.

La T2A s'appuie sur la mise en œuvre de mécanismes du marché :

- le paiement sur la base d'un séjour en GHS ;
- la correction du prix de référence (GHS) par l'application d'un coefficient MCO.

Le sigle MCO correspond au coefficient correcteur pour les séjours hospitaliers en « médecine, chirurgie, obstétrique ». Ceci pour les différencier des institutions qui ont des activités en santé mentale, en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) ou des Hospitalisations A Domicile (HAD).

Chaque champ d'activité (MCO, psychiatrie, SSR et HAD) présente ses propres spécificités, notamment pour les règles de tarification... ²⁰

Particularité des cliniques privées, la facturation dans les cliniques se décompose en :

- une facturation d'un prix global du séjour établi à partir d'une échelle nationale de tarifs par GHS. Auparavant, le principe de facturation était basé sur des frais d'hébergement à la journée et des frais d'environnement à l'acte mais cela a été supprimé.
- une facturation en sus des consommations intermédiaires (liste exhaustive établie par le Ministère);
- une facturation en sus des honoraires médicaux.

Le GHS est donc la base de facturation même en cliniques privées.¹⁹

b) Le financement des soins au sein de la T2A à l'hôpital

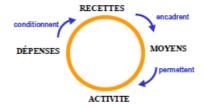
Dans le système de tarification à l'activité ou T2A, comme son nom l'indique : les financements sont liés à l'activité. Ce système diffère du schéma précédent où les financements étaient calculés sur le budget de l'année passée.

Avant la T2A : les ressources allouées aux établissements étaient reconduites par rapport aux budgets de l'année précédente (moyens déconnectés de l'évolution de l'activité)

L'autorisation de dépenses conditionne les recettes attendues, qui encadrent les moyens, qui permettent la réalisation d'un certain niveau d'activité, <u>ce niveau n'ayant aucune influence sur l'autorisation de dépenses de l'année suivante</u>

Avec la T2A : les ressources sont calculées à partir d'une estimation d'activités et de recettes.

Le niveau d'activités génère des recettes qui autorisent l'engagement de dépenses transformées en moyens, qui permettent la réalisation d'un certain niveau d'activités, qui génère les recettes...



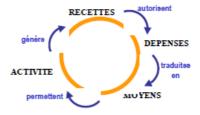


Figure 3 Tarification des établissements de santé par l'équipe de la MT2A sous la coordination de Christophe Andréoletti ¹⁹

4. Les conditions de prise en charge des actes de biologie

Pour être pris en charge par la sécurité sociale un examen doit être inscrit sur une liste appelée « NABM » pour « Nomenclature des actes de biologie médicale »²¹.

5. Comment se présente le contenu de la NABM?

Chaque acte est défini par :

- un code
- un libellé
- un coefficient
- diverses conditions de prise en charge médicales et techniques
- sa rédaction sur les comptes-rendus
- éventuellement des règles de codage

Un exemple: L'hémoglobine glyquée

« 1577 Hémoglobine glyquée HbA1c : B 40 (soit 10.8 euros)

Uniquement dans le suivi de l'équilibre glycémique

Le compte rendu doit mentionner la technique utilisée et ses valeurs de référence » 22

6. Modalités d'inscription à la NABM

Le processus qui mène ou non à l'inscription d'un acte de biologie à la NABM est défini dans Article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale. Les conditions requises, l'inscription et la radiation d'un acte sont décidées par l'UNCAM après avis de la HAS et de l'UNOCAM. Le ministre chargé de la santé peut également procéder d'office à l'inscription ou à la radiation d'un acte ou d'une prestation pour des raisons de santé publique._23

Le schéma ci-après présente les instances qui décident de l'inscription.

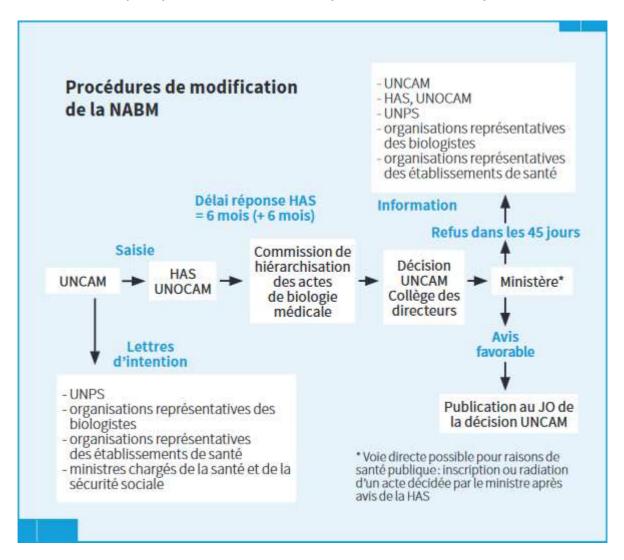


Figure 4 Inscription sur la liste NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale 17

7. Les acteurs de l'inscription à la NABM

Remarque : Dans ce chapitre nous ne reviendrons pas sur les missions du ministère, de l'UNCAM et de la HAS déjà décrites dans le chapitre précédent.

a) UNOCAM : L'Union Nationale des Organismes d'Assurance Maladie complémentaire

Au sein de l'UNOCAM, les différentes familles d'organismes complémentaires d'assurance maladie (mutuelles, entreprises d'assurances et institutions de prévoyance) peuvent décider des positions communes sur toute question relative à l'assurance maladie. C'est une instance de concertation qui a été créée pour améliorer les relations entre l'assurance maladie complémentaire d'une part et l'assurance maladie obligatoire d'autre part. ²⁴

Depuis la publication de la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, l'UNOCAM peut examiner avec l'UNCAM les programmes annuels de négociations avec les professionnels de santé. ²⁵

L'UNOCAM rend un avis « motivé et public sur les projets de loi relatifs à l'assurance maladie et de financement de la sécurité sociale » ²⁵ et notamment sur le projet qui fixe les ressources et les dépenses des différentes branches de la Sécurité sociale pour l'année suivante, avec des objectifs pluriannuels.

L'UNOCAM est aussi consultée sur la fixation des taux de remboursement de l'assurance maladie obligatoire et sur les conditions de leur modification (honoraires, médicaments, interventions en établissement de santé, *etc.*). En effet, tout ce qui ne sera pas pris en charge par l'assurance maladie obligatoire, sera soit à la charge du patient soit remboursé par l'assurance complémentaire.

Ensuite, l'UNOCAM doit être consultée sur toutes les modifications des règles de prise en charge des actes et des prestations de santé par la Sécurité sociale, qui sont fixées par les nomenclatures des actes et prestations remboursés.

Et enfin, l'UNOCAM participe au Comité économique des produits de santé *(CEPS)* qui fixe les prix et les tarifs des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux). ²⁴

b) UNPS: L'Union Nationale des Professionnels de Santé

L'UNPS a été créée par la Loi portant réforme de l'Assurance maladie du 13 août 2004. C'est une association de type loi 1901. Elle est constituée par les représentants de 23 organisations syndicales de professionnels de santé en exercice libéral en France considérées comme les plus représentatives.

L'UNPS représente 12 professions de santé soit près de 400 000 professionnels libéraux.

Les métiers représentés sont les suivants : audioprothésistes, chirurgiens-dentistes, biologistes responsables, infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes rééducateurs, médecins généralistes et spécialistes, orthophonistes, orthoptistes, pédicures-podologues, pharmaciens titulaires d'officine, transporteurs sanitaires, sages-femmes.

Les biologistes responsables sont représentés par le SBD Syndicat des Biologistes, le président est Mr François Blanchecotte.

Xavier Bertrand, ancien Ministre de la Santé avait défini l'UNPS comme « la "maison commune" des professionnels libéraux ».

Les objectifs de l'UNPS sont notamment d'émettre des propositions relatives à l'organisation du système de santé français ainsi qu'à tout sujet d'intérêt commun aux professions de santé. Les thématiques concernent l'organisation des soins entre professionnels libéraux et secteur hospitalier, la démographie professionnelle, la permanence des soins, la formation interprofessionnelle et la maîtrise médicalisée.

L'UNPS est aussi consultée et rend des avis sur certaines propositions de décisions de l'UNCAM et examine annuellement un programme de concertation avec l'UNCAM et l'UNOCAM. Les autres missions sont de négocier avec l'Assurance maladie l'Accord-Cadre Interprofessionnel (ACI).²⁶

Remarque: l'ACI est conclu pour une durée de cinq ans, il fixe des principes généraux concernant l'ensemble des professions de santé. Ces principes seront déclinés dans le cadre des conventions nationales propres à chaque profession. Cet accord cadre porte notamment sur: la délivrance et la coordination des soins, la simplification administrative et les avantages sociaux.²⁷

D. Financement des actes hors nomenclature, hors GHS

Comme nous l'avons vu plus haut les actes de biologie doivent être inscrits à la nomenclature pour être pris en charge par l'Assurance Maladie.

Cependant à l'hôpital, certaines analyses ne sont pas ou pas encore inscrites sur le NABM. En effet soit elles sont très récentes, innovantes ou trop rarement utilisées (cas très spécifiques via le recrutement hospitalier). Il en est de même des médicaments innovants ou des nouveaux dispositifs médicaux qui n'ont pas encore leur autorisation de mise sur le marché ou leur certification...

Ces actes de biologie sont nommés « actes hors nomenclature » ou « en sus » des GHS. Pour ces derniers, il existe d'autres types de financements, dont des dotations qu'on nomme les MIGAC « Missions d'Intérêt Général et Aide à la Contractualisation ».

Au sein de cette dotation on trouve les MERRI: « Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation » qui permettent de financer certains actes, dont ceux qui sont « hors nomenclature » dont nous reparlerons dans le chapitre suivant. ²⁸

En résumé sur ce schéma :

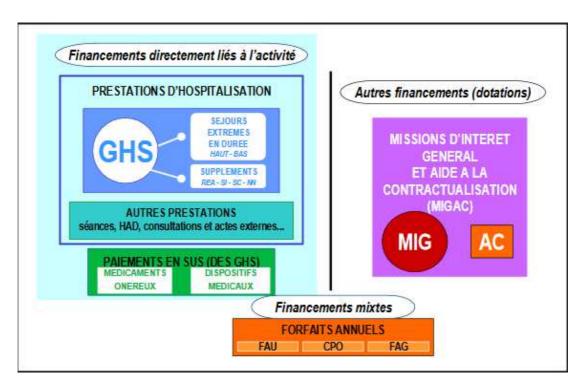


Figure 5 tarification des établissements de santé 'équipe de la MT2A sous la coordination de Christophe Andréoletti (2007) 19

Légendes : REA : Réanimation, SI : Soins Intensifs, SC : Soins Continus, NN : NéoNatalogie

A noter, que pour certaines activités très spécifiques il existe des forfaits annuels :

- FAU: Forfait Annuel « Urgences » vise à couvrir les charges de structure et de fonctionnement des services d'accueil des urgences autorisées;
- CPO: le forfait « Coordination des Prélèvements d'Organes » est destiné à financer les rémunérations des personnels concernés et les astreintes des infirmières coordinatrices;
- FAG : le Forfait Annuel « Greffes » tend à rémunérer les frais de coordination, de transport des équipes, de gestion des greffons...²⁹

1. La Nomenclature dite de Montpellier

La nomenclature de Montpellier était apparue suite à la circulaire NDHOS/F4/2009/387 du 23 décembre 2009 relative aux règles de facturation des actes de biologie et d'anatomo-pathologie non-inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (BHN et PHN). ³⁰ Tous les actes non-inscrits sur les listes classiques (CCAM, NABM) étaient décrits « hors nomenclature ». La nomenclature de Montpellier était le résultat du travail de groupes nationaux de biologistes et d'anatomopathologistes coordonné par le CHU de Montpellier. Elle permettait de lister ces actes innovants et attribuait un codage reflétant les coûts et la complexité en cohérence avec celui de la NABM. ³¹

Un extrait de la Nomenclature version v5.3 du 23 avril 2014 à la page 9, contenant la « génération de thrombine » est visible en Annexe n°1. 31

Le 31 juillet 2015, après la publication de l'instruction « DGOS/PF4 n°2015-258 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03 », la DGOS a réparti les actes de la nomenclature de Montpellier en 3 listes :

• Une liste « complémentaire » pour les actes dont l'efficacité technique et clinique est déjà prouvée. Cette liste est destinée à être rapidement pris en

charge par la sécurité sociale (NABM, CCAM). A noter, les inscrits sont soumis à l'accréditation (contrairement à ceux inscrits au RIHN).³²

- La liste « RIHN » pour les actes très innovants, détaillée dans le paragraphe suivant
- La liste « d'actes obsolètes » qui fait disparaitre ceux qui sont décrits sur cette liste. Et par conséquent ces actes ne donnent plus lieu à aucune compensation financière.³³

Les détails de ces 3 listes temporaires sont consultables sur le site internet du ministère de la santé.³³

2. RIHN présentation et définition

Le sigle RIHN correspond à « Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature de biologie et d'anatomo-pathologie ». Ce référentiel été mis en place par la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soin), par la publication d'une instruction le 31 juillet 2015. ³⁴

Ce nouveau référentiel entraine la disparition de la nomenclature dite de Montpellier.

Le RIHN permet une prise en charge précoce et transitoire des actes innovants de biologie médicale et d'anatomo-pathologie. Et ceci sous réserve de fournir un recueil de données pour valider l'efficacité et l'utilité clinique, ainsi que les aspects médico économiques du test.

Le RIHN permet d'évaluer le test « en conditions réelles »³² pour permettre sa validation définitive et son inscription à la nomenclature générale, après avis de la HAS (Haute Autorité de Santé). Si l'accord est donné le test sera ensuite pris en charge par la collectivité. ³⁴

Pour être inscrit sur le RIHN, l'acte doit être innovant, décrit comme un acte global (pré-analytique, analytique, post-analytique). Il nécessite un recueil de données prospectif et comparatif permettant la validation de l'efficacité clinique et de l'utilité clinique et médico-économique afin de faciliter leur évaluation ultérieure par l'HAS en vue d'une prise en charge par la collectivité (NABM, CCAM, budget hospitalier). A noter qu'un acte figurant sur la liste RIHN est dispensé de l'accréditation (COFRAC).³³

Le RIHN peut être assimilé à un ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour les médicaments qui n'ont pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ou au forfait innovation pour les dispositifs médicaux innovants. (cf. article L.5121-12 CSP Code de la Santé publique).

Les 3 circuits de ces éléments innovants sont présentés dans le schéma ci-après :

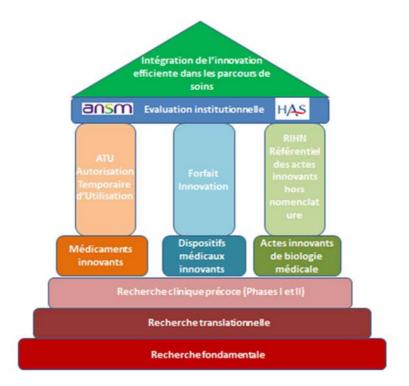


Figure 6 Les 3 piliers de soutien à l'innovation comme décrits dans l'instruction du 31 juillet 2015 34

Un test est inscrit au RIHN pour une durée 3 ans, au terme de cette période on distingue 3 options :

- l'évaluation est favorable et le dossier est transmis à l'HAS
- l'évaluation est défavorable et le test est abandonné définitivement (cf. liste des actes obsolètes)
- Si l'évaluation est incomplète, que les données sont insuffisantes, le test peut obtenir un délai supplémentaire allant jusqu'à 2 ans.³²

A noter, les approches de la nomenclature de Montpellier et du RIHN sont très différentes. La première avait une revue analytique étape par étape pour un examen complexe. A l'opposé le RIHN considère un acte dans sa globalité. ³²

3. Liste RIHN et son financement

Les actes de biologie inscrits aux RIHN sont présentés dans une liste spécifique accessible sur le site de la sécurité sociale. L'hémostase représente une part importante des actes listés (59 sur 239 dans toutes les autres disciplines dans la première liste).

La ligne correspondant au TGT apparait de la manière suivante :

Tableau 1 : Description du Test de génération de thrombine dans liste RIHN version 2016

E137	Génération de thrombine	BHN		Une seule cotation. Test global
		180	48,60 €	permettant d'évaluer le potentiel de
				génération de thrombine d'un plasma en
				mesurant en temps réel sa capacité à
				générer de la thrombine et sa capacité
				d'inhiber la coagulation.

Quelques actes ont été ajoutés à cette liste, puis une liste complémentaire de 456 analyses a été publiée sur le même site le 4/04/2016.³⁵

A noter, les actes inscrits sur la liste RIHN ont une cotation correspondant à un financement déterminé reposant sur une enveloppe spécifique et ciblée, incluse dans les MERRI (MERRI HN ou MERRI G03), ce qui n'était pas le cas de la nomenclature de Montpellier.³² Cette enveloppe est fermée (250 millions d'euros en 2015), mais il a été indiqué que le financement des actes RIHN serait sécurisé (qu'il correspondra exactement aux cotations déclarées). En revanche, celui des actes de la liste complémentaire dépendra de ce qui reste de l'enveloppe après paiement des actes RIHN.³⁰ ³⁶

Les examens de biologie prescrits hors nomenclature ne sont ni facturables au patient ni à la sécurité sociale mais sont pris en charge par la dotation MERRI via l'enveloppe MIGAC.¹⁷

4. Les établissements concernés par les RIHN et leur financement

Pour l'instant, la facturation des actes RIHN est ouverte seulement aux établissements de santé publics. Les établissements de santé privés sont concernés s'ils participent au secteur public ou s'ils ont signé une convention avec une ARS. ³²

5. Dépôt des dossiers pour les candidats à l'inscription aux RIHN

Un site internet www. Innovarc.fr a été mis en place par le ministère pour les dépôts de dossier d'appel à projet de recherche. Il permet notamment les dépôts de dossier de demande d'inscription au RIHN d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie. ³⁷ Sur le site de la sécurité sociale Ameli.fr, on peut trouver les dates annuelles d'ouverture et de fermeture pour déposer un dossier.

Il doit être porté par un établissement de santé et un investigateur.

Il comprend deux grandes étapes :

- tout d'abord une « lettre d'intention », qui résume dans les grandes lignes le projet de recherche. La lettre d'intention pour le TGT (mars 2016) est présentée en en Annexe n². L'actualisation de la liste RIHN se fait d'octobre à mars chaque année ; elle est publiée par arrêté au Journal Officiel et sur le site internet du ministère chargé de la santé et sur celui de l'ATIH.³⁸
- ensuite une période d'évaluation de 3 ans (± 2 ans) reposant sur la constitution d'un « dossier de demande d'inscription d'actes au RIHN » porté par un établissement de santé et par un investigateur principal nommément désigné (Annexe n°3 33).

Ce dernier est très complet avec le détail en partie 1, des raisons de l'éligibilité du test au titre d'acte innovant et en partie 2, l'évaluation technique. Des études et des données prouvant l'utilité clinique du test et/ou les études médico économiques doivent être présentées au sein de chaque partie.

Pour les premiers dossiers, l'évaluation se fera en juin 2018 (3 ans après le dépôt des lettres d'intention) selon deux aspects :

- scientifique par une commission dédiée (formée notamment par des membres des sociétés savantes de biologie)
- technique par la commission ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) du Ministère de la santé.

La décision d'inscription d'un nouveau test ou non sera donnée par la DGOS.

NB : Madame Laure Maillant, Chef du bureau "Innovation et Recherche Clinique", responsable du dossier RIHN au Ministère des solidarités et de la santé, a communiqué en novembre 2017 un certain nombre d'informations au Dr Nadine Ajzenberg, coordonnatrice de la démarche RIHN pour l'hémostase :

- 1- l'évaluation des RIHN sera faite en juin 2018 car le délai de 3 ans à partir de la date de parution du décret (juillet 2015) est pris en compte
- 2- à la question « une étude médico-économique est-elle nécessaire pour toutes les analyses ? », la réponse est non s'il existe des données scientifiques suffisantes et des recommandations nationales et/ou internationales. Les actes devant passer à la NABM devront néanmoins bien bénéficier d'une étude médico-économique. Il faut se rapprocher de la DCRD ou URC.
- 3- il semblerait donc que les actes qui ne seront pas pris à la NABM, mais nécessaires à la prise en charge des patients, pourront être faits sur des financements qui ne sont pas encore définis.

A noter : rien n'empêche, en théorie, de maintenir la nomenclature de Montpellier pour d'autres applications que la facturation (pour ne pas changer les principes d'évaluation interne de l'activité et conserver les mêmes termes de comparaison vis-à-vis des autres services). Toutefois, ce maintien ne pourra être qu'à usage d'évaluation comparative de l'activité. Seules les listes RIHN feront foi pour la facturation de l'activité pendant les 3 ± 2 ans de la période RIHN. Dans ce cas de figure, il faudra donc paramétrer un double système de cotation dans les systèmes de gestion informatique de nos laboratoires 32

La refonte de la prise en charge des actes hors nomenclature est donc un grand changement dans le paysage de la biologie médicale et de l'anatomo-pathologie. La démarche présente certains avantages : rationalisation attendue des coûts (les actes dont l'utilité n'est pas complètement prouvée ne seront plus remboursés), accélération

des études et des connaissances pour les tests des listes « complémentaire » et « RIHN » permettant de les amener plus rapidement à une inscription à la nomenclature générale.

Dans la partie suivante nous présentons un test dont le dossier est inscrit sur la liste RIHN : le temps de génération de thrombine ou TGT.

Ce dernier nous permet d'illustrer la première partie plus théorique de cette thèse par un cas concret et d'actualité.

II. L'exemple du temps de génération de thrombine

A. Aspects techniques

1. Historique du temps de génération de thrombine

Les débuts du temps de génération de thrombine remontent à 1953 où, en utilisant un plasma défibriné puis recalcifié en présence de thromboplastine et, les chercheurs évaluaient l'activité de la thrombine formée via la formation d'un caillot de fibrinogène dans un tube secondaire. ³⁹ C'était une méthode longue et fastidieuse durant laquelle on prélevait du plasma à intervalles réguliers. Les prises d'essai contenant la thrombine formée dans le tube primaire étaient mises en présence d'un plasma avec des concentrations connues de fibrinogène dans des tubes secondaires. La vitesse de formation du caillot était inversement proportionnelle à la concentration en thrombine. ⁴⁰ Par la suite des méthodes immunologiques / Elisa ont été développées pour doser des produits secondaires générés lors de la génération de thrombine : en captant grâce à un double anticorps d'une part les fragments 1+2 de la prothrombine et d'autre part les complexes thrombine-antithrombine. ⁴¹ Des méthodes chromogéniques ont ensuite été proposées, elles nécessitent aussi d'utiliser un plasma pauvre en plaquettes (PPP) et une défibrination afin de retirer le fibrinogène qui gêne la lecture (la détection du substrat chromogénique est perturbée par la turbidité). ^{42,43}

Au début des années 2000 sont apparues les méthodes fluorimétriques, dont la première sortie est le Thrombinoscope par l'équipe de Hemker, à l'Université de Maastricht, Hollande. L'intérêt de cette technique est notamment sa faible sensibilité à la turbidité formée par le fibrinogène et, de ce fait, un travail sur plasma pauvre en plaquette en présence du fibrinogène ou sur plasma riche en plaquettes (PRP). 44

2. Le temps de génération de thrombine : fonctionnement

Le test du temps de génération de thrombine (TGT) permet d'apprécier la capacité d'un plasma à générer de la thrombine in vitro suite à une activation, le plus souvent par du facteur tissulaire (FVII) en présence de phospholipides et de calcium (CaCl2).

Le plasma est activé et mis en présence d'un substrat sur lequel la thrombine est active, ce dernier devenant fluorescent un fois clivé.

La thrombine formée scinde le substrat (Z-Gly-Gly-Arg- 7-amino-4-methylcoumarin, ou AMC) et libère l'AMC qui émet de la fluorescence.

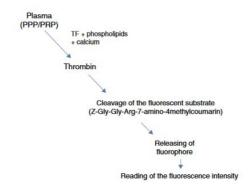


Figure 7 Réaction de formation de thrombine et clivage du substrat fluorescent 45



Figure 8 Détail du substrat Z-Gly-Gly-Arg-AMC générateur de fluorescence après action de la thrombine⁴⁶

Un émetteur/détecteur de fluorescence réceptionne le signal à intervalle de temps régulier. Le système informatique transforme le signal analogique en données numériques et représente la variation de fluorescence en fonction du temps (courbe 1).

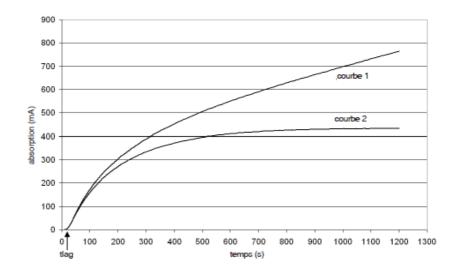


Figure 9 Réception du signal de fluorescence en fonction du temps⁴⁷

Physiologiquement une partie de la thrombine formée se lie à une protéine sanguine appelée l'α2macroglobuline. In vivo cette forme est inactive sur ses substrats physiologiques, mais in vitro elle continue son activité lytique sur le substrat.⁴⁷ Il est donc nécessaire de soustraire cette activité au signal pour apprécier l'action de la thrombine active.

Un calcul mathématique a été proposé par Hemker et al. afin d'éliminer cette interférence. ⁴⁸ Sur la figure, la courbe 1 correspond au signal de fluorescence brut lié à la libération du substrat et la courbe 2 au signal corrigé, affranchi de l'activité de la thrombine liée à la α2macroglobuline. Ce calcul est utilisé à la fois pour les méthodes chromogéniques et fluorimétriques.

Pour la méthode la plus fréquemment utilisée actuellement, le Calibrated Automated Thrombogram ou CAT de Stago, une courbe de calibration est acquise en parallèle de chaque analyse de plasma. Elle permet de transformer le signal fluorescent en unités de thrombine :

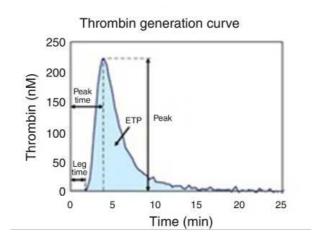


Figure 10 Courbe de génération de thrombine (dérivée 1ère) 45

Pour l'analyse des résultats les biologistes travaillent sur la dérivée première de la courbe de génération de fluorescence corrigée de l'effet de l' α2macroglobuline et transformée en unités de thrombine. Cette courbe permet de mesurer différents paramètres appréciant l'efficacité de la coagulation :

 Le « Lag time », ou latence correspond au délai entre l'ajout de l'activateur (CaCl2) et le début de la formation du caillot. Ce temps met en évidence l'initiation du processus de coagulation. L'unité en est la minute.

- Le « peak time », ou temps de pic, correspond au temps nécessaire à l'obtention du maximum de génération de thrombine à partir de l'instant où l'activateur a été ajouté, l'unité est la minute. 49
- L'ETP pour « Endogen Thrombin Potential », (appelé parfois AUC pour Area Under Curve »), ou potentiel de thrombine endogène, correspond à la totalité de thrombine générée sous la courbe. ⁴³ Il est exprimé en nM x min.
- Le « peak » (ou Cmax pour concentration maximale) est la quantité maximum de thrombine en nM qui a été générée lors du test à un temps T appelé Tmax.

A noter, un des automates récemment mis sur le marché (Thrombodynamics, Hemacore) fait une double lecture spatiale et temporelle de la densité optique du caillot (« light scattering ») et de la génération de thrombine (« AMC fluorescence »). Il permet de calculer de nombreux paramètres additionnels mais n'apporte pas la calibration de la quantité de thrombine générée proposée par les tests de la famille du CAT. ⁴⁹

3. L'apport du TGT par rapport aux tests classiques

a) Evaluation des 3 phases de la coagulation

Le phénomène de coagulation peut être décrit comme suivant 3 phases : initiation, propagation et terminaison. Les tests classiques d'évaluation de la coagulation comme le TP (temps de prothrombine) ou le TCA (temps de céphaline activateur) ne reflètent que la partie initiation, qui correspond au temps nécessaire pour générer la quantité de thrombine suffisante pour former un caillot (~10 nM). En effet, le test s'arrête lorsque le caillot est formé mais cela ne correspond qu'à l'activation de 1 à 4% du total de la thrombine générée. Après la formation du caillot, la génération de thrombine se poursuit et augmente fortement pour ensuite être inhibée.

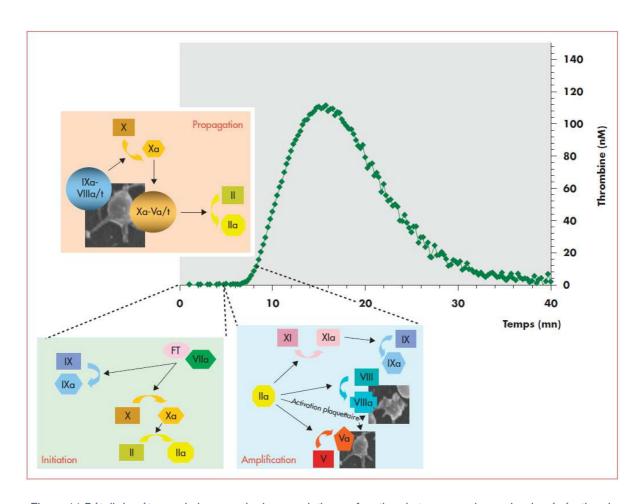


Figure 11 Détail des étapes de la cascade de coagulation en fonction du temps sur la courbe de génération de thrombine selon Thomas Lecompte 51

Le TGT permet d'appréhender la phase de propagation (la formation de thrombine qui se poursuit grâce au rétro-activation de la thrombine sur les facteurs V, VIII et XI) et la phase de terminaison (action des voies anti coagulantes et des inhibiteurs plasmatiques). ⁵² Certains médicaments n'ont aucun effet visible sur la coagulation de routine (TP, TCA) alors qu'ils sont parfaitement visibles par le TGT, c'est le cas de l'Arixtra (Fondaparinux) par exemple. ⁵³

b) Test global

Les tests classiques TP et TCA permettent de mettre en évidence un risque hémorragique (allongement du temps de formation du caillot) mais n'évaluent pas les états d'hypercoagulabilité quand a courbe du TGT le permet. ^{54 55} Le TGT est donc un test global d'hémostase et cet aspect lui ouvre des applications cliniques très larges que ce soit pour les états pathologiques à risque thrombotique ^{56 57} et hémorragique, ou pour l'évaluation des thérapeutiques anti- ou pro-coagulantes. ⁵⁸ Ceci est illustré sur

la figure ci-dessous pour un patient hypocoagulable du fait d'un traitement AVK, et pour un patient hypercoagulable du fait de la présence d'une mutation 20210 de la prothrombine.

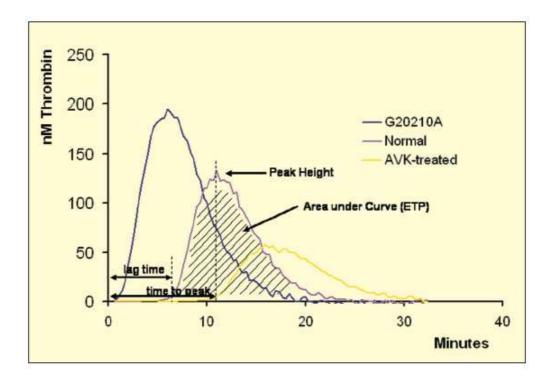


Figure 12 Thrombogrammes en PRP : exemples d'une courbe d'un plasma normal (hachuré), courbe d'un désordre prothrombotique et potentiellement hémorragique (traitement AVK) ⁵⁹

L'évaluation externe de la qualité fournie par l'ECAT (External quality Control for Assays and Tests) permet d'incrémenter une base de données de résultats de TGT effectués sur des plasmas pathologiques ou issus de patients recevant des traitements anticoagulants. Ces figures associent les données obtenues au laboratoire de Pellegrin sur les plasmas d'EEQ aux diagnostics donnés *a posteriori* par le fournisseur des plasmas concernant différentes thérapeutiques (héparine standard, rivaroxaban, AVK) et des déficits en différents facteurs (VII, X, VIII, IX, XI):

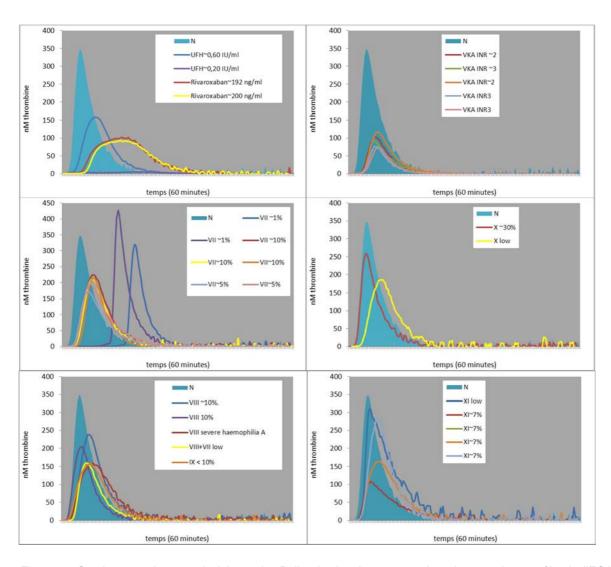


Figure 13 Courbes acquises par le laboratoire Pellegrin depuis 2008 sur les plasmas de contrôle de l'ECAT, G.Freyburger

4. Un test, des méthodes

Actuellement on dénombre 5 systèmes sur le marché capables de réaliser une mesure du temps de génération de thrombine.

a) Stago: Thrombinoscope ou Calibrated Automated Thrombinogram (CAT)

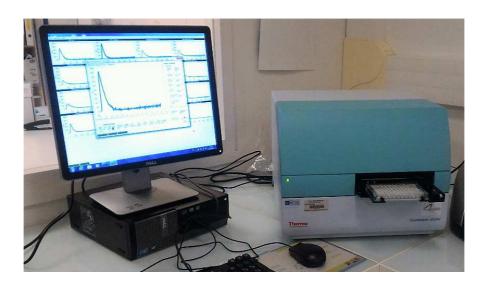


Figure 14 Le thrombinoscope STAGO (photographié au CHU de Bordeaux)

Laboratoire pharmaceutique crée en 1945, Stago est aujourd'hui une société de l'Industrie du Diagnostic In Vitro (DIV) entièrement dédiée à l'exploration de l'Hémostase et de la Thrombose. Thrombinoscope BV, est une société fondé en 2004, au sein de l'université de Maastricht a rejoint le groupe d'origine française Stago en 2009 avec son produit phare le CAT.⁶⁰ Ce dernier fonctionne avec un PC équipé d'un logiciel « Thrombinoscope software » avec un fluorimètre Ascent rebaptisé, dans son usage dédié au CAT, Thrombinograph™. ⁴⁴ La technique est semi-automatisée, l'utilisateur distribue lui-même les plasmas et réactifs intermédiaires, l'automate distribue le réactif déclenchant, et la lecture se fait sur microplaques de 96 puits thermostatée et agitée. Le signal est transmis au logiciel qui traite automatiquement les données.

La particularité de cette technique réside dans le fait que, pour chaque mesure, on utilise en général 5 puits. Le signal fluorescent est mesuré dans le plasma du patient (3 puits) et en parallèle dans 2 puits contenant un calibrateur de thrombine. Ce dernier permet de s'affranchir d'interférences dues au matériel (âge des filtres optiques, de la

lampe, couleur et composition de la plaque) ou surtout à l'échantillon (couleur du plasma) mais aussi d'un effet filtre propre à la technique, l' « inner filter effect » perturbant la linéarité du signal. Le calibrateur contient une quantité définie de thrombine (autour de 600nM), le logiciel compare la fluorescence obtenue dans les puits contenant le calibrateur à celle qui est lue dans les puits du même plasma activé par le facteur tissulaire. Cela permet de calculer la concentration molaire en thrombine affranchie des interférences. 44,61 Il existe des réactifs à différentes concentrations de facteur tissulaire (PPP, PPP low, PPP High et PRP) selon les conditions à explorer.

Remarque : Cette technique est la plus utilisée dans la littérature. Elle est très flexible mais nécessite de travailler par séries et présente des performances relativement médiocre en EEQ du fait de la grande importance des paramètres pré-analytiques et des conditions thermiques (temps d'incubation et stabilité thermique).

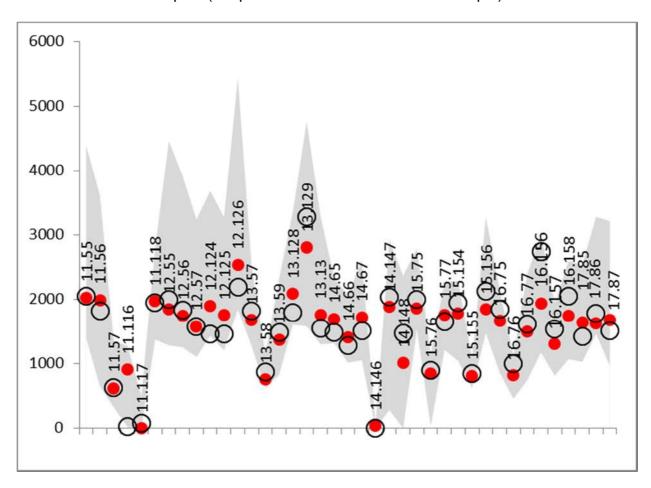


Figure 15 Résultats des EEQ de l'ECAT de l'ETP du laboratoire Pellegrin depuis 2011, G. Freyburger

Légende : Cercles vides = cible calculée par l'algorithme A de Hampel à partir des résultats des pairs, cercles rouges = résultats de Pellegrin, trames grises = déviation standard calculée par l'algorithme A de Hampel⁶², identification des EEQ = année. Chiffre arbitraire (ex : 11.55).

b) Technoclone: Technothrombin TGA kit

Technoclone est une compagnie autrichienne fondée en 1987 par le Professeur Bernd Binder. La mesure du TGT peut se réaliser selon 2 méthodes différentes : l'une manuelle sur microplaques avec lecture par un fluorimètre thermostaté du type de l'Ascent utilisé par Stago, l'autre est automatisée sur un automate appelé le Ceveron alpha TGA, qui associe aux techniques traditionnelles de l'hémostase (chronométrie, chromogénie, turbidimétrie), un module fluorimétrique dédié à la génération de thrombine. Les réactifs utilisés par les deux techniques Technoclone sont très similaires et détaillés dans le tableau comparatif en 3.



Figure 16 Ceveron Alpha permettant de réaliser le TGA Technoclone de façon automatisée 63

La méthode TGA fonctionne comme le CAT avec un calibrateur de thrombine. Cependant cette calibration ne se fait qu'une fois par lot de substrat. Trois réactifs différents sont disponibles contenant chacun des concentrations de facteur tissulaire différentes (2, 5 ou 200pmol/l) ce qui permet d'affiner l'analyse en fonction du contexte clinique. ⁶⁴

Tableau 2 Utilisation des réactifs en fonction de l'objectif clinique pour le test TGA Technothrombin 64

Reagent	Purpose								
TGA RB	to monitor inhibitor bypass therapy with FEIBA in hemophiliacs with Factor VIII inhibitors								
TGA RC Low	- measurement of thrombophilia tendency (preferentially in standard PPP plasma)								
	- measurement of bleeding tendency								
	to monitor inhibitor bypass therapy with rFVIIa in hemophiliacs with Factor VIII inhibitors								
TGA RC High	- monitoring anticoagulation therapy								
TGA RD	- monitoring heparin anticoagulation, direct thrombin and Xa inhibitor therapy								

c) Hemacore: Thrombodynamics Analyser System

Model T2-T, T2 pour deux dimensions (temps et espace), T2-T pour «T=Thrombin generation registration» qui est une évolution du T2-F pour «Fibrin generation registration», qui n'acquière que le signal lié à la formation de la fibrine, également traité par le T2-T



Figure 17 Automate Thrombodynamics Analyser Device (T2-T) Hemacore (photographié au CHU de Bordeaux)

Hemacore est une jeune compagnie russe de biotechnologie fondée en 2010 à Moscou. 65 La particularité de cet automate réside dans sa présentation particulière du facteur tissulaire. En effet au lieu d'être ajouté en milieu liquide, le facteur tissulaire est fixé sur les bords d'inserts mis au contact du plasma dans les cupules ; la formation de thrombine se fait par diffusion à partir du support. Des caméras filment la croissance du caillot dans la cuvette de mesure selon deux longueurs d'onde, l'une en light scattering pour la visualisation de la fibrine, l'autre en fluorescence pour la visualisation de la thrombine.

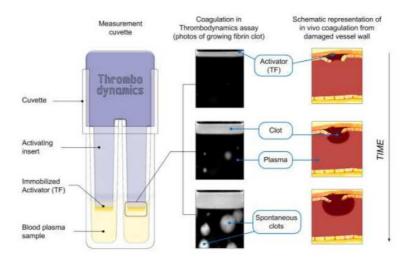


Figure 18 Photo de la formation du caillot de fibrine à différents temps sur Thombodynamics66

Contrairement au deux techniques précédentes, cet automate n'utilise pas de calibrateur pour la thrombine et exprime ses résultats en unités arbitraires (AU/L). Il est conseillé d'utiliser une préparation d'AMC à 50 µM pour corriger le signal lorsque la qualité du plasma est altérée (hémolyse, lipémie ou ictère). ⁶⁶ Aucun seuil nécessitant cette correction n'est proposé.

d) Une nouveauté : le ST Genesia par Stago



Figure 19 Le ST Genesia, Stago⁶⁷

Cet automate est sur le marché depuis la fin de l'année 2017. Complètement automatisé, le ST Genesia permet de faire des TGT de façon très standardisée. Son

automatisation totale et la fourniture des réactifs avec 3 niveaux de contrôle font sa particularité. Les premiers utilisateurs en phase de test rapportent une importante amélioration des performances (répétabilité et reproductibilité) par rapport à la méthode du CAT.

e) Siemens: Innovance ETP (Endogenous Thrombin Potential)

Siemens est une multinationale d'origine allemande fondée en 1847. La branche Siemens Healthcare Diagnostics fabrique des automates pour les laboratoires de biologie médicale dont des automates d'hémostase.

Contrairement aux autres automates présentés précédemment, l'Innovance ETP ne fonctionne pas avec un substrat fluorimétrique mais avec une méthode chromogénique. Une défibrination est donc nécessaire pour la lecture du signal et l'analyse ne peut se réaliser qu'en PPP. L'avantage de ce test est sa quasi complète automatisation sur l'automate BCS XP qui réalise aussi des tests de routine. ⁴⁷



Figure 20 L'automate BCP XP Siemens⁶⁸

A noter, Siemens commercialise aussi une technique immuno-enzymatique qui permet un dosage des fragments 1+2 de la prothrombine ainsi qu'une technique pour le dosage des complexes thrombine-antithrombine.

Le dosage des F1+2 (INNOVANCE LOCI™ F1+2, disponible, LOCI™ pour luminescent oxygen channeling immunoassay) pourra être réalisé sur un nouvel automate de coagulation à cadence élevé, l'Atellica COAG 360 (~91000€), qui offre,

en plus des tests de coagulation classiques, des canaux de mesure pour la fluorimétrie et l'agrégation plaquettaire. ⁶⁹ La mesure de la génération de thrombine sur les canaux de fluorimétrie est en cours de développement.



Figure 21 Le système Atellica COAG 36069

Tableaux comparatifs des méthodes actuelles de réalisation du TGT f)

Tableau 3 Comparatif des méthodes de réalisation du TGT.

Sources: Stago70-72,	Technoclone ^{64,73,74} ,	Siemens47,50,	Hemacore ^{46,66}
----------------------	-----------------------------------	---------------	---------------------------

Ceveron® TGA ETP assay Thrombodynamics ST	Technoclone Siemens Hemacore Stago	Ceveron alpha TGA BCS and BCS XP Thrombodynamics ST Genesia	<2012 (publication) <2008 (ECAT) 2017 2017	BUF [1], 5 x 3 mL REF 5006362 3 ft. de 5TG-BleedScreen 01131 3 ft. de 5TG-QualiTest Low
Technothrombin® TGA	Technoclone	Fluorimètre	<2008 (ECAT)	Buffer (BUF) / 5006360 Calibrator Set / 5006345 Control N C1 / 5006310 5x1ml N TG Control - Low C3 / 5006330 5x1ml low TG Control High C2 / 5006320 5x1ml high TG Reagent A (RA), 5 x 0.5ml / 5006205 PL seules C*faible (MP) Reagent A (RA), 5 x 0.5ml / 5006206 PL seules C*faible (MP) Reagent B (RB), 5 x 0.5ml / 5006206 PL seules C*faible (MP) Reagent B (RB), 5 x 0.5ml / 5006206 PL seules C*faible (MP) Reagent C (RC) High, 5 x 0.5ml / 5006210 Reagent C (RC) High, 50 x 0.5ml / 5006212 5pM FT PLht Reagent C (RC) Low, 5 x 0.5ml / 5006212 5pM PLbas Reagent C (RC) Low, 5 x 0.5ml / 5006212 5pM PLbas Reagent D (RD), 5 x 0.5ml / 5006220 200pM Reagent D (RD), 5 x 0.5ml / 5006222 Substrate (SUB), 5 x 1.5ml / 5006235
CAT	Stago	Fluorimètre Ascent	2009	PPP Reagent ref. TS30.00 5pM TF+ 4mM PL (C* finale) PPP Reagent LOW cat ref.TS 31.00 2pM TF+ 4mM PL (C* finale) PPP Reagent HIGH ref. TS 32.00 20pM TF+ 4mM PL (C* finale) PRP Reagent cat ref. TS 40.00 0.5pM TF PRP Reagent ref.TS42.00 20*1mL FluCa-Kit cat ref. TS 50.00 contains Fluo- Buffer (Hepes pH 7.35 + CaCl2) + Fluo- Substrate (substrat + DMSO) Thrombin calibrator ref.TS20.00
Nom du test	Fournisseur	Equipement	date de mise sur le marché	Nom des réactifs / ref

Nom du test	CAT	Technothrombin® TGA	Ceveron® TGA	ETP assay	Thrombodynamics	ST Genesia
technique	fluorimátriana	fluorimátriana	fluorimátriona	chromogénique	fluorimátriana	fluorimétriane
indae	anhi maillionii	anhi namionii	anhi na ilinonii.	anhui ogaillo lina	anhi maili ionii	anhi namionii
tonctionne avec PPP	ino	Ino	ino	ino	ino	Ino
fonctionne avec PRP	ino	oni	ino	non	non	non
prise essai (μL)	plasma = 80	Plasma = 40	NR	plasma = 108µl	plasma = 120	réactif : 20µl, plasma 80µl
volume mort par mesure	0	NC	NC	NC	NC	réactif : 4µl, plasma 16µl
nombre échantillon maximum	48	96	24 + 12 clins	100 maximum's hord	2.00	24.00
nombre de puits de mesure	96 puits	96 puits	4 canaux 360/430 (+ 4 canaux 405,570,630,740 nm)	racks de 10 par 10 échantillons	2 canaux	30 canaux
distibution automatique des réactifs	non	non	ino	ino	non	oni
tampon	hepes 20mM	Hepes-NaCl0,5%BSA	Hepes-NaCl0,5%BSA Tris-HClbuffer 50 mM	Tris-HCI buffer 50 mM pH 7.4	N	NA
Fréquence des calibrations	un puit contenant le calibrateur en parallèle de chaque échantillon	une calibration par lot de substrat	une calibration par lot une calibration par lot de substrat de substrat	NA	à la demande si plasma ictérique ou hémolysé ou lipémique	1 par jour
concentration calibrateur	600nM de thrombine	1000nM de thrombine	concentration fixe non précisée par le fournisseur	NA	5,3mM de 7-Amino-4- methylcoumarin	(concentration de thrombine fixe non précisée par le fournisseur)
substrat	Z-gly-gly-Arg-AMC	Z-gly-gly-R-AMC	Z-gly-gly-R-AMC	H-β-Ala-Gly-Arg-pNA	Z-gly-gly-Arg-AMC	Z-gly-gly-Arg-AMC
concentration substrat	417µМ	1mM	concentration fixe non précisée par le fournisseur	6,5mM	800mM	concentration fixe non précisée par le fournisseur
activateur calcique	CaCL2 15mM CaCL2 15mM (concentration finale)	CaCL2 15mM (concentration finale)	concentration fixe non précisée par le fournisseur	CaCL2 250mM (concentration réactif)	20mM (concentration finale)	20mM (concentration concentration fixe non précisée finale)
différents niveaux de FT suivant utilisations	oni	ino	ino	non	non	ino
concentrations en facteur tissulaire des différents niveaux	PRP Reagent: 0.5pmol PPP Reagent: 2pmol, 5pmol, 20 pmol	RB = 2pmol RC = 5pmol RD = 200 pmol	RC = 5pmol RD = 200 pmol	300pmol	90pmol/m² (fixé sur le support dans la cuvette d'analyse)	variable selon les réactifs
inhibiteur agrégation fibrine	NA	NA	NA	ino	NA	NA
inhibiteur voie contact (facteur XI)	uou	non	non	non	oui : corn trypsin inhibitor (0.2 mg/ml)	non
contrôles fournis dans le kit	non	ino	ino	non	non	ino
Niveaux de contrôle	NA	3	3	NA	NA	2 ou 3 suivant les réactifs
lecture Ex/Em	390/460nm	360/460nm	365/430nm	NC/405nm	365/625nm	390/460
intervalles de mesures	0,33 sec	30s calibrateur et 1 min patient	N	NR	1 sec	15 secondes
durée totale du test	60min	60 min ou 120min si traitement hémophilie avec inhibiteur	20 min mais arrêt programmable dès que le signal retourne à l'état basal	20min	60 min	le test s'arrête quand l'équilibre est atteint (entre 20 min et 1h)
Coût automate (€)	catalogue 31600 / PMC 26000	NA	45000	65000	35000	catalogue 50000
Coût test (€)	6~	12,4	12,4	19	17	25-30

B. Quelles indications pour le TGT : revue bibliographique

1. Méthode et quantification des publications

Une extraction a été réalisée sur le site Pubmed de l'«US national library of medecine National Institutes of Health » ⁷⁵ à l'aide des mots clés suivant : « génération de thrombine », « thrombin generation », « calibrated automated thrombogram » et « calibrated automated thrombography ». Ceci a permis d'isoler une sélection de 4552 articles dont les dates de publication s'étendaient de 1953 à 2017.

Un tableau de synthèse des publications, associant les auteurs, les revues, les références et les abstracts a été constitué pour faire une synthèse des thématiques abordées par les auteurs et des méthodes utilisées. La lecture des articles complets a parfois été nécessaire pour répondre à ces objectifs.

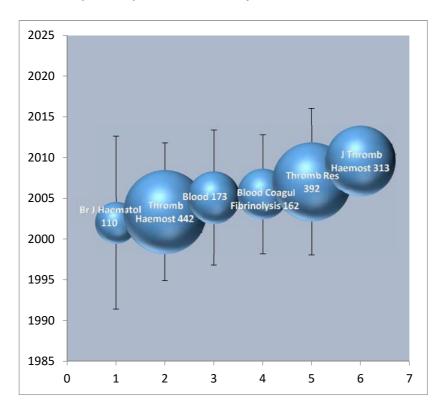


Figure 22 Principales revues publiant sur le TGT, la taille des bulles représente le nombre de publications, leur coordonnée en Y représente l'année moyenne du thème TGT dans la revue avec les écart-types

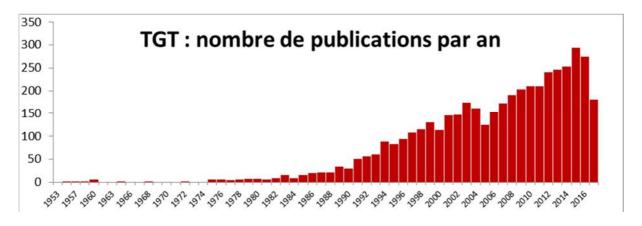


Figure 23 Suivi du nombre de publications par an appliquant le TGT jusqu'en septembre 2017

2. Principales indications du TGT dans la littérature

Les publications de 2014 à 2017 (jusqu'en septembre inclus) soit 1004 articles ont été analysés dans un premier temps pour relever les domaines où le test de génération de thrombine était appliqué.

Suite à la lecture des abstracts, 200 articles ont été retirés car la génération de thrombine n'était pas étudiée par des tests fonctionnels, mais par des dosages de produits secondaires à cette génération (F1+2, TAT, PDF...).

Sur les 804 articles restants, plus de 100 thèmes ont été mis en évidence et classés en 27 grandes familles. En effet, les thèmes, dont le nombre d'article était très faible, ont été regroupés dans des entités communes (ex. déficit en protéine C et facteur V Leiden dans « thrombose veineuse profonde ») ou classés en « divers » si sporadiques.

Pour réaliser cette classification, les abstracts de tous les articles ont été lus. Si ces derniers étaient peu détaillés, la recherche et la lecture de l'article complet était nécessaires.

Tableau 4 Thématiques retenues pour les articles abordant le TGT de 2014 à 2017

Abréviation	Détails	Nombre
		d'articles
du thème		concernés
НЕМОРН	hémophilie A / B	101
AC	anticoagulants sens large (héparine, hirudine, AVK, AOD etc)	93
PDS+PROC	produits dérivés du sang (plasma frais congelé, concentrés	59
OAG	immunoglobulines), et traitements procoagulants (facteur VII recombinant ou concentrés de facteurs type FEIBA) etc.)	
MV	microparticules microvésicules	47
TVP	thrombose veineuse profonde sens large, déficit en protéine C, mutation gène thrombine, facteur V leiden etc.	46
PHYSIO	physiologie	43
THR ART	thrombose artérielle (infarctus du myocarde, AVC ischémiques)	38
K	cancers solides et liquides (hémopathies)	37
GYNOBST	gynécologie / obstétrique / néonatalogie	34
DIV	divers (par élimination = non classable dans les autres sous- groupe)	31
CEC	circulation extra corporelle en chirurgie cardiaque	30
FOIE	pathologies hépatiques, cirrhose majoritairement	29
DIAG	l'utilisation du test de génération de thrombine pour une orientation diagnostique ou thérapeutique	28
TECHN	études sur le test de laboratoire	27
EXP	études in vitro, expérimentales	24
TRAUMA	traumatologie	23
INFLINFEC	infection, inflammation	22
T		
DIABOB	diabétologie, endocrinologie, obésité	17
LUPUS	syndrome des anti-phospholipides	11
SPORT	effets des types d'efforts physiques ou de la sédentarité sur la coagulation	11
VETO	médecine vétérinaire	11
DRUG	effets de médicaments autres que les anticoagulant ou antiagrégants sur la coagulation	10
MAI	maladies auto immunes (Lupus erythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladies chroniques inflammatoires de l'intestin)	7
AAG	antiagrégants plaquettaires (acide acétyl-salicylique, Clopidogrel)	7
DREPANO	drépanocytose	6
NETS	neutrophils extra cellular traps	6
URTIC	urticaire	3

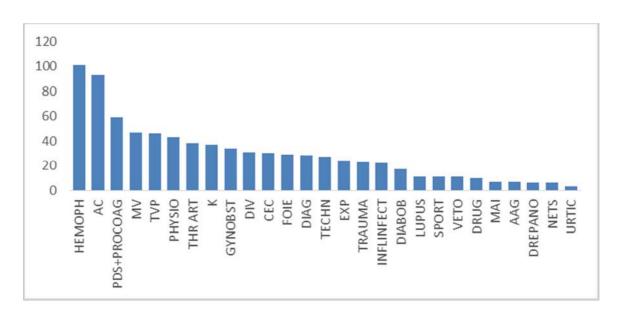


Figure 24 Nombres d'articles sur le TGT par thématique sur la période 2014-2017

Il ressort donc cinq thématiques principales : « hémophilie », « anticoagulants », « microvésicules », « produits dérivés du sang / traitements procoagulants » et « thrombose veineuse profonde ».

Une recherche par mots clés a permis d'obtenir un ordre de grandeur de l'importance de ces cinq grands sujets sur la période totale d'étude bibliographique soit 1953-2017.

Tableau 5 Mots clés utilisés pour rechercher les articles correspondant aux 5 thématiques majeures sur toute la période de publication

Thème recherché	Mots clés
AC	rivaroxaban, apixaban, dabigatran, fondaparinux, VKA, warfarine, LMWH,
	low molecular weight heparine, heparin, factor II inhibitor, factor X inhibitor
НЕМОРН	Haemophilia (VIII, IX, IX)
TVP	deep veinous / veinous thrombosis /APCR / Mutation G20210A / mutation protein C / mutation protein S
MV	Microvesicles / Microparticles / Vesicles
PDS + PROCOAG	Fresh frozen plasma / PCC / prothrombin complex concentrate / feiba / by passing agents

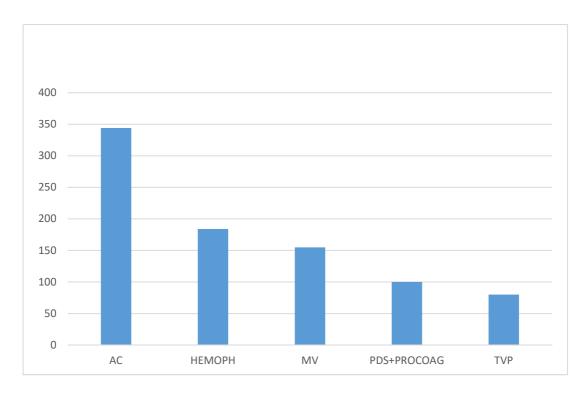


Figure 25 Nombre de publications abordant les 5 thématiques sur la période 1953-2017

3. Les méthodes utilisées

Fin 2017, l'ECAT (External quality Control for Assays and Tests) a fourni les contrôles externes des numéros «17.85 » à « 17.87 » à 52 laboratoires utilisant une méthode pour la mesure de la GT. 38 laboratoires sur 52 ont répondu à l'enquête (73%) ce qui permet de faire un état des lieux des différentes techniques utilisées actuellement en Europe :

- Vingt-cinq laboratoires travaillaient avec le Thrombinoscope (ou CAT pour Calibrated Automated thrombogram) de STAGO avec du FT à 5pM, 15 avec du FT à 1pM et 3 avec d'autres inducteurs. Certains laboratoires peuvent avoir répondu avec plusieurs inducteurs.
- Cinq laboratoires avec le TGA de Technoclone en Reagent C low, 5 en Reagent C high et 2 en Reagent B. Même remarque pour le nombre d'inducteurs utilisés par un laboratoire.
- Un laboratoire a utilisé une méthode « homemade ».
- Aucun laboratoire n'a travaillé avec l'ETP Assay de Siemens ou le Pefakit TDT Pentapharm qui est encore enregistré à l'ECAT alors qu'il n'est plus commercialisé.

A noter que d'autres automates commercialisés récemment, devraient apparaître progressivement lors des prochaines évaluations : le ST Genesia, Stago, l'analyseur T2-T, Hemacore ⁷⁶ et l'Attelica 360 Siemens.

Sur la période 2014-2017, la mention de la méthode utilisée manque encore le plus souvent des abstracts (817/1005 soit 81%). Parmi les 188 publications précisant la méthode, 171/188 soit 91% des publications portant sur le TGT, utilisaient la méthode CAT.

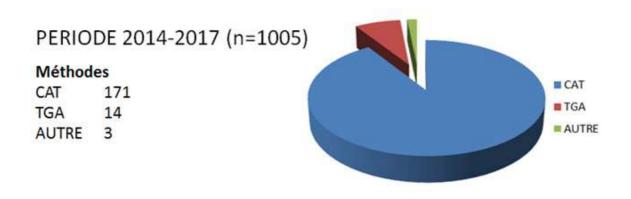


Figure 26 Répartition des méthodes utilisées, publications sur la période 2014-2017

En réalisant une recherche par mot clé « calibrated automated » sur tout le tableau bibliographique (jusqu'en 1953), 347 articles citant le CAT ont été mis en évidence le plus ancien ayant été publié en 2002.

4. Focus sur les études démontrant une application clinique du TGT

Dans une publication brésilienne récente, Duarte liste les 19 publications qui lui semble les plus importantes pour illustrer les applications cliniques potentielles du TGT.

Tableau 6 Potentielles applications cliniques du TGT selon Duarte et al. 45

Author	Main objectives of the study
Kessels et al., ²⁶ Arachchillage et al. ²⁷ and Zabczyk et al. ²⁸	To monitor treatment with oral anticoagulants and antiplatelet drugs.
Al Dieri et al.29	To assess bleeding risk in patients with von Willebrand disease.
Simioni et al., ³⁰ Castoldi et al., ³¹ Alhenc-Gelas et al. ³² and Castoldi at al. ³³	To evaluate hypercoagulable states in patients with the prothrombin G20210A mutation, factor V Leiden, and antithrombin or protein S deficiency.
Tripodi et al. ³⁴ and Hron et al. ³⁵	To use the thrombin generation test to predict the recurrence of venous thromboembolism.
Lewis et al.36 and Matsumoto et al.37	To estimate bleeding risk in patients with hemophilia using factor VIII or factor VIIa.
van Hylckama et al. ³⁸	To assess risk of deep venous thrombosis.
Brummel-Ziedins et al. ³⁹	To discriminate between acute and stable coronary artery disease.
Segers et al. ⁴⁰	To use the thrombin generation test to identify novel genetic risk factors for venous thromboembolism.
Carcaillon et al. ⁴¹	To correlate thrombin generation with coronary heart disease and acute ischemic stroke in the elderly.
Tchaikovski et al. ⁴²	To investigate changes and determinants of thrombin generation and activated protein C resistance in the first 16 weeks of gestation in women with a history of preeclampsia
Bosch et al. ⁴³	To evaluate patients undergoing cardiac surgery.
Orsi et al. ⁴⁴	To evaluate possible pathophysiological mechanisms that may contribute to the bleeding tendency observed in patients with dengue fever.
Kamphuisen et al. ⁴⁵	To evaluate cardiovascular risk in patients with hemophilia.
Gould et al. ⁴⁶	To assess procoagulant potential of intact neutrophil extracellular traps released from activated neutrophils.
Picoli-Quaino et al. ⁴⁷	To investigate hypercoagulability during the very early phases of the host response to an infection over the clinical course of sepsis and septic shock.
Loeffen et al. ⁴⁸	To evaluate the hypercoagulable profile of patients with stent thrombosis.
Zia et al. ⁴⁹ and Glintborg et al. ⁵⁰	To evaluate hypercoagulability in women using oral contraceptives.
Dargaud et al. ⁵¹	To identify an autosomal dominant bleeding disorder in a family, caused by a thrombomodulin mutation.
Barco et al. ⁵² and Honickel et al. ⁵³	To evaluate the effect of prothrombin complex concentrate in reversing the anticoagulant effect of rivaroxaban and dabigatran.

Pour compléter cette approche, nous avons synthétisé dans un tableau non exhaustif des articles qui donnent des éléments chiffrés d'interprétation des résultats du TGT dans différentes situations cliniques.

Les résultats sont visibles sur la page suivante.

Tableau 7 : Quelques publications donnant des repères chiffrés pour l'interprétation du TGT

(FR = facteurs de risque, TM = Thrombomoduline, TVP = Thrombose Veineuse Profonde)

Auteur,	Contexte /	Méthode /	Eléments chiffrés d'interprétation
année	pathologie	nb patients	
Dargaud et al., 2005	Hémophiles	CAT (n=46)	Un TGT (ETP) de moins de 50% de la normale est associé aux hémorragies sévères ⁷⁷
Hron et al., 2006	TVP spontanée	TGA (n = 914)	Les patients avec un taux de génération de thrombine > 400 nm récidivent plus que ceux < seuil. ⁷⁸
Dargaud et al., 2006	Phénotype prothrombotique	CAT (n = 100 + 71 sujets sains)	TGT en présence de TM. Définition : GT élevée si > moyenne de témoins + 2 ET, soit > à 1380nM. Les patients au-dessus du seuil : OR = 5,8 [1,5-23,6] si pas de FR biologique, OR = 19,4 [5,7-66,2] le cas échéant. ⁷⁹
Van H Vlieg et al. 2007	Risque de 1 ^{ère} TVP	CAT	Les patients avec ETP>90 ^{ème} percentile des contrôles (>2109,0 nM.min) ont un RR de TVP de 1,7 pour les TVP idiopathiques [1-2,8] ⁸⁰
Eichinger et al., 2008	TVP	Chromogéniq ue (n=861)	Un ETP augmenté soit supérieur ou égal à 100% entraine un risque de récidive 1,6 fois plus élevé. 81
Lutsey et al. 2009	TVP	TGA (n=434+1004 témoins)	Patients avec pic de GT > médiane ont OR = 1,74 [1,28-2,37] par rapport à ceux du 1 ^{er} quartile du pic de GT. ⁸²
Hass et al., 2011	TVP en phase aigüe	ETP Innovance (n=152)	En phase aigüe de thrombose, allongement des paramètres cinétiques (lag time) chez patients avec thrombophilie biologique ≠ patients sans thrombophilie (OR de 4,3 pour le quartile des temps les plus longs). ⁸³
Bosch et al., 2013	Saignement chirurgie cardiaque	CAT (n=30)	Les patients qui ont une perte sanguine supérieure à la médiane lors de la chirurgie ont un ETP en PRP plus faible 1672+/- 348 versus 2104+/- 207 84
Gremmel et al. 2014	Réocclusion post angioplastie sous-inguinale	TGA (n=108)	Les patient ayant un pic de thrombine < 390nM ont 11,7 fois plus de risque de présenter une réocclusion. Une GT persistante peut conduire à l'épuisement du potentiel de GT ?85
Cardenas et al., 2014	Traumatologie	CAT (n=406 + 29 témoins)	Les patients dont le pic de génération de thrombine est inférieur à 250nM à l'entrée sont plus transfusés et ont une mortalité plus élevée ⁸⁶
Tran et al., 2015	Agents by passants chez les hémophiles	TGA (n=6)	Après administration de la thérapie l'ETP et le pic de thrombine sont augmentés par un facteur 2 à 3. 87
Tripodi et al. 2015	Récidive de TVP sur 2,7ans	CAT (n=254)	En présence de thrombomoduline, le hazard ratio de récurrence est de 3,4 entre les patients avec un ETP appartenant aux 1 ^{er} et 3 ^{ème} tercile. ⁸⁸
Van Hylckama Vlieg et al., 2015	TVP	CAT / TGA (n=626 et 361 témoins)	Un ETP supérieur au 90° percentile des valeurs cont rôle est prédictif de 1 ^{er} épisode de TVP avec un odd ratio de 1,8 [1,2-2,7] CAT, seuil à 2312 nM.min ou 2,1 [1,3-3,2] TGA. ⁸⁹

C. La démarche du dossier RIHN pour la génération de thrombine prise en charge par le CHU de Bordeaux

1. Les étapes de la démarche RIHN pour le TGT

a) DGOS instruction DGOS/PF4 n2015-258 de 31 juill et 2015 :

Selon l'instruction, l'évaluation du test doit valider l'efficacité et l'utilité clinique, ainsi que les aspects médico économiques.

Le Professeur Nadine Azjenberg (Laboratoire d'hématologie, Hôpital Bichat, Paris) qui coordonne l'ensemble des démarches pour l'hémostase, contacte des porteurs potentiels de projet. Le laboratoire d'hématologie du CHU de Bordeaux accepte d'être porteur de la lettre d'intention pour deux tests sur les 44 soumis au RIHN sur la liste principale : le test à la mépacrine et le TGT. Chaque porteur de projet a la charge de contacter ses collègues pratiquant le test pour leur faire connaître le sens de la démarche, la méthode du recueil d'information et pour leur faire corriger la lettre d'intention. Celle-ci émane donc de l'ensemble des biologistes actifs dans le domaine étudié.

b) Prise de contact avec la DRCI du CHU de Bordeaux, établissement-coordonnateur responsable du budget pour le Ministère de la santé.

La cellule Accompagnement et évaluation des innovations (Nathalie HAYES et Laurent PIAZZA, chef de projet) de la DRCI (Direction de la recherche clinique et de l'innovation - CHU de Bordeaux, 12 rue Dubernat - 33404 Talence) a été sollicitée et informée du dossier par le Dr G Freyburger le 4/03/2016.

c) Lettre d'intention mars 2016

La lettre d'intention rédigée conformément aux recommandations, en vue de l'inscription du test de génération de thrombine sur la liste RIHN, et intitulée « Inscription au RIHN du temps de génération de thrombine » figure en Annexe n°2. Elle a été transmise à la coordonnatrice le 08/03/2016 qui l'a elle-même transmise avec les 43 autres lettres d'intention via la SFH à la DGOS (Dr Cédric Carbonniel).

d) SFH (Société Française d'Hématologie) Paris mars 2017

Le Professeur Nadine Ajzenberg présente l'ensemble des analyses candidates au RIHN soumises pour l'hémostase dont voici le détail ci-dessous :

Tableau 8 Liste des analyses d'hémostase candidates au RIHN en mars 2017

analyse	code RIHN	investigateur Principal	Ville	Ville des Co- investigateurs	nbre de RIHI
PAI-1	E096 E097	MC Alessi	Marseille	0	2
Mepacrine	E139	M Fiore	Bordeaux	Toulouse	1
00, 100 O \$ 00 000 000 000 000 000 000 000 00				Robert Debré	
				Montpellier	
				Marseille	
				Bicêtre	
				Tours	
PC Amydol	E128	M Alhenc-Gélas	Paris (HEGP)	Marseille	1
				Cochin	
				Reims	
				Rouen	
AT progressive	E067	M Alhenc-Gélas	Paris (HEGP)	Marseille	1
				Cochin	
				Reims	
				Rouen	
TEDI	F114 F11F	N N	Delese		2
TFPI		Nguyen	Reims	ST Etienne	2
	E051 54 93 99				
Plaquettes	136	N Hezard	Reims	Marseille	5
				Bichat	
				Besançon	
				Nancy	
				Trousseau	
SRA	E092	C Pouplard	Tours	HEGP	1
JNA .	E092	roupiaru	iouis		1
				Reims	
vWF PFA-100	E043 44 46 112	C Caron	Lille	CMR	6
	130 131			club des biologistes >10 centres	
activ endothéliale	E075 E116 G20	08D Smadja		Marseille HEGP	2
	G092				
anti Ila anti Xa	E154	I Gouin-Thibault	Rennes	Cochin Lariboisière Bichat Pontchaillon Lille	1
				Toulouse Dijon Nancy Rennes St-Etienne	
plasminogène	E100 E101	N Ajzenberg	Bichat	Nancy	2
				Angers Montpellier Marseille	
	5000		D. L.	•	
cisaillement	E098	N Ajzenberg	Bichat	0	1
Génération de	E137	G Freyburger	Bordeaux	11	1
thrombine					
Titrage des AC	E063 E064	C Ternisien	Nantes	club des biologistes >10 centres	
α2antiplasmine Ag VIII XI XIII	E056 E057 E077 E081 E08	C Négrier 2	Lyon	club des biologistes >10 centres	7
II résiduel	E084 E107				
Micropart	E094 E095 E13	5 R Lacroix	Marseille	Nimes	3
F1+2	E086	V Le Cam Duchez		Reims	1
RPCa	E108	E de Raucourt	Beaujon	Bicêtre, Pitié, Rouen	1
				Rennes	
Ac anti-PS	E106	D Lasne	Necker		1
VASP	E140	L Camoin	Marseille		1
Thromboelastogramm	ne E148	E de Maistre	Dijon	PHRC IMOTEC	1
Temps de thrombine	E201	I Gouin-Thibault	Rennes	5	1

Elle présente également quels champs devront être informés pour chacun de ces tests dans le tableau de synthèse suivant :

Tableau 9 : Trame du tableau à remplir pour le dossier de candidature au RIHN

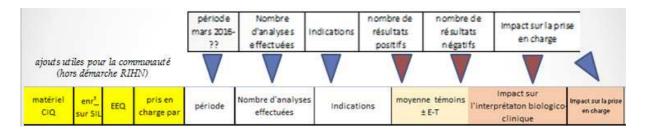
Analyse	Nombre de sites	période mars 2016-??	Nombre d'analyses effectuées	Indications	nombre de résultats positifs	nombre de résultats négatifs	Impact sur la prise en charge	reglementation recommandations	veille bibliographique
---------	--------------------	----------------------------	------------------------------------	-------------	------------------------------------	------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	------------------------

e) Rencontres du Club CAT en juin 2017

Le « Club CAT » est une rencontre organisée depuis 2012 par le laboratoire Stago, tous les un à deux ans, pour des échanges entre utilisateurs francophones (France, Belgique, Suisse) de la méthode.

Lors de sa présentation du 29/06/2017, le Dr G Freyburger a présenté la démarche du RIHN et décrit les adaptations du fichier de recueil aux spécificités du CAT. Comme on le voit sur la figure ci-dessous les intitulés marqués d'une flèche rouge ont été modifiés. Notamment, le TGT étant un test qualitatif, il a été substitué un champ « moyenne témoins » aux champs « positifs » / « négatifs ».

Tableau 10 Détails des modifications apportées au tableau de candidature pour correspondre au TGT



f) Recueil des données de juillet à septembre 2017

La lettre de sollicitation pour le recueil a été envoyée le 17/07/2017 avec des explications sur les modalités de remplissage aux destinataires suivants qui avaient manifesté leur volonté de participer au recueil :

nadine.ajzenberg@bch.aphp.fr; julien.perrin@chru-nancy.fr; jonathan.douxfils@unamur.be; brigitte.tardy@chu-st-etienne.fr; ludovic.drouet@aphp.fr; corinne.FRERE@ap-hm.fr; hubert.galinat@chu-brest.fr; pnguyen@chu-reims.fr; grigorios.gerotziafas@tnn.aphp.fr; voisin.s@chu-toulouse.fr; emmanuelle.jeanpierre@chru-lille.fr; dominique.desprez@chru-strasbourg.fr; Pierre.MORANGE@ap-hm.fr; Isabelle.GOUIN@chu-rennes.fr; mullierfrancois@gmail.com; gamze-yesim.buzluca-dargaud@univ-lyon1.fr

g) Congrès GFHT CoMETH, Caen les 4 et 6 octobre 2017 :

Lors la séance du groupe de travail du GFHT CoMETH (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose et Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles) sont présentées les données recueillies sur les études multicentriques à la fin de l'été :

- Six des onze équipes qui s'étaient proposées dans la lettre d'intention du 11 mars 2016 ont répondu à la demande de recueil de données. Parmi les équipes non-répondantes, deux venaient de Belgique et n'étaient pas concernées par le recueil qui cible le territoire français. Leur participation à la relecture du projet a cependant été utile.
- Les équipes de Lyon, Toulouse et Strasbourg se sont jointes à la démarche après le dépôt de la lettre d'intention pour le recueil des données.

La synthèse des indications est présentée sur la figure suivante, avec le nombre moyen annuel d'analyses :

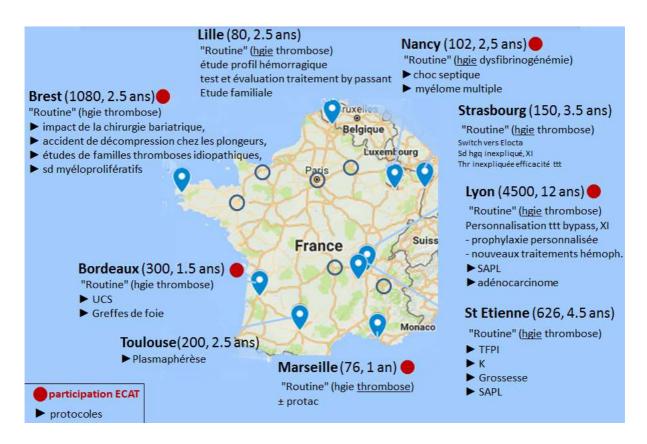


Figure 27 Synthèse des villes utilisant le TGT en France ainsi que les domaines d'application, entre parenthèse figurent le nombre de tests et la période sur laquelle le laboratoire a fait son recueil de données.

La répartition entre actes diagnostiques dits « de routine » et actes liés à des projets de recherche n'est pas toujours facile à établir. La figure ci-dessous quantifie cette répartition pour les centres qui l'ont spécifiée, les trames texturées correspondent aux centres n'ayant pas fourni les données de cette répartition :

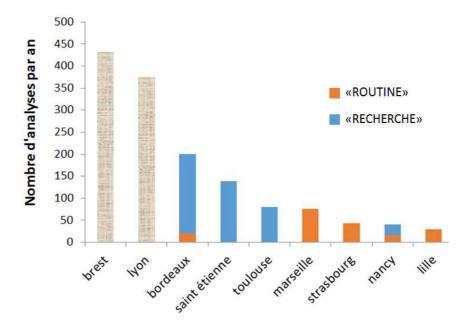


Figure 28 Répartition de l'utilisation du TGT par ville

Le recueil d'informations a également permis d'avoir une vue actuelle sur cinq points complémentaires :

- Les équipes utilisent des contrôles internes très hétérogènes: pools de plasmas normaux préparés localement (n=4) ou congelés (Cryopep, n=1), contrôles normaux (Stago, Werfen ou Technoclone). Une équipe n'utilise pas de CQI.
- Cinq équipes suivent le programme de l'ECAT comme EEQ. Beaucoup ont participé à l'étude Qualiris publiée en 2015 (Perrin and al, Thromb Res)⁹⁰. Cette étude consistait en une grande évaluation externe de la qualité du TGT (méthode CAT) grâce à l'utilisation de trois niveaux de contrôle de plasma congelés envoyés à trente-quatre laboratoires différents. Elle a montré que l'utilisation d'un plasma de référence externe commun aux différents laboratoires augmentait significativement la reproductibilité inter-laboratoires avec des CV <10%, sauf en cas de forte hypocoagulabilité où la variabilité reste forte.

 Cinq équipes ont transmis leurs valeurs de témoins, réalisés dans des diverses conditions d'activation:

Tableau 11 Valeurs témoins de 5 équipes (FT = facteur tissulaire, PPP = plasma pauvre en plaquettes, PRP= plasma riche en plaquette, ETP = endogenous thrombin potential)

							PP	Р						PRP	
			FT 5pM				FT 1pM			Innovin 1pM			FT 1pM		
	n=	_l agii	Lighte filt for the filt gest filt gest filt Lighte filt oest filt oest filt gest filt Lighte filt for the filt							M.min Peak	'un "begy	Triff ETP 1	Mrin		
BORDEAUX-CHU	50 (♂/♀ 50/50)	2,7±0,4	1455±218	307±55	5,0±0,5										
LYON-CHU	100		1590±233				1487±186							1544±178	
STRASBOURG-CHRU	ND	3,5±1	1500±100	160±20	9±2										
ST ETIENNE-INSERM U1059	40 (♂)					7,4±1,4	798±168	83±22	12,4±1,4	5,7±0,7	1251±185	105±26	14,9±1,4		
NANCY-CHU	ND	3,1±0,6	1889±246	367±59	5,6±0,9										
			prélèvement sur CTI												

- L'enregistrement sur le système informatique du laboratoire est effectué dans cinq cas sur neuf.
- Le financement des analyses est mixte dans la majorité des cas (BHN hospitaliers et budgets de recherche pour des études ciblées).

2. Etat des lieux du projet en octobre 2017 :

 Les objectifs principaux de la recherche cités sur la figure ci-dessous et exposés dans la lettre d'intention de mars 2016, ont été atteints.

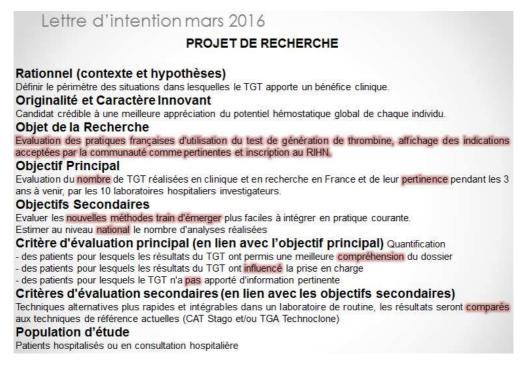


Figure 29 Présentation de la lettre d'intention de mars 2016, Dr Freyburger

 Les pratiques françaises et les indications pertinentes ont pu être résumées grâce aux résultats de l'enquête à laquelle ont participé neuf équipes françaises utilisant de façon régulière le TGT selon les critères réunis pour les quarantequatre tests d'hémostase.

Le tableau en Annexe n⁹4, transmis au coordonnateur du RIHN pour l'hémostase (Professeur Azjenberg), résume ces données.

Un calcul a été effectué pour évaluer la représentativité des centres participant au recueil par rapport à l'activité de tous les laboratoires utilisant le test au niveau français. Le laboratoire Stago a communiqué les quantités de réactifs commandées par les laboratoires répondeurs par rapport à l'ensemble des commandes sur l'année 2017. La consommation des centres répondeurs représente 32% celle du marché français.

Remarque: Les méthodes émergentes (Genesia Stago, Thrombodynamics Hemacore) sont encore trop peu utilisées pour atteindre les objectifs secondaires. Les premiers utilisateurs vont prochainement publier leurs résultats.

Lors de la réunion de restitution du recueil national de données au GFHT de Caen le 4/10/2017, la proposition de faire une étude multicentrique sur l'utilisation du TGT dans la prise en charge des hémophilies a reçu un accueil mitigé de l'auditoire. Les difficultés techniques de mise en place de ce type d'étude (financement, loi Jardé, nombre d'études multicentriques actuellement en cours) ont été soulevées.

Le ciblage d'une indication bien précise par quelques centres travaillant de façon homogène pourrait cependant être une voie d'entrée dans le RIHN sur une indication collectivement validée.

Conclusion

L'apparition du RIHN révolutionne la gestion des actes hors nomenclature de biologie médicale. L'inscription à ce référentiel étant soumise notamment à la constitution d'un dossier très complet, s'appuyant sur des données cliniques et biologiques, donne une opportunité de valorisation de tests utilisés actuellement de manière ponctuelle pour des cas cliniques rares ou complexes.

C'est le cas du TGT ou Temps de Génération de Thrombine, qui est le seul test évaluant la coagulation dans sa globalité à l'heure actuelle. Ses capacités à détecter un état hypo ou hypercoagulable et à évaluer la qualité de la coagulation lors de situation cliniques complexes (hémophiles ayant développé des inhibiteurs sous traitement par exemple), en font un test d'utilité clinique et unique en son genre. Cependant, la façon dont sont interprétés les résultats n'est pas encore définie de façon consensuelle.

Notre travail nous a permis de comprendre les dimensions économiques et politiques de la problématique de prise en charge des actes à visée diagnostique, d'introduire la notion d'innovation avec sa déclinaison en RIHN pour les actes de biologie, et de réaliser une large synthèse bibliographique résumant les grands domaines dans lesquels le TGT est utilisé. La description des différents automates disponibles sur le marché a aussi permis de clarifier la situation actuelle en matière de techniques utilisables et à venir dans un futur proche. Le domaine d'étude de la formation et de la structure du caillot est en pleine évolution, les nouvelles techniques venant à l'appui de concepts déjà établis depuis des décennies. Seules les indications les mieux établies pourront faire partie intégrante du dossier de candidature du TGT à l'inscription sur la liste RIHN en 2018.

L'apparition de techniques automatisées et d'une potentielle inscription au RIHN permettraient au TGT de se développer et d'élargir ses applications à des cas cliniques pour lesquels l'exploration actuelle en routine ne répond pas aux besoins de suivi et d'évaluation du risque hémorragique ou de l'efficacité anti thrombotique, Cela concerne aussi bien les patients à risque hémorragique (déficits congénitaux ou acquis) que les patients à risque thrombotiques (thrombophilie congénitale ou acquise), ou que le suivi des anticoagulants. En effet, qu'ils soient anciens comme les

héparines ou récents comme les anticoagulants oraux directs, le suivi de leur efficacité fonctionnelle est toujours matière à débat, malgré les méthodes de dosage de l'activité anti-Xa ou anti-Ila dont on dispose. Le suivi des thérapeutiques pro-coagulantes est également une indication potentiellement importante. Qu'elles soient nécessaires face à un déficit en facteur (congénital ou acquis) ou dans un contexte d'anticoagulation thérapeutique excessive ou non souhaitable à un moment critique, les thérapeutiques pro-coagulantes (facteurs activés ou non) sont difficiles à prescrire entre le risque d'inefficacité et d'excès d'effet procoagulant. Ces traitements évoluent rapidement ; on peut par exemple citer l'ACE910 (emicizumab) Roche récemment soumis à l'EMA (Agence Européenne des Médicaments). Cet anticorps monoclonal bispécifique est conçu pour réunir les facteurs IXa et X et pour remplacer l'action du facteur VIII. Il fait partie des nouveaux traitements de l'hémophilie A à visée substitutive et ses bénéfices semblent tels qu'une procédure d'enregistrement accélérée est en cours (suite au études HAVEN 1 et 2).91 Tous ces traitements complexes à manier et extrêmement chers pourraient bénéficier d'une adaptation plus fine grâce à un test dont le coût est modeste en comparaison. C'est certainement dans cette direction que la démonstration d'un bénéfice économique pourrait être le plus facilement faite.

Annexe n°1 Classification de Montpellier

Extrait de la Nomenclature v5.3 du 23 avril 2014, p9

E147	Ac Anti Protéine Z d'isotypes IgG et IgM	BHN	140
C 141		Ji III	140
1028	Dosage immunologique d'une protéine de la coagulation (facteur I, facteur II, facteur VI, facteur XI) uniquement en cas de déficit fonctionnel en vue du diagnostic d'un déficit héréditaire	В	40
0192	Dosage fonctionnel du facteur Willebrand par mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine (ou autre méthode évaluant la liaison à la glycoprotéine lb plaquettaire)	В	50
132	Test RIPA (ristocetin-induced platelet agglutination)	BHN	60
1013	Dosage immunologique du facteur Willebrand	В	40
043	Willebrand, activité inhibitrice (anti facteur Willebrand)	BHN	150
044	Willebrand, analyse des multimères	BHN	500
045	Willebrand, contenu plaquettaire	BHN	140
046	Willebrand, fixation au collagène (liaison VWF-collagène)	BHN	250
047	Willebrand, fixation au facteur VIII	BHN	300
048	Willebrand, protéase (ADAMTS 13) : activité	BHN	250
049	Anticorps anti-Willebrand protéase (anti-ADAMTS 13): recherche et titrage	BHN	250
130	Propeptide facteur Willebrand	BHN	140
131	Willebrand: liaison VWF-GPIb	BHN	180
050	Adhésion des plaquettes au collagène	BHN	200
153	Activation par ECV (venin d'Echis Carinatus) : (ECT : test d'Ecarin Clotting Time)	BHN	60
056	Alpha-2-antiplasmine, activité amidolytique	BHN	70
057	Alpha-2-antiplasmine, Ag	BHN	140
061	Ac anti IL8-héparine	BHN	140
062	Ac anti PF4-héparine (hors analyses du code 1024)	BHN	100
063	Ac spécifique d'un facteur de coagulation (hors facteurs VIII et IX), recherche	BHN	80
064	Ac spécifique d'un facteur de coagulation (hors facteurs VIII et IX), titrage	BHN	80
067	Antithrombine, activité progressive	BHN	40
069	C4BP, Ag	BHN	140
070	Complexes plaquettes-leucocytes (cytométrie): par Ac	BHN	100
071	Complexes plasmine-antiplasmine	BHN	140
072	Complexes solubles FS test, test au sulfate de protamine, à l'éthanol	BHN	30
073	Complexes thrombine-antithrombine (TAT)	BHN	140
454	Activité anti thrombine ou anti Xa des médicaments (hors héparine ou dérivés)	DUN	co
154	Nota: Dosage + courbe pour nouveaux antithrombotiques	BHN	60
074	Courbe de polymérisation de la fibrine	BHN	40
133	Monomères de fibrine	BHN	60
152	Monomères de fibrine technique quantitative sur automate	BHN	30
134	TAFI (thrombus activatable fibrinolysis inhibitor) Ag	BHN	70
075	EPCR soluble	BHN	140
078	Facteur tissulaire circulant, activité	BHN	500
079	Facteur tissulaire circulant, Ag	BHN	140
135	Facteur 3 plaquettaire Activité procoagulante des microparticules	BHN	100
076	Facteur 4 plaquettaire (sang)	BHN	140
080	Facteur V, Ag	BHN	140
136	Facteur V plaquettaire	BHN	140
122	Molécules solubles par méthode ELISA GPV soluble	BHN	100
081	Facteur VIII, Ag	BHN	140
077	Facteur IX. Ag	BHN	140
082	Facteur XI, Ag	BHN	140
083	Facteur XII, Ag	BHN	140
084	Facteur XIII, Ag	BHN	140
086	Fragment 1.2 de la prothrombine	BHN	140
137	Génération de thrombine	BHN	180
089	Génération des D-Dimères ex vivo	BHN	180
			100

Annexe n² Lettre d'intention

Inscription au RIHN du test de génération de thrombine. PROJET DE RECHERCHE Rédigé par G Freyburger, relu par T Lecompte, F Mullier, P Morange, J Perrin INFORMATIONS GENERALES Titre du projet

Inscription au RIHN du test de génération de thrombine.

Acronyme: TGT-GO (TGT- groupe d'observation)

Première soumission de ce projet de recueil de données ? OUI

Nom et prénom de l'investigateur-coordinateur

Dr Geneviève Freyburger Laboratoire d'Hématologie Hôpital Pellegrin 33076 Bordeaux cedex Tel 05 57 82 02 06 Fax 05 56 79 60 20

Financement(s) antérieur(s) dans le cadre des appels à projet de la DGOS ? NON Médecin, Chirurgien-Dentiste / Biologiste / Infirmière / autres Paramédicaux ? Médecin biologiste

Etablissement-coordonateur responsable du budget pour le Ministère de la santé

CHU de Bordeaux 12 rue Dubernat 33404 TALENCE cedex

Domaine de Recherche : Hémostase et Thrombose

Nom du méthodologiste : NA

Nom de l'économiste de la santé : NA

Structure responsable de la gestion de projet : NA Structure responsable de l'assurance qualité : NA

Structure responsable de la gestion de données et des statistiques : NA

Nombre prévisionnel de centres d'inclusion : 11

Co-investigateurs

Nom	Prénom	Ville	Pays	Hôpital	E-mail	Tel	Spécialité
Ajzenberg	Nadine	Paris	FRANCE	APHP-Hôpital Bichat	nadine.ajzenberg©aphp.fr	0140258521	hématologie biologique
Douxfils	Jonathan	Namur	BELGIQUE	Université de Namur -	jonathan.douxfils@unamur.b	+3281724342	dépt de pharmacie
					е		
Drouet	Ludovic	Paris	FRANCE	APHP-Lariboisière	ludovic.drouet@aphp.fr	0149956414	angio-hématologie clinique
Freyburger	Geneviève	Bordeaux	FRANCE	CHU Bordeaux	genevieve.freyburger@chu-	0557820206	hématologie biologique
					bordeaux.fr		
Galinat	Hubert	Brest	FRANCE	CHU de Brest	hubert.galinat@chu-brest.fr	0298145119	hématologie biologique
Gerotziafas	Grigorios	Paris	FRANCE	APHP- Hôp Univ. de	grigorios.gerotziafas@tnn.ap	0156016197	hématologie biologique
				l'Est Parisien	hp.fr		
Jeanpierre	Emmanuelle	Lille	FRANCE	CHRU de Lille	emmanuelle.jeanpierre@chr	10320445454	hématologie biologique
					-lille.fr		
Morange	Pierre	Marseille	FRANCE	CHU Timone	Pierre.MORANGE@ap-hm.fr	0491386049	hématologie biologique
Mullier	François	Yvoir	BELGIQUE	CHU UCL Namur	mullierfrancois@gmail.com	+3281423202	hématologie biologique
Perrin	Julien	Nancy	FRANCE	CHU Nancy	julien.perrin@chru-nancy.fr	0383155192	hématologie biologique
Tardy	Brigitte	St Etienne	FRANCE	CHU St Etienne	brigitte.tardy@chu-st-	0477828591	hématologie biologique
					etienne.fr		

PROJET DE RECHERCHE

Rationnel (contexte et hypothèses)

Les éléments principaux de la coagulation sont maintenant connus avec leurs fonctions, leurs concentrations et leurs constantes réactionnelles. Système d'équilibre entre deux périls (hémorragie et thrombose), la coagulation fait intervenir des éléments partiellement redondants qui sont pro- et/ou anticoagulants.

La normalité en hémostase présente une importante hétérogénéité phénotypique, avec de grandes variations de la concentration normale des facteurs. Elle présente également une importante hétérogénéité génotypique avec de nombreux variants moléculaires influençant l'expression des protéines de la coagulation.

Les patients présentant des variations de l'hémostase avec un impact clinique potentiel (surtout sur le versant thrombotique) n'ont en majorité pas de déficit et présentent souvent plusieurs variations, éventuellement en sens contraires. Ils nécessitent donc des approches intégratives pour prévoir, expliquer et traiter les symptômes cliniques.

Le test dit de génération de la thrombine (TGT) est pour l'instant le seul outil de phénotypage global de la coagulation ; il quantifie la cinétique complète (génération et inhibition) de la thrombine. La thrombine est l'effecteur final qui résulte des différentes phases des réactions enzymatiques.

Des éléments en faveur de sa pertinence clinique ont été obtenues dans de nombreuses pathologies : hémophilie (corrélation à la concentration résiduelle du facteur, à la gravité clinique, suivi des thérapeutiques VIIa et agents by-passants, quantification d'un seuil de risque), thrombophilie : déficit en antithrombine, protéines C et S, variations V et II Leiden, anticorps dits antiphospholipides, augmentation des facteurs VIII, IX et XI), thrombose veineuse (récurrence, seuil de risque, prédictivité du risque), thrombose artérielle, taux de survie dans le sepsis grave, etc.

Bien que partiellement automatisé depuis que les méthodes commerciales sont apparues grâce aux travaux de Hemker, il reste long à réaliser, le plus souvent en séries, ce qui le cantonne aux laboratoires spécialisés.

Des méthodes plus adaptables à la pratique clinique sont en train d'apparaitre, et il devient urgent d'évaluer globalement le service rendu par la méthode pour mieux définir le périmètre des situations dans lesquelles elle apportera un bénéfice clinique.

Originalité et Caractère Innovant

Alors que les tests actuels d'exploration de la coagulation en pratique quotidienne sont insensibles à l'hypercoagulation et limités à des tests de routine dits globaux orientant vers des déficits (TP, TCA) ou à la mesure des enzymes et cofacteurs, le test de génération de thrombine constitue une méthode intégrative des mécanismes moléculaires élémentaires prenant en compte leurs interactions complexes.

Il n'existe actuellement pas d'autre possibilité pour l'établissement d'un phénotype biologique intermédiaire entre la mesure de chacun des intervenants de ce réseau complexe des protéines de la coagulation et le phénotype clinique (hémorragique ou thrombotique).

Ce test représente un candidat crédible à une meilleure appréciation du potentiel hémostatique global de chaque individu.

Objet de la Recherche

Technologies de santé : actes diagnostiques

Evaluation des pratiques françaises d'utilisation du test de génération de thrombine, affichage des indications acceptées par la communauté comme pertinentes et inscription au RIHN.

Mots Clés [5]

Coagulation, thrombine, hémorragie, thrombose, risque

Objectif Principal

Evaluation du nombre de tests de génération de thrombine réalisées en clinique et en recherche en France et de leur pertinence pour prévoir, expliquer et suivre les traitements des pathologies de la coagulation.

L'évaluation sera réalisée pendant les 3 ans à venir, par les 10 laboratoires hospitaliers investigateurs.

Objectifs Secondaires

Evaluer les nouvelles méthodes qui sont en train d'émerger et dont la caractéristique sera d'être beaucoup plus faciles à intégrer dans un laboratoire de pratique courante.

Estimer au niveau national le nombre d'analyses réalisées en établissant une péréquation entre la consommation globale en réactifs (données fournisseur), la production de résultats et la consommation en réactifs dans les centres co-investigateurs.

Critère d'évaluation principal (en lien avec l'objectif principal)

Quantification

- des patients pour lesquels les résultats du TGT ont permis une meilleure compréhension du dossier clinique
- des patients pour lesquels les résultats du TGT ont influencé la prise en charge
- des patients pour lesquels le TGT n'a pas apporté d'information pertinente

Critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires)

En fonction du développement d'autres techniques alternatives plus rapides et intégrables dans un laboratoire de routine, les résultats seront comparés aux techniques de référence actuelles (CAT Stago et/ou TGA Technoclone).

Population d'étude

Patients hospitalisés ou en consultation hospitalière présentant des signes cliniques ou des anomalies biologiques orientant vers une anomalie acquise ou constitutionnelle, sur le versant hémorragique ou thrombotique, voire les deux (CIVD).

Plan expérimental

Il s'agira d'une étude pragmatique prospective multicentrique.

La caractéristique d'une étude pragmatique est de rechercher si une intervention fonctionne (pas de dire comment ni pourquoi) dans les conditions de vie réelle, de façon à améliorer la prise en charge du

patient.

Elle devra répondre à la question de savoir :

- dans quelles circonstances cliniques le TGT est effectué en dehors d'études cliniques ciblées (les

patients inclus dans des études ciblées seront également considérés pour évaluer la ventilation entre

analyses "routine" et "recherche")

- si les utilisateurs ont considéré que l'analyse avait influencé leur évaluation (de risque en particulier)

et donc leur prise en charge du patient.

Pour refléter fidèlement la pratique des laboratoires investigateurs, les analyses seront recueillies de

façon exhaustive.

La valeur ajoutée du TGT sera appréciée par rapport aux données des tests courants: tests dits globaux

TP, TCA et mesure des facteurs coagulants et inhibiteurs physiologiques. Chaque patient exploré par

un TGT sera ainsi son propre contrôle. Chaque patient traité en fonction des résultats de son TGT sera

également son propre contrôle pour évaluer la pertinence de l'adaptation thérapeutique.

Seuls les biologistes investigateurs pourront évaluer l'apport du TGT dans leur pratique. Ils devront

définir des critères objectifs permettant d'expliciter ce qui dans les résultats du test a permis (ou non)

d'aider pour la prise en charge du patient. L'établissement de seuils de décision portant sur les différents

paramètres décrivant la courbe de concentration de thrombine en fonction du temps, devra déboucher

sur des recommandations pratiques de prescription et d'interprétation du test.

L'intérêt du recueil exhaustif permettra de faire la différence entre l'efficacité du TGT effectué dans les

études cliniques et l'efficience du TGT effectué dans des conditions usuelles de la pratique.

L'étude pragmatique semble donc la mieux appropriée pour répondre à la question des autorités de

régulation qui veulent savoir s'il est pertinent de rendre ce test accessible, dans les indications qui

devront être précisées.

Si Analyse Médico-économique : NA

Si groupe comparateur : NA

Durée de la participation de chaque patient : NA

Durée prévisionnelle de Recrutement (DUR) : 36

Nombre de patients / observations prévu(e)s à recruter (NP)

Recueil exhaustif non quantifiable en prospectif

Nombre de patients / observations à recruter / mois / centre ((NP/DUR)/NC)

Recueil exhaustif non quantifiable en prospectif

Nombre attendu de patients éligibles dans les centres

Recueil exhaustif non quantifiable en prospectif. On peut néanmoins anticiper, sur les chiffres

communiqués par les centres co-investigateurs, que plusieurs milliers de patients seront inclus sur la

durée de l'étude.

74

Participation d'un réseau de recherche

Le Groupe Français en Hémostase et Thrombose (GFHT) participera à l'évaluation du TGT via son groupe de travail 'protocoles multicentriques'.

Participation de partenaires industriels

Tous CHU français utilisent la méthode CAT du laboratoire Diagnostica Stago. Ce dernier apportera son aide pour un support logistique et pour l'évaluation quantitative des analyses à partir de la consommation en réactifs en dehors des centres investigateurs.

Ce laboratoire organise tous les deux ans une journée consacrée au TGT, dont les versions 2013 et 2015 ont été présidées par des investigateurs du projet.

Autres éléments garantissant la faisabilité du projet

Les laboratoires investigateurs sont experts du TGT.

Le protocole préanalytique sera standardisé sur la base des travaux collaboratifs de Dargaud 2012 et Perrin 2015.

L'existence d'un programme externe d'évaluation de la qualité pour le TGT (www.ecat.nl).

La pertinence renouvelée observée par ces centres sera confortée par les partages d'expérience et l'établissement de règles de prescription et d'interprétation.

Bénéfices attendus pour le patient et/ou pour la santé publique

Le TGT est pour l'instant le seul outil de phénotypage global de la coagulation. Bien que partiellement automatisé, il reste long à réaliser, ce qui le cantonne aux laboratoires spécialisés et ne permet pas un usage en pratique courante de soin. Une minorité de laboratoires peut s'adapter à la réalisation des analyses juste après prélèvement (soit avec du plasma, soit avec du plasma riche en plaquettes), les autres travaillant sur des aliquotes de plasma congelé.

Des méthodes plus adaptables à la pratique courante sont en préparation, et il devient urgent d'évaluer globalement le service rendu par la méthode pour mieux définir le périmètre des situations dans lesquelles elle apportera un bénéfice clinique.

Bien que les utilisateurs de ce test reconnaissent pour une grande majorité sa pertinence en clinique et l'utilisent déjà dans des situations cliniques complexes, les difficultés pratiques de mise en œuvre (temps de préparation et d'acquisition des résultats, coût) en retardent l'implantation dans les laboratoires. Ce retard va au-delà de la mise en œuvre, puisque le test n'a pas encore pris la place qui pourrait lui revenir dans les arbres de décision si les conditions de sa validation et de sa réalisation en routine étaient réunies.

L'inscription au RIHN est une opportunité importante d'accompagnement à la révolution conceptuelle de cette approche de la coagulation qui va au-delà de ce que le laboratoire de routine sait bien faire actuellement (dépister des déficits hémorragiques). Quantifier la concentration d'un facteur ne dit pas tout du risque hémorragique qui lui est lié en cas de déficit, il n'y a pas de marqueur du risque thrombotique utilisable en pratique courante, les schémas thérapeutiques anticoagulantes ne tiennent pas compte de la variabilité du potentiel hémostatique individuel.

Disposer d'un test capable d'intégrer tous les acteurs de la coagulation pour estimer ce qui résulte de leurs effets conjoints serait un véritable progrès dans la prise en charge des patients et dans la prévention de leurs risques.

Bibliographie:

- Al Dieri R, de Laat B, Hemker HC: Thrombin generation: what have we learned? Blood Rev 2012, 26:197–203.
- Alhenc-Gelas M, Canonico M, Picard V. Influence of natural SERPINC1 mutations on *ex vivo* thrombin generation. J Thromb Haemost 2010:8(4):845-8.
- Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. J Clin Oncol. 2011;29(15):2099-103.
- Brummel-Ziedins KE, Pouliot RL, Mann KG. Thrombin generation: phenotypic quantitation. J Thromb Haemost. 2004 Feb;2(2):281-8.
- Campo G, Pavasini R, Pollina A, Fileti L, Marchesini J, Tebaldi M, Ferrari R: Thrombin generation assay: a new tool to predict and optimize clinical outcome in cardiovascular patients? Blood Coagul Fibrinolysis 2012, 23:680–687.
- Castoldi E, Maurissen LF, Tormene D, Spiezia L, Gavasso S, Radu C, et al. Similar hypercoagulable states and thrombosis risk in type I and type III protein S-deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. Haematologica. 2010;95(9):1563-71.
- Dargaud Y, Beguin S, Lienhart A, Al Dieri L, Trzecciak C, Bordet JC, et al. Evaluation of thrombin generation capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. Thromb Haemost. 2005;93(3):475-80.
- Dargaud Y, Wolberg AS, Luddington R, Regnault V, Spronk H, Baglin T, Lecompte T, Ten Cate H, Negrier C. Evaluation of a standardized protocol for thrombin generation measurement using the calibrated automated thrombogram: an international multicentre study. Thromb Res. 2012;130:929– 934. doi: 10.1016/i.thromres.2012.07.017.
- Devreese K, Peerlinck K, Arnout J, Hoylaerts MF. Laboratory detection of the antiphospholipid syndrome via calibrated automated thrombography. Thromb Haemost. 2009;101(1):185-96.
- Hemker HC, Al Dieri R, De Smedt E, Beguin S: Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. Thromb Haemost 2006, 96:553–561.
- Hézard N, Bouaziz-Borgi L, Remy MG, Florent B, Nguyen P. Protein C deficiency screening using a thrombin generation assay. Thromb Haemost. 2007;97(1):165-6.
- Hézard N, Bouaziz-Borgi L, Remy MG, Nguyen P. Utility of thrombin-generation assay in the screening of factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations and protein S deficiency. Clin Chem. 2006;52(4):665-70.
- Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. JAMA. 2006;296(4):397-402.
- Lavigne-Lissalde G, Sanchez C, Castelli C, Alonso S, Mazoyer , Bal Dit Sollier C, et al. Prothrombin G20210A carriers the genetic mutation and a history of venous thrombosis contributes to thrombin generation independently of factor II plasma levels. J Thromb Haemost. 2010;8(5):942-9.
- Perrin J, Depasse F, Lecompte T; French-speaking CAT group and under the aegis of GEHT; Large external quality assessment survey on thrombin generation with CAT: further evidence for the usefulness of normalisation with an external reference plasma. Thromb Res.2015 Jul;136(1):125-30. PMID: 25563679
- Qi X, Zhao Y, Li K, Fan L, Hua B. Evaluating and monitoring the efficacy of recombinant activated factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25(7):754-60.
- Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring by bypassing agent therapy. J Thromb Haemost.2012;10(8):1478-85.
- Siegemund A, Petros S, Siegemund T, Scholz U, Seyfarth HJ, Engelmann L. The endogenous thrombin potential and high levels of coagulation factor VIII, factor IX and factor XI. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004;15(3):241-4.

- Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2008;6(8):1327-33.
- Zekavat OR, Haghpanah S, Dehghani J, Afrasiabi A, Peyvandi F, Karimi M. Comparison of thrombin generation assay with conventional coagulation tests in evaluation of bleeding risk in patients with rare bleeding disorders. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(6):637-44.

MOTS CLES

Domaine du coordinateur

Hémostase de routine
Anticoagulants oraux directs
Génération de thrombine
Greffe de foie
Biologie Moléculaire

Publication en rapport avec le projet:

- Freyburger G, Macouillard G, Khennoufa K, Labrouche S, Molimard M, Sztark F. Rivaroxaban and apixaban in orthopaedics: is there a difference in their plasma concentrations and anticoagulant effects? Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Dec;26(8):925-33. PMID: 26258673
- Mammadova-Bach E, Ollivier V, Loyau S, Schaff M, Dumont B, Favier R,Freyburger G, Latger-Cannard V, Nieswandt B, Gachet C, Mangin PH, Jandrot-Perrus M. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. Blood. 2015 Jul 30;126(5):683-91. PMID: 25977585
- Perrin J, Depasse F, Lecompte T; French-speaking CAT group and under the aegis of GEHT; Large external quality assessment survey on thrombin generation with CAT: further evidence for the usefulness of normalisation with an external reference plasma. Thromb Res.2015 Jul;136(1):125-30. PMID: 25563679
- Freyburger G, Macouillard G, Labrouche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. Thromb Res. 2011 May;127(5):457-65. Epub 2011 Jan 31. PubMed PMID: 21277622.
- Freyburger, Genevieve. Julien, Philippe. Labrouche, Sylvie. Generation de thrombine calibrée et automatisée (CAT): intérêt d'un traitement du signal par un logiciel développé sur Excel - Sang Thrombose et Vaisseaux 2008, vol.20, n°spécial, 47 - 50
- Freyburger G, Dubreuil M, Audebert A, Labrouche S, Pistre JC, Molinari I, Dubecq F, Laville C, Villanove X.Changes in haemostasis after laparoscopic surgery in gynaecology: contribution of the thrombin generation test.Haemostasis. 2001 Jan-Feb;31(1):32-41.

Annexe n³ Dossier de demande d'inscription au RIHN

PARTIE I : ELIGIBITE

1. IDENTIFICATION DE LA DEMANDE

Dénomination de la technologie	
Modèles et références commerciales concernées par la demande, le cas échéant	
Discipline(s) d'application	

Identification de l'établissement de santé demandeur	Dénomination sociale : Adresse : Tél./Fax/email : N°SIREN : et/ou N°SIRET :
Correspondant (un seul correspondant par dossier)	Nom, qualité et Coordonnées (Adresse : Tél./Fax/email :)

2. FICHE D'ELIGIBILITE

Dénomination de la technologie	Nom de la technologie faisant l'objet de la demande
Type de technologie	Nature de la technologie, Pour les tests compagnons : Recenser les médicaments possiblement impliqués
Indication(s) revendiquée(s)	Libellé de(s) indication(s) revendiquée(s)
Stratégie de référence	Stratégie habituelle de prise en charge dans l'(les) indication(s) revendiquée(s)
Population cible	Estimation chiffrée de la population susceptible de bénéficier de la technologie

Caractère de nouveauté

Nature de l'innovation	Identifier la nature de l'innovation de la technologie : □ Un mode d'action nouveau transformant la prise en charge d'une pathologie ou d'un handicap □ Une transformation radicale d'un acte médical ou chirurgical pour l'usage d'un dispositif déjà existant □ Une transformation radicale d'un acte médical ou chirurgical par l'usage d'un dispositif □ Une transformation radicale du système d'organisation des soins associés à une pathologie ou un handicap □ L'introduction d'une nouvelle technologie dans une classe existante □ Autre nature d'innovation : A préciser
Historique de développement de la technologie	Préciser les étapes du développement et les évolutions de la technologie
Stade actuel de développement	□ données précliniques spécifiques disponibles □ données cliniques spécifiques disponibles
actoroppositorit	

Disponibilité

Pré-requis réglementaire	- Date d'obtention du marquage CE le cas échéant
	- Nom, code et pays de l'organisme notifié
Diffusion en France	 Date prévisionnelle ou effective de début de commercialisation ou de diffusion dans la(les) indication(s) revendiquée(s) Actes réalisés et nombre de centres impliqués, sur les 5 dernières années Si la technologie est déjà commercialisée ou diffusée dans d'autres indications, les préciser
Prise en charge préexistante en France	Préciser si la technologie est déjà prise en charge par la collectivité quelles qu'en soient les modalités (GHS, LPP, RIHN, CCAM, NABM, codage par assimilation, programmes de recherche - y compris PSTIC, PRME, PREPS, PHRIP). Vous préciserez, le cas échéant les modalités de prise en charge et

	les indications concernées (qu'elles correspondent à celle(s) revendiquée(s) ou non)
Apport de la technologie	

Apport de la technologie	
	□ Bénéfice clinique :
	Préciser la nature du besoin médical auquel la technologie vise à répondre.
	Préciser s'il s'agit de :
Objectif de l'utilisation	un besoin médical non couvert
de la technologie	un besoin médical insuffisamment couvert
	□ Diminution des coûts de la prise en charge pour une efficacité clinique
	équivalente :
	Préciser la nature des dépenses que la technologie vise à limiter
	Comment la technologie est-elle susceptible de répondre à ce besoin médical ?
Apport de la technologie	Comment la technologie est-elle susceptible de réduire les dépenses de santé ?
	Ces deux objectifs peuvent être atteints directement par l'utilisation de la
	technologie ou indirectement via les modifications organisationnelles induites par
	l'utilisation de la technologie.

Intérêt de la technologie

La pertinence de la demande sera évaluée sur la base des études cliniques ou médico-économiques identifiées dans cette partie. Ces études doivent être fournies sous l'un des formats autorisés.

	chinees dans cette partie. Ces etdees dolvent etre roannes sods run des formats adtonses.	
Etudes cliniques et/ou me	édico-économiques spécifiques disponibles	
Lister les études cliniques	spécifiques de la technologie (références bibliographiques)	
Lister les études médico-éd	Lister les études médico-économiques spécifiques de la technologie (références bibliographiques)	
Etudes cliniques et/ou médico-économiques non spécifiques disponibles (technologie similaire)		
Lister les études cliniques non spécifiques de la technologie (références bibliographiques)		
Lister les études médico-économiques non spécifiques de la technologie (références bibliographiques)		
Synthèse des données cliniques ou médico-économiques disponibles		
Risques identifiés	Caractériser la nature de ces risques pour le patient (et pour l'opérateur le cas	
(le cas échéant)	échéant) liés à l'utilisation de la technologie	
	Autres risques potentiels (par exemple liés au mode d'action) à mettre en	
	parallèle avec l'analyse du risque du marquage CE, le cas échéant	
Bénéfice clinique	Préciser la nature et l'importance du bénéfice clinique suggéré en termes	
	d'intérêt diagnostique en termes d'amélioration probante du diagnostic ou d'utilité	
	clinique (c'est-à-dire du devenir des patients) en lien avec le besoin médical	
	pertinent revendiqué	
Diminution du coût de	Préciser i) la nature et l'importance de la diminution de coûts de la prise en	
la prise en charge à	charge suggérée pour la collectivité et ii) les données probantes d'équivalence	
efficacité clinique	en termes d'efficacité clinique de la technologie dans la stratégie thérapeutique.	
équivalente		

PARTIE II: DOSSIER D'EVALUATION DE LA TECHNOLOGIE

3. Dans cette 2^{ème} partie du dossier, le demandeur développera son argumentaire par lequel il montre que la technologie répond aux critères d'éligibilité du RIHN.

1. Description de la technologie

Le demandeur apportera tous les éléments descriptifs qu'il jugera utile pour l'évaluation de la technologie qui fait l'objet de la demande d'inscription au RIHN.

3.1. Description pré-analytique, analytique, post-analytique de la technologie

- Pour un acte :
 - Type ou nature de l'acte : diagnostic, pronostic, etc.
 - Acteurs concernés : personnel médical ou auxiliaires médicaux, spécialités impliquées
 - Description détaillée de l'acte en précisant, les phases pré-analytique, analytique, postanalytique, ainsi que pour chacune des phases, leur durée, le nombre, la fonction et la spécialité de chaque intervenant et le besoin de formation spécifique ou la courbe d'apprentissage;
- Pour une technologie innovante associée à un médicament :
 - Si le médicament est déjà inscrit à la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités : préciser les code et libellé selon la nomenclature en vigueur et le tarif
 - Si le médicament associé n'est pas inscrit, le décrire intégralement

3.2. Caractère innovant de la technologie

- Description analytique des caractéristiques de l'innovation : décrire de manière précise, avec références bibliographiques, les caractéristiques spécifiques conférant à la technologie proposée son caractère innovant par rapport aux technologies ou actes existants

3.3. Mode d'action de la technologie

 Description, avec références bibliographiques, du mode d'action sur la pathologie ou de son impact en termes diagnostique, pronostique ou thérapeutique.

3.4. Conditions de réalisation

- Description des modalités de réalisation de l'acte

- Description de l'environnement nécessaire : équipe, compétences, plateau technique, formation préalable, modalités de suivi la fonction et la spécialité de chaque intervenant et le besoin de formation spécifique ou la courbe d'apprentissage.

2. Identification et sélection des données cliniques et/ou médico-économiques disponibles

2.1 Recherche documentaire systématisée

Le demandeur devra réaliser une recherche documentaire systématisée et décrire les résultats de cette recherche.

L'objectif de cette recherche documentaire systématisée est d'identifier l'ensemble des données analytiques, cliniques ou médico-économiques disponibles dans la littérature sur la technologie qui fait l'objet de la demande.

La recherche documentaire doit porter sur l'interrogation des bases internationales de données bibliographiques.

Les sites internet des agences d'évaluation nationales et internationales et des sociétés savantes doivent être également consultés afin d'identifier les évaluations technologiques, les méta-analyses, revues systématiques et les recommandations, le cas échéant. Une liste non exhaustive de liens consultables pour la recherche documentaire systématisée est disponible en fin d'Annexe.

La stratégie de recherche suivie doit être explicitement décrite et argumentée : période de recherche, sources consultées, termes utilisés.

2.2 Données cliniques et/ou médico-économiques sélectionnées

Le demandeur sélectionnera ensuite les documents pertinents vis à vis du thème de la demande. La méthode de sélection doit être explicitement décrite et argumentée (critères de sélection utilisés).

Les données cliniques et/ou médico-économiques retenues pour justifier la pertinence de la demande doivent se présenter sous l'un des formats ci-dessous :

- publication ou texte accepté pour publication (attestation fournie)
- à défaut, protocole et rapport d'étude
- à défaut, résumé, poster ou présentation de congrès international accompagné du protocole de l'étude, exclusivement pour les études déclarées sur ClinicalTrials.gov et dont la fin du suivi date de moins d'un an.

Ces études doivent être fournies in extenso (cf. Annexe II).

3. Intérêt de la technologie suggéré par les données disponibles

Libellé exact de la ou des indication(s) revendiquée(s)
Mise en perspective avec les indications du marquage CE, le cas échéant

L'évaluation de l'intérêt de la technologie repose sur l'analyse des critères suivants :

- La pertinence du besoin médical auquel répond la technologie et/ou la pertinence de la réduction des dépenses de santé engendrée par son utilisation.
- La présentation de la stratégie actuelle de prise en charge et la détermination de la place de la technologie proposée dans cette stratégie ou les modifications de la stratégie susceptibles d'être induites par la technologie.
- La détermination des risques pour le patient (et pour l'opérateur le cas échéant) liés à son utilisation,
- La détermination qualitative et quantitative du bénéfice clinique ou de la diminution du coût de la prise en charge à efficacité clinique équivalente suggérés par les données disponibles.

3.1 Pathologie concernée

La nature et la gravité de la pathologie en terme de morbi-mortalité (pronostic vital, aiguë/chronique....), de handicap (sévérité, durée, caractère temporaire ou définitif), de qualité de vie, de l'état de santé perçu par le patient et de conséquences médico-sociales.

Si des échelles de mesure quantitative et qualitative ou des classifications validées dans la pathologie sont disponibles, elles seront utilisées préférentiellement.

Caractéristiques des patients concernés par la technologie dans la population française dans l'indication revendiquée : âge, sexe, stade de gravité de la pathologie.

3.2 Alternatives diagnostiques / pronostiques ou thérapeutiques

Identification et description des alternatives disponibles pour la prise en charge ou le diagnostic de cette pathologie en routine.

Le demandeur décrira la ou les alternatives ou la ou les approches diagnostiques de référence qui pourraient exister en précisant les limites éventuelles à leur utilisation.

Les alternatives peuvent être un acte, un dispositif médical, un médicament, une prestation, répondant aux mêmes indications que la technologie proposée. Lorsqu'il n'y a pas de moyen diagnostique / pronostique ou thérapeutique, le besoin est alors non couvert.

La place attendue de la technologie dans la stratégie thérapeutique sera positionnée après l'évaluation des données disponibles (cf chapitre 3.5).

3.3 Risques liés à son utilisation (le cas échéant)

Sur la base des éléments disponibles, notamment des premières données cliniques disponibles, le demandeur caractérisera qualitativement et quantitativement les risques identifiés auxquels expose la technologie pour le patient et pour l'opérateur, le cas échéant.

Deux types de risques peuvent être rapportés :

- ceux liés directement à la technologie y compris les risques liés à la mauvaise observance du patient ou au mésusage
- ceux inhérents à la technique opératoire (notamment l'expérience de l'équipe, le plateau technique et la formation nécessaire...)

3.4 Bénéfice clinique ou diminution du coût de la prise en charge à efficacité clinique équivalente, suggérés par la technologie par rapport à la technologie de santé de référence

Le demandeur précisera pour la technologie l'intérêt diagnostique en termes d'amélioration probante du diagnostic et/ou d'utilité clinique (c'est-à-dire du devenir des patients) ou l'effet thérapeutique qui est suggéré par les données des essais cliniques disponibles, en lien avec le besoin médical pertinent revendiqué.

L'argumentation sera fondée sur les données cliniques identifiées. Elle distinguera :

- les données cliniques spécifiques portant sur la technologie.
- les données cliniques non spécifiques portant sur les versions antérieures de la technologie, le cas échéant. Leur utilisation doit être scientifiquement justifiée (caractéristiques de la technologie faisant l'objet de l'étude par rapport à celle faisant l'objet de la demande).

Le choix des études retenues et leur qualité méthodologique doivent être discutés dans le dossier.

L'extrapolation des données des essais cliniques à la population susceptible d'être traitée par cette technologie devra être justifiée.

Les résultats des études sont analysés par le demandeur : l'analyse reposera sur l'évaluation du critère de jugement principal. Sa pertinence sera justifiée. Les critères de jugement pertinents sont des critères cliniques, de préférence en terme d'effet sur la mortalité / morbidité, la qualité de vie ou la compensation du handicap, et correspondent à ceux préconisés par l'état de l'art. Dans tous les cas, une argumentation sera fournie pour justifier les choix effectués.

L'utilisation de critères intermédiaires exige que ces critères soient eux-mêmes validés scientifiquement comme correspondant à un effet sur la mortalité / morbidité, la qualité de vie ou la compensation du handicap. Un critère intermédiaire est validé si la littérature fournit la preuve de la corrélation étroite entre ce dernier et un critère clinique robuste.

Outre le critère principal, d'autres critères de jugement secondaires pourront être utilisés.

- Le demandeur documentera le bénéfice clinique suggéré par les études cliniques en termes d'utilité diagnostique / pronostique dans la stratégie de prise en charge ou d'effet thérapeutique
 - Le(s) comparateur(s) proposé(s) :
 - Un comparateur pertinent peut être la stratégie de référence, ou la stratégie utilisée en routine en l'absence de preuve scientifique, ou l'absence de traitement si le besoin n'est pas couvert.
 - Les critères sur lesquels porte l'amélioration :
 - Critères cliniques (mortalité, morbidité, compensation du handicap, réductions des effets indésirables), qualité de vie, contraintes liées à l'environnement de soins si celles-ci apportent un bénéfice clinique pour les patients ...
- Le demandeur documentera, le cas échéant, la diminution du coût de la prise en charge pour la collectivité avec la technologie par rapport aux comparateurs pertinents ainsi que l'équivalence en termes d'efficacité clinique.

3.5 Place attendue de la technologie dans la stratégie diagnostique / pronostique ou thérapeutique

Compte tenu de la prise en charge actuelle de la pathologie et des données cliniques ou médico-économiques fournies, positionner de façon argumentée (avec références bibliographiques) la place attendue de la technologie dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique / pronostique (traitement de 1ère, 2ème ou nième intention etc....)(cf. 3.2).

4. Identification des données critiques manquantes

L'intérêt de la technologie aura été caractérisé :

- soit à partir de données cliniques qui suggèrent un bénéfice clinique important par rapport au(x) comparateur(s) pertinent(s) en terme d'effet thérapeutique ou d'utilité d'un diagnostic / pronostic en lien avec le besoin médical pertinent revendiqué ;
- soit à partir de données cliniques et médico-économiques qui suggèrent une diminution du coût de la prise en charge par rapport au(x) comparateur(s) pertinent(s) pour une efficacité clinique équivalente.

Les données manquantes pour confirmer soit le bénéfice clinique soit la diminution de coûts à efficacité clinique équivalente suggérés par les données cliniques ou médico-économiques disponibles seront identifiées.

Le demandeur précisera la nature de ces données cliniques ou médico-économiques manquantes nécessaires à recueillir pour confirmer sans ambiguïté l'intérêt de la technologie.

Il recensera les autres éventuelles études cliniques ou médico-économiques similaires en cours ou programmées qui pourraient apportées ces données critiques manquantes.

5. Population cible

- 4. La population cible correspond à la population susceptible de bénéficier de la technologie en France.
- 5. Le demandeur devra faire une estimation quantitative et l'argumenter. Il précisera les sources utilisées et le raisonnement suivi.

Dans l'argumentaire, devront être mentionnés :

- le type de données : étude épidémiologique, enquête ou étude observationnelle, suivi de cohorte, base de données, études cliniques etc....
- les dates de recueil et de publication de ces données, et leur origine géographique (pays concernés).
- les références bibliographiques (documents à fournir en annexe)

A titre indicatif, une liste des sites internet de données épidémiologiques est proposée au sein de la présente annexe.

6. Impact budgétaire

6.1 Proposition de cotation

Une proposition de cotation (en euros) de l'acte global est formulée par le demandeur. Cette proposition de cotation est accompagnée d'une justification détaillant chacun des coûts conduisant à la proposition de cotation. Il est rappelé que la proposition de cotation doit prendre en considération l'ensemble de l'acte global (phase préanalytique, analytique, post-analytique, coût des réactifs, temps médical ou paramédical etc...).

Il est rappelé que les coûts de conservation à long terme (cryoconservation, etc.) à visée de recherche n'ont pas être pris en compte car non financés par la MERRI « actes HN » et que certains actes de cryoconservations sont d'ores et déià inscrits à la NABM.

6.2 Analyse prévisionnelle de l'impact budgétaire

Une analyse prévisionnelle de l'impact budgétaire de l'inscription de l'acte au RIHN sur 3 ans est réalisée par le demandeur. Cette analyse est basée sur la proposition de cotation revendiquée par le demandeur (cf. 6.6) et sur l'estimation de la population cible précédemment estimée (cf.5).

Indications	patients Heinoragiques/frombodiques Voice endogène et exogène gestatis de choix de considere et exogène gestatis de consorte et exponitation de la capacite Hemoriagique en insient en pleasant un pléviority per hemoriagique et exogène gestatis de consorte et et exoquelles exoc personalisation de la capacite Hemoriagique et exogène gestatis de conserve et en la conserve et en les hémophiles avec imbiteux, decision filtra-gestation alienement passant CONSCILIVA. CONSCILIVA de consorte et et exponitation de la capacite Hemoriagique et exoquelles personalises de capacite Hemoriagique et part on particular de la capacite Hemoriagique et part on particular de la capacite Hemoriagique et part on particular de la capacite Hemoriagique et particular de la capacite Hemoriagique et particular de la capacite de la particular de la capacite de la capacite de la capacite de la capacite de la particular de la particular de la particular de la capacite de la particular de la p
	PROBLEMLY.CHIL: 1-patients is femoragiques/furombotiques 1-patients is femoragiques/furombotiques 1-patients is femoragiques/furombotiques 1-patients is femoragiques/furombotiques 1-patients is femoragiques 1-patients is femoragique is passant 1-patients is femoragique to monte the passant 1-patients is femoragique is patients 1-patients is patients 1-patients
Nombre d'analyses effectuées	selon les d'informations selon les centres. 4 2 205 Le nombre moyen d'actes par an est de 1468. BREST-CHU! 4 2017 BORDEAUX-CHU : 300, soit par an, routine: 20 /*Routine": TONICOLE-CHU: =80, soit par an, routine: 30 /*Routine": STRASBOURG-CHRU: 1080, soit par an, routine: 32 /*Routine: 32 /*Routine: 32 /*Soit par an, routine: 33 /*Soit par an, routine: 33 /*Soit par an, routine: 34 /*Soit par an, routine: 35 /*Soit par an, routine: 36 /*Soit par an, routine: 37 /*Soit par an, routine: 37 /*Soit par an, routine: 38 /*Soit par an, routine: 37 /*Soit par an, routine: 38 /*Soit par an, routine: 37 /*Soit par an, routine: 30 /*Soit par an, routine: 3
Nb de Période sites	variable selon les centres et allant et allant et 2017 à 2017
N Analyse d	191

veille bibliographique	The details of expectation details and a second of the control of
reglementation recommandations	Critère non adapté à l'interprétation des Siegemund Y, Baglin T, Hogwood J, Regnault V, Less ta de génération de thrombine. Les paramètres quantitatifs et inétiques Siegemund T, Baglin T, Hogwood J, Regnault V, Siegemund A, Negrier C. Standardisation of thrombin generation test – which reference plevent concerner la quantité de prevent concerner la quantité de plevent courbe normales av desse de lisparition. Intervention hierapeutique, est aussi information as conceentration maximale et as vitesse de disparition. Une courbe antériée car la recommendation for the standardization of the informative qu'une courbe altérée car la recommendation for the standardization of the méthode et set pas déglés à l'établissement measurement o'p latele-dependent thrombin d'un diagnostic ou d'une intervention sur la generation. J Thromb Haemost 2011; 9: 1859–6. Dargaud Y, Wolberg AS, Luddington R, Regnault V, Spronk H, Bagli T, Lecompte T, Ten Cate H, Negrier C. Evaluation of a standardized protocol for thrombing generation massurement using the Calibrated Automated Thromb Res. 2013 an international multicentre study. Thromb Res. 2013; 130: 929–34. Hemker HC, Kremers R. Data management in thrombing generation massurement using the Calibrated Automated Thrombogram: a ninternational multicentre study. Thromb Res. 2013; 130: 929–34. Perrin J, Depasse F, Lecompte T, Frenchsprach P, Resconding CAT group and under the aegis of GEHT; Large external quality assessment survey on thrombing generation missure and promabilisation with an external reference plasma. Thromb Res. 2015; 1313 (1):132-30. Dargaud Y, Wolberg AS, Gray E, Negrier C, Hemker HC, Subcommittee on Factor VIII, Factor IV, and Rare Coagulation Disorders. Proposal for standardized preamaptical or massuring thrombing analytical conditions for measuring thrombing analytical conditions for measuring thrombing analytical conditions for measuring thrombing analytical conditio
Impact sur la prise en charge	Critère non adapté à Critère non adapté à l'interprétation des pramètres quantitatifs et cinéques préciation de thrombine. Les paramètres quantitatifs et cinéques préciation de thrombine. Les paramètres quantitatifs et cinéques paramètres quantitatifs et cinéques paramètres quantitatifs sont étudiés conjointement et les pressures des propries à suiverse de génération peuvent et l'experience à avitesse de disparition. Intrombine générée, as avitesse de légéréation maximale et formation, sa conceentration maximale le formation, sa intervention thérapeutique, est aussi informative qu'une courbe alférée car la conceentration maximale informative qu'une courbe alférée car la commendation for the standarditation et et sa vitesse de disparition. Les paramètres quantitatifs sont étudiés conjointement et les plantation peuvent concerent au quantité de suites de disparition. Altrombine générée, à sa vitesse de la faction maximale prometre de la partition méthode n'exte pas détiéré à l'établissement et les plantation et se sont et se de l'experition. Le coupe normalisée par une courbe alférée car la recommendation for the standarditation et sa vitesse de disparition. Le coupe normalisée par une courbe alférée car la recommendation for the standarditation et sa vitesse de disparition. Le coupe normalisée par une courbe alférée car la recommendation for the standarditation et sa vitesse de disparition. Le commendation for the standarditation et sa vitesse de disparition de standarditation et sa vites de disparition de la maragem the capital paramètre de disparition de standarditation et sa vites de disparition de la maragem the maragem the disparage de disparition de la maragem the disparage de disparage de disparage de la maragem the disparage de disparage
e .	Critère non adapté à l'interprétation des tests de génération de thrombine. Les paramètres quantitatifs et cinétiques sontétudiés conjointement et les altérations des courbes de génération peuvent concerner la quantité de thrombine générée, sa vitesse de formation, sa conceentration maximale et sa vitesse de disparition.

Bibliographie

- 1. Direction de l'Information Légale et administrative. Qu'est-ce qu'un système de santé ? La protection de la santé Découverte des institutions Repères vie-publique.fr. (2016). Available at: http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/protection-sociale/risque-sante/professionnels-sante/qu-est-ce-qu-systeme-sante.html.
- 2. ameli.fr Les différents régimes de l'Assurance Maladie. (2012). Available at: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance-maladie/missions-et-organisation/la-securite-sociale/les-differents-regimes-de-l-assurance-maladie.php.
- Dr C.Sagnes-Raffy. Organisation générale du système de santé en France DCEM1. (2009).
 Available at: http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module1/module01/Organisation%20_CSR_sept2009.pdf.
- 4. Missions du ministère des Affaires sociales et de la Santé. *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2015). Available at: http://social-sante.gouv.fr/ministere/missions-du-ministere/article/missions-du-ministere-des-affaires-sociales-de-la-sante-et-des-droits-des.
- 5. Ministère santé. Directions Organisation Ministère des Solidarités et de la Santé. Available at: http://social-sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/.
- 6. DGS (Direction Générale de la Santé). *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2014). Available at: http://social-sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/article/dgs-direction-generale-de-lasante.
- 7. Ministère chargé de la. DGOS (Direction générale de l'offre de soins). *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2014). Available at: http://social-sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/article/dgos-direction-generale-de-l-offre-de-soins.
- 8. DGCS (Direction générale de la cohésion sociale). *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2014). Available at: http://social-sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/article/dgcs-direction-generale-de-la-cohesion-sociale.
- 9. Morgan Pitte. Organisation du système de santé en France. *EspaceSoignant.com* (2016). Available at: http://www.espacesoignant.com/infirmier/ue-1.2-sante-publique-et-economie-de-lasante/organisation-systeme-de-sante-en-france.
- 10. Haut Conseil de la santé publique. (2017). Available at: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Hcsp.
- 11. Haute Autorité de Santé Missions de la HAS. Available at: https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has.
- 12. Le portail du service public de la Sécurité sociale. Qu'est ce que la branche maladie? Available at: http://www.securite-sociale.fr/Missions-organisation-et-prestations-de-la-branche-maladie.
- 13. Code de la sécurité sociale Article L162-14-1. Code de la sécurité sociale L162-14-1,
- 14. Prix des analyses | Atoutbio. Available at: http://www.atoutbio.fr/prix-des-analyses.
- 15. Caisse Nationale Assurance Maladie. Biologie Médicale Nomenclature des Actes DOC043.pdf. (2016). Available at: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC043.pdf.
- 16. ameli.fr Les tarifs conventionnels. Available at: http://www.ameli.fr/professionnels-desante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/votre-convention/les-tarifs-conventionnels.php.
- 17. F.Mauriat, A. D. F. La biologie dans le parcours de soin du patient. (2014). Available at: http://fichiers.acteurspublics.com/NAP/bloc/SSI/LB_ABBOTT_.pdf.
- Mizio, F. CHU-ANGERS base de données des coûts par activité base d'Angers. CHU-ANGERS Available at: https://www.chu-angers.fr/le-chu-angers/partenariats-etcooperations/base-des-données-de-cout-par-activite-base-d-angers/base-de-données-des-coutspar-activite-base-d-angers-55791.kjsp?RH=1435661928007.
- C.Andréoletti et équipe T2A. La tarification des établissements de santé. (2007). Available at: http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/Rappel_des_enjeux_des_modalites_des_schemas_cibles_et_transitoires.p df.
- 20. HOSPIMEDIA: MCO. Available at: http://www.hospimedia.fr/actualite/mots_cles/mco.

- 21. Code de la sécurité sociale Article R162-18. Code de la sécurité sociale R162-18,
- 22. Anne Françoise KUHN. NABM: Actualités et perspectives en 2011 / Académie nationale de Pharmacie. (2011). Available at: http://www.acadpharm.org/dos/public/KUHN Anne Francoise.pdf.
- 23. Code de la sécurité sociale Article L162-1-7. Code de la sécurité sociale L162-1-7,
- 24. Site Unocam, missions et compétences. Available at: http://www.unocam.fr/index.jsp?currentNodeId=304262.
- 25. Code de la sécurité sociale -Article L. 182-3.
- 26. Présentation Professionnels de santé. Available at: https://www.unps-sante.org/organisation/presentation/.
- 27. ameli.fr Accord-cadre interprofessionnel. (2013). Available at: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/transporteurs/votre-convention/accord-cadre-interprofessionnel.php.
- 28. Ministère chargé de la Santé. Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation MERRI. (2017). Available at: http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri.
- 29. senat.fr. Les MIGAC : un enjeu à la croisée des réformes du secteur hospitalier. Available at: http://www.senat.fr/rap/r10-686/r10-6861.html.
- 30. Ministère de la santé. Circulaire N'DHOS/F4/2009/387 relative aux règles de facturation des actes de biologie et d'anatomo-pathologie non inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (BHN et PHN). (2009).
- 31. Référentiel des actes CHU de Montpellier. Available at: http://www.chu-montpellier.fr/fr/biologie-pathologie/referentiel-des-actes/.
- 32. Scoazec, J.-Y. RIHN: un nouveau dispositif pour le soutien à l'innovation en biologie et en anatomie et cytologie pathologiques proposé par le ministère de la Santé. L'analyse de la Société française de pathologie (SFP). *Ann. Pathol.* **36,** 161–165 (2016).
- 33. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomocytopathologie (RIHN). (2017).
- 34. Direction générale de l'offre de soin (DGOS). Instruction n°DGOS/PF4/2015/258 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anamocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03. (2015).
- 35. Direction générale de l'offre de soin (DGOS). Liste RIHN 2016. Available at: social-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/rihn_v2016.xlsx.
- 36. Code de la sécurité sociale Article L162-22-13. Code de la sécurité sociale L162-22-13,
- 37. Ministère de la santé. DGOS Innovarc Connexion. Available at: https://www.innovarc.fr/login/login.aspx?ReturnUrl=%2f.
- 38. Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN). *FHP Fédération de l'Hospitalisation Privée* (2015). Available at: http://www.fhpmco.fr/2015/08/24/referentiel-des-actes-innovants-hors-nomenclature-rihn/.
- 39. Goldenberg, N. A. & Manco-Johnson, M. J. *Pediatric Thrombotic Disorders*. (Cambridge University Press, 2015).
- 40. Pitney, W. R. & Dacie, J. V. A Simple Method of Studying the Generation of Thrombin in Recalcified Plasma. *J. Clin. Pathol.* **6,** 9–14 (1953).
- 41. Merlini PA. Thrombin generation and activity during thrombolysis and concomitant heparin therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* (1995).
- 42. Kumar R. The influence of fibrinogen and fibrin on thrombin generation--evidence for feedback activation of the clotting system by clot bound thrombin. *Thromb Haemost* (1994).
- 43. Hemker, H. C., Wielders, S., Kessels, H. & Béguin, S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb. Haemost.* **70**, 617–624 (1993).
- 44. Stago. Thrombinoscope Method. Available at: http://www.thrombinoscope.com/method-products/method/.

- 45. Duarte, R. C. F., Ferreira, C. N., Rios, D. R. A., Reis, H. J. dos & Carvalho, M. das G. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations. *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.* **39**, 259–265 (2017).
- 46. Dashkevich. Thrombin Activity Propagates in Space During Blood Coagulation as an Excitation Wave. *Biophysical journal* (2012).
- 47. Siemens. Fiche technique Innovance ETP. (2010).
- 48. Kessels H. Analysis of thrombin generation in plasma. Comput Biol Med (1994).
- 49. Hemacore. Thrombodynamics parameters. Available at: http://thrombodynamics.com/trombodynamics-test/parameters-and-interpretation.
- 50. K.Devreese. Thrombin generation in plasma of healthy adults and children: chromogenic versus fluorogenic thrombogram analysis. *Thromb Haemost* (2007).
- 51. Lecompte et Al. Thrombinographie. Hématologie 115-27 (2006).
- 52. Castoldi, E. & Rosing, J. Thrombin generation tests. Thromb. Res. 127 Suppl 3, S21-25 (2011).
- 53. Gerotziafas, G. T. *et al.* Effect of low molecular weight heparins and fondaparinux upon thrombin generation triggered by human pancreatic cancer cells BXPC3. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **12**, 893–902 (2014).
- 54. Hemker HC. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost* (1995).
- 55. Loeffen, R. *et al.* Associations Between Thrombin Generation and the Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Results From the PROSPER Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **70**, 982–988 (2015).
- 56. Adesanya, M. A., Maraveyas, A. & Madden, L. A. PO-27 Thrombin generation in pancreatic cancer and multiple myeloma with use of calibrated automated thrombography. *Thromb. Res.* **140 Suppl 1,** S186 (2016).
- 57. Boura, P. *et al.* PO-53 Prospective evaluation of risk assessment models and biological markers of hypercoagulability for the identification of high VTE risk patients with lung adenocarcinoma. The ROADMAP study. *Thromb. Res.* **140 Suppl 1,** S196 (2016).
- 58. Brinkman, H. J. M. Global assays and the management of oral anticoagulation. *Thromb. J.* **13,** 9 (2015).
- 59. Dr P.Giesen. A calibrated automated tool to assess the thrombotic-haemostatic system. *CLI* (2005).
- 60. Stago. About Thrombinoscope. Available at: http://www.thrombinoscope.com/about-thrombinoscope/thrombinoscope/.
- 61. Dr G. Freyburger. Génération de thrombine calibrée et automatisée (cat) : intérêt d'un traitement du signal par un logiciel développé sur Excel. *STV Sang Thrombose Vaisseaux* (2007).
- 62. ECAT foundation. Survey Manual 2017. (2016). Available at: http://www.ecat.nl/wp-content/uploads/2017/03/T019-Programme-Manual-2017-release081116AV.pdf.
- 63. Ceveron Alpha DPM Diagnóstica. Available at: http://dpmdiagnostica.com.br/site/ceveron-alpha-geracao-de-trombina-automatizada/.
- 64. Technoclone. Fiche technique Technothrombin TGA. (2007). Available at: http://docplayer.org/62310219-Technothrombin-tga-for-research-use-only.html.
- 65. Hemacore company. Available at: http://thrombodynamics.com/company/contacts.
- 66. Hemacore. User manual Thrombodynamics T2-T. (2016).
- 67. Profil LinkedIn Stago. Available at: https://ca.linkedin.com/company/diagnostica-stago.
- 68. Siemens. Présentation BCP XP system. Available at: https://www.healthcare.siemens.fr/hemostasis/systems/bcs-xp-system.
- 69. Siemens. Système Atellica COAG 360. Available at: https://www.healthcare.siemens.fr/hemostasis/systems/atellica-coag-360-system/assays.
- 70. Fiches techniques PPP reagent 20100323 PRP reagent 20110419. (2010).
- 71. Peter Giesen MD, PhD. The Thrombogram guide. (2012).
- 72. Peter Giesen MD, PhD. The Thrombogram Guide. (2007).
- 73. Diapharma. Brochure Ceveron Alpha. (2015). Available at: https://diapharma.com/wp-content/uploads/2015/10/9820000_Ceveron_alpha_Brochure_ML-00-00057REV03.pdf.

- 74. Technoclone. Measurement on Ceveron alpha TGA. (2015). Available at: https://diapharma.com/wp-content/uploads/2015/10/ML-07-00007_Ceveron-alpha_TGA_Oct-2015.pdf.
- 75. NCBI. PubMed. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.
- 76. Hemacore. Analyser T2-T description. Available at: http://thrombodynamics.com/products/analyser-t2-t.
- 77. Dargaud, Y. *et al.* Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb. Haemost.* **93**, 475–480 (2005).
- 78. Hron, G., Kollars, M., Binder, B. R., Eichinger, S. & Kyrle, P. A. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* **296**, 397–402 (2006).
- 79. Dargaud, Y., Trzeciak, M. C., Bordet, J. C., Ninet, J. & Negrier, C. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype. *Thromb. Haemost.* **96**, 562–567 (2006).
- 80. van Hylckama Vlieg, A. *et al.* Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. *Br. J. Haematol.* **138**, 769–774 (2007).
- 81. Eichinger, S., Hron, G., Kollars, M. & Kyrle, P. A. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-dimer. *Clin. Chem.* **54**, 2042–2048 (2008).
- 82. Lutsey, P. L., Folsom, A. R., Heckbert, S. R. & Cushman, M. Peak Thrombin Generation and Subsequent Venous Thromboembolism: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J. Thromb. Haemost. JTH* **7**, 1639–1648 (2009).
- 83. Haas, F. J. L. M., Kluft, C., Biesma, D. H. & Schutgens, R. E. G. Patients with deep venous thrombosis and thrombophilia risk factors have a specific prolongation of the lag time in a chromogenic thrombin generation assay. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **22**, 506–511 (2011).
- 84. Bosch, Y. *et al.* Preoperative thrombin generation is predictive for the risk of blood loss after cardiac surgery: a research article. *J. Cardiothorac. Surg.* **8**, 154 (2013).
- 85. Gremmel, T., Koppensteiner, R., Ay, C. & Panzer, S. Residual thrombin generation potential is inversely linked to the occurrence of atherothrombotic events in patients with peripheral arterial disease. *Eur. J. Clin. Invest.* **44**, 319–324 (2014).
- 86. Cardenas, J. C. *et al.* Measuring thrombin generation as a tool for predicting hemostatic potential and transfusion requirements following trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* **77**, 839–845 (2014).
- 87. Tran, H. T. T. *et al.* Monitoring bypassing agent therapy a prospective crossover study comparing thromboelastometry and thrombin generation assay. *Haemophilia* **21**, 275–283 (2015).
- 88. Tripodi, A., Legnani, C. & Palareti, G. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study: comment. *J. Thromb. Haemost.* **13**, 2283–2286 (2015).
- 89. van Hylckama Vlieg, A. *et al.* The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *J. Thromb. Haemost. JTH* **13**, 1642–1652 (2015).
- 90. Perrin, J. *et al.* Large external quality assessment survey on thrombin generation with CAT: further evidence for the usefulness of normalisation with an external reference plasma. *Thromb. Res.* **136**, 125–130 (2015).
- 91. Oldenburg, J. *et al.* Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* **377**, 809–818 (2017).

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 des 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. »

Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN), l'exemple du Temps de Génération de Thrombine

Ce référentiel d'actes de biologie médicale est apparu, après la publication de l'instruction de la DGOS du 31 juillet 2015, sur la base de la classification de Montpellier. Cela révolutionne le financement des actes actuellement hors nomenclature. L'inscription au RIHN donne une opportunité d'évaluation de l'utilité clinique et médico-économique de ces actes innovants, utilisés actuellement pour des cas cliniques rares ou complexes. C'est le cas du TGT ou Temps de Génération de Thrombine, qui est à l'heure actuelle le seul outil de phénotypage global de la coagulation. Notre travail place la démarche du RIHN dans le contexte du système de santé, il présente les aspects techniques du test, en détaille les indications grâce à une large synthèse bibliographique (1953 à 2017) et expose les étapes du dossier de candidature du TGT au RIHN débuté en 2016 et porté par le CHU de Bordeaux.

Off list Innovative acts Referential (RIHN), example of the Thrombin Generation Time This framework in biomedical acts appeared after the DGOS's instruction publication on July 31rd 2015, based on the Montpellier classification. It revolutionized the financing of acts currently not included in the nomenclature. The RIHN subscription gives the opportunity to evaluate these innovative clinical acts and the medicoeconomic usefulness, which are currently used in rare or complex clinical cases. This is the case for TGT or Thrombin Generation Time which is, for the moment, the only available coagulation global phenotyping assay. Our work puts the RIHN approach in the French health system context, it shows the assay's clinical aspects, provides details on clinical indications thanks to a wide bibliographic revue (1953 to 2017) and outlines the TGT application file stages to RIHN, which was started in 2016 and managed by Bordeaux Hospital University Center (CHU).

DISCIPLINE administrative: Pharmacie

MOTS-CLES: NABM, RIHN, génération de thrombine

DIRECTEUR DE THESE: Madame Le Docteur G. Freyburger

Laboratoire d'hématologie Hôpital Pellegrin Place Amélie Raba Léon 33076 Bordeaux