

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 janvier 2012 (12.01.2012)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/004372 A1

(51) Classification internationale des brevets :
G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/86 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP201 1/061585

(22) Date de dépôt international :
8 juillet 2011 (08.07.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1055610 9 juillet 2010 (09.07.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS
[FR/FR]; 3, avenue Victoria, F-75004 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
MEBAZAA, Alexandre [FR/FR]; 43, avenue Henri
Ginoux, F-92120 Montrouge (FR). RESCHE-RIGON,
Matthieu [FR/FR]; 29 rue Clavel, F-75019 Paris (FR).
GAYAT, Etienne [FR/FR]; 22 rue Mélingue, F-75019
Paris (FR).

(74) Mandataire : FATVRE PETIT, Frédérique; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex
17 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : PROGNOSTIC OR DIAGNOSTIC METHOD AND KIT ASSOCIATED WITH CASES OF POSTPARTUM HAEMORRHAGES

(54) Titre : PROCEDE ET KIT DE PRONOSTIC OU DE DIAGNOSTIC ASSOCIES AUX CAS D'HEMORRAGIES POST-PARTUM

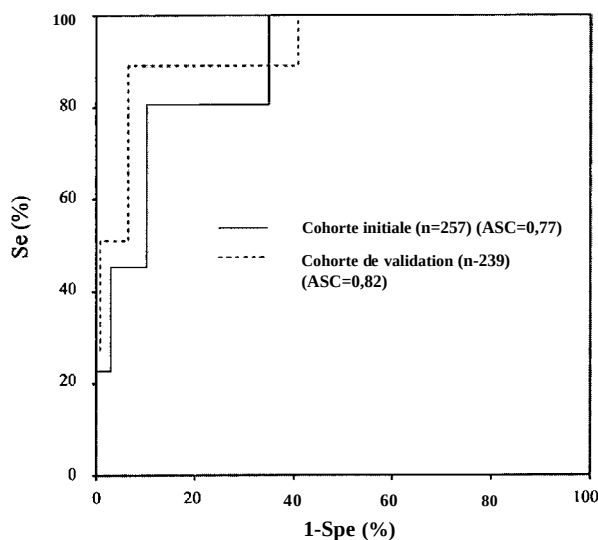


Figure 2B

Cohorte initiale...Initial cohort
Cohorte de validation...Validation cohort

(57) Abstract : The présent invention relates to an *in vitro* method, a kit and a device for prognosing or diagnosing a stoppage from bleeding in the patient suffering postpartum haemorrhaging in the absence of an invasive procedure.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé *in vitro*, un kit et un dispositif de pronostic ou de diagnostic d'un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive.

WO 2012/004372 A1

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

— avec la partie de la description réservée au listage des séquences (règle 5.2.a))

**PROCEDE ET KIT DE PRONOSTIC OU DE DIAGNOSTIC ASSOCIES AUX CAS
D'HEMORRAGIES POST-PARTUM**

La présente invention concerne un nouveau procédé de pronostic ou de diagnostic associé aux cas d'hémorragies post-partum (HPP).

L'hémorragie post-partum, qui est définie comme la perte de plus de 500 ml de sang après un accouchement, est encore observée lors de près de 18% des naissances. Il s'agit de la cause majeure des décès maternels et des hystérectomies peripartum dans la majorité des pays développés et la première cause de mortalité maternelle en France. L'incidence annuelle des hémorragies post-partum est ainsi de 14 millions de cas dans le monde ; lesquelles sont responsables de 124 000 décès maternels. En France, l'incidence annuelle de ces hémorragies est elle de 70 000 à 80 000 cas qui sont responsables de près de 250 décès. A ce titre, un rapport français explique que près de 75% de ces décès mettraient en cause un défaut de prise en charge au regard des recommandations d'usage intégrant notamment le délai de transfusion, la procédure hémostatique, etc.

Toutefois, les causes de ces hémorragies étant multiples, il est difficile à ce jour de définir un protocole de prise en charge permettant de limiter les décès liés aux hémorragies post-partum.

Il existe donc un besoin urgent de développer un test prédictif permettant aux praticiens de mieux gérer la prise en charge des patientes souffrant d'hémorragie post-partum.

Après une analyse exhaustive de différentes cohortes de parturientes ayant subi des hémorragies post-partum, les inventeurs avaient mis en évidence l'existence de différents facteurs de risque à partir desquels ils avaient développé un score permettant de prédire efficacement la nécessité d'effectuer une procédure invasive en vue de stopper le saignement chez les patientes. Tel que décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690, ce score est composé de deux paramètres cliniques et requiert la détermination de trois paramètres biologiques, à savoir la concentration plasmatique, la concentration sanguine en troponine et le temps de prothrombine (TP) de ladite patiente.

Toutefois, ce score bien que particulièrement efficace, ne peut être utilisé dans tous les centres médicaux gérant des patientes souffrant d'hémorragie post-partum. En effet, de nombreux centres aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement ne disposent pas de moyens de détermination de l'ensemble de ces trois marqueurs biologiques.

De plus, la multiplication des paramètres biologiques, rend plus difficile la possibilité d'obtenir un test de pronostic ou diagnostic peu onéreux et utilisable sous forme de biologie embarquée ou délocalisée.

Or, la mise au point d'un test de pronostic ou de diagnostic associé aux cas d'hémorragies post-partum utilisable sous forme de biologie embarquée ou délocalisée est d'un intérêt majeur, non seulement pour la réduction du délai d'obtention des résultats de tests mais surtout pour une meilleure prise en charge du patient.

5 En effet, la réalisation d'actes de biologie médicale, tels que la détermination de paramètres biologiques, au plus près du lieu de la prise de décision diagnostique et/ou thérapeutique permet d'améliorer considérablement l'efficacité de la prise en charge du patient.

10 Il subsiste donc un besoin de disposer de procédé de diagnostic ou pronostic rapide, efficace, peu onéreux à mettre en œuvre, adaptée à la biologie embarquée et délocalisée et utilisable dans le plus grand nombre de centres médicaux, ce test permettant aux cliniciens de prendre la décision thérapeutique la plus adaptée pour chaque patiente souffrant d'hémorragie post-partum.

15 De manière surprenante, les inventeurs ont maintenant mis en évidence qu'un score comprenant deux paramètres cliniques et seulement un ou deux paramètres biologiques permet de pronostiquer ou diagnostiquer *in vitro* un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive, avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes, équivalentes à celles obtenues avec le score décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690.

20 Cette sensibilité et cette spécificité satisfaisantes obtenues avec un minimum de paramètres biologiques sont particulièrement inattendues. En effet, le score décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690 requiert la détermination de l'ensemble des trois paramètres biologiques afin d'obtenir un pronostic efficace. En particulier, cette demande décrit l'importance de la détermination de l'ensemble des trois paramètres biologiques pour obtenir un test prédictif satisfaisant, chacun de ces paramètres ayant un poids équivalent (0 ou 1) dans le calcul du score. Il est donc particulièrement surprenant que la suppression d'un ou deux de ces paramètres ayant
25 chacun un poids équivalent dans le calcul du score décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690 permette d'obtenir un test prédictif efficace. De plus, les inventeurs ont montré que des scores comprenant les deux marqueurs cliniques avec un seul de ces trois marqueurs biologiques (pris en considération dans le calcul du score décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690) n'étaient pas tous utilisables, puisque seulement un seul de ces scores permet d'obtenir une sensibilité et
30 une spécificité satisfaisantes.

Ainsi, selon un premier aspect, l'invention a pour objet, un procédé *in vitro* de pronostic ou de diagnostic d'un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive, comprenant les étapes suivantes :

a) déterminer, à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente :

35 - le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène ; ou

- le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine ; ou
- la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine ; ou
- la concentration sanguine de troponine ;

5 β) étudier deux marqueurs cliniques de ladite patiente, lesdites deux marqueurs cliniques étant la fréquence cardiaque et la présence d'anomalies de placentation ; et

γ) calculer un score Z selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$,

- 10 i) où a est associé à l'existence d'anomalies de placentation chez ladite patiente, avec a valant 0 lorsque aucune anomalie de placentation n'est observée chez ladite patiente et a valant 1 lorsqu'une ou plus anomalies de placentation sont observées chez ladite patiente ;
- 15 ii) où b est associé à la fréquence cardiaque de ladite patiente avec b valant 0 lorsque la fréquence cardiaque de ladite patiente est inférieure ou égale à 115 bpm (battements par minute) et b valant 1 lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 115 bpm ;
- 20 iii) où c est associé à la concentration plasmatique de fibrinogène de ladite patiente avec c valant 0 lorsque ladite concentration est supérieure ou égale à 2 g/L ou lorsque ladite concentration n'a pas été déterminée à l'étape a) et c valant 1 lorsque ladite concentration est inférieure à 2g/L ;
- 25 iv) où d est associé à la concentration sanguine en troponine de ladite patiente avec d valant 0 lorsque ladite concentration est inférieure au seuil de détection ou lorsque ladite concentration n'a pas été déterminée à l'étape a) et d valant 1 lorsque ladite concentration est supérieure ou égale au seuil de détection;
- v) où e est associé au temps de prothrombine (TP) de ladite patiente avec e valant 0 lorsque ledit temps de prothrombine est supérieur ou égal à 50% ou lorsque ledit temps de prothrombine n'a pas été déterminée à l'étape a) et e valant 1 lorsque ledit temps de prothrombine est inférieur à 50% ;

30 où un score Z supérieur ou égal à une valeur de 2 est indicatif de la nécessité d'effectuer une procédure invasive en vue de stopper le saignement chez ladite patiente souffrant d'une hémorragie post-partum.

Ainsi, dans le procédé selon l'invention l'étape γ) correspond à l'étape suivante :

γ) calculer un score Z selon l'une des formules suivantes :

- $Z = a + b + c + d$ lorsque la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine ont été déterminées à l'étape a) ;
- $Z = a + b + c + e$ lorsque le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène ont été déterminées à l'étape a) ;
- 5 - $Z = a + b + d + e$ lorsque le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine ont été déterminées à l'étape a) ;
- $Z = a + b + d$ lorsque la concentration sanguine de troponine a été déterminée à l'étape a) ;
- 10 i) où a est associé à l'existence d'anomalies de placentation chez ladite patiente, avec a valant 0 lorsque aucune anomalie de placentation n'est observée chez ladite patiente et a valant 1 lorsqu'une ou plus anomalies de placentation sont observées chez ladite patiente ;
- 15 ii) où b est associé à la fréquence cardiaque de ladite patiente avec b valant 0 lorsque la fréquence cardiaque de ladite patiente est inférieure ou égale à 115 bpm (battements par minute) et b valant 1 lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 115 bpm ;
- 20 iii) où c est associé à la concentration plasmatique de fibrinogène de ladite patiente avec c valant 0 lorsque ladite concentration est supérieure ou égale à 2 g/L et c valant 1 lorsque ladite concentration est inférieure à 2g/L ;
- 25 iv) où d est associé à la concentration sanguine en troponine de ladite patiente avec d valant 0 lorsque ladite concentration est inférieure au seuil de détection et d valant 1 lorsque ladite concentration est supérieure ou égale au seuil de détection;
- v) où e est associé au temps de prothrombine (TP) de ladite patiente avec e valant 0 lorsque ledit temps de prothrombine est supérieur ou égal à 50% et e valant 1 lorsque ledit temps de prothrombine est inférieur à 50% ;

où un score Z supérieur ou égal à une valeur de 2 est indicatif de la nécessité d'effectuer une procédure invasive en vue de stopper le saignement chez ladite patiente souffrant d'une hémorragie post-partum.

30 Le procédé selon l'invention présente notamment les avantages suivants :

- il est simple, rapide, peu onéreux et adapté à la biologie embarquée et délocalisée du fait qu'il utilise au maximum deux paramètres biologiques. La détermination d'un ou deux paramètres biologiques peut être réalisée rapidement par des mini-laboratoires au plus

près de la prise de décision thérapeutique, ce qui permet une prise en charge plus précise des patientes ;

- il peut être utilisé dans de nombreux centres médicaux gérant des patientes souffrant d'hémorragie post-partum, du fait qu'il utilise d'une part un nombre réduit de paramètres biologiques et d'autre part différentes combinaisons possibles de ces paramètres. En effet, tous les centres médicaux ne disposent pas de l'ensemble des moyens de détermination des paramètres biologiques mais seulement de certains qui sont variables d'un centre à l'autre ;
- il permet de pronostiquer ou de diagnostiquer un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive, avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes (surface sous la courbe ROC d'environ 0,8). Une courbe ROC « *Receiver Operating Characteristics* » est le tracé des valeurs de la sensibilité en fonction de « 1-Spécificité ».

En effet, les inventeurs ont mis en évidence qu'un score de 2 ou plus était associé à une probabilité de plus de 60 % d'effectuer une procédure invasive. Plus spécifiquement, les inventeurs ont mis en évidence qu'un score de 2 est associé à une probabilité de plus de 60 % d'effectuer une procédure invasive et un score de 3 est associé à une probabilité de plus de 70% d'effectuer une procédure invasive.

Finalement, le procédé développé par les inventeurs permet de définir simplement et avec une importante sensibilité, les patientes souffrant d'hémorragies post-partum nécessitant une procédure invasive en vue de stopper le saignement et, ainsi, d'envisager une prise en charge la plus adaptée dans les meilleurs délais.

De préférence, on entend par « échantillon biologique », un échantillon sanguin.

On entend par " fibrinogène " ou "facteur I" une glycoprotéine du plasma sanguin qui se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine lors de la coagulation sanguine. Cette glycoprotéine est soluble et présente à une concentration normale comprise entre 1,8 et 4,0 g/L dans le plasma humain. La concentration plasmatique de fibrinogène peut être déterminée simplement par des méthodes de mesure bien connues de l'homme du métier. A titre de méthode de mesure de la concentration de fibrinogène, on peut citer la méthode ELISA telle qu'utilisée dans le kit STA FIBRINOGEN (DIAGNOSTICA STAGO).

On entend par " troponine ", un complexe protéique agissant dans la sensibilisation des cellules musculaires au calcium.

Par " seuil de détection " et pour la troponine, on entend une concentration supérieure à la concentration détectable par la méthode utilisée. A titre d'exemple, on entend par seuil de

détection généralement une valeur de 1 pg/L, de préférence de 10 pg/L et de manière particulièrement préférée de 0,02 ng/L.

Ainsi, d vaut 0 notamment lorsque ladite concentration est inférieure à 1 pg/L, de préférence inférieure à 10 pg/L, et de manière particulièrement préférée inférieure à 0,02 ng/L.

5 De préférence, la troponine est la troponine I.

On entend par " Troponine I " ou " Tnl " la sous-unité protéique responsable de l'inhibition de la liaison entre la myosine et l'actine (en masquant le site de l'actine qui sert à la liaison avec la myosine).

10 De préférence encore, ladite troponine I est la troponine I cardiaque (SEQ ID NO :1), laquelle présente une fonction inhibitrice permettant d'amorcer la décontraction musculaire.

15 La troponine et, notamment, la troponine I, sont normalement absentes dans le sang et leur détection dans le sang est consécutive d'un stress et leur concentration sanguine normale doit être considérée comme nulle. La détection de troponine ou de troponine I peut être réalisée à l'aide de méthodes bien connues de l'homme du métier. A titre d'exemple, on peut citer notamment l'immunofluorescence avec notamment les kits STAT Troponin-I (Architect I2000SR Abbott®), TROPONIN I ELISA kit (CALBIOTECH), ou CLEARVIEW TROPONIN I (INVERNESS MEDICAL INTERNATIONAL).

20 Par « temps de prothrombine » ou « TP », on parle également de « temps de Quick », on fait référence au temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté en présence d'un extrait de tissu humain, animal ou synthétique appelé thromboplastine, cytozyme ou thrombokine qui comprend un ensemble d'enzymes nécessaires à la coagulation du sang et permet de transformer la prothrombine en thrombine. Plus spécifiquement, le temps de Quick correspond à ce temps de coagulation mesuré et exprimé en secondes par rapport au temps obtenu pour un plasma témoin (en fait, la moyenne d'une cinquantaine de patients normaux) et le temps de prothrombine 25 correspond lui à une valeur en pourcentage obtenu en reportant le temps de Quick obtenu pour le plasma à tester sur la droite de Thivolle (obtenue en testant des dilutions successives d'un plasma témoin normal). A titre d'exemple, le temps de prothrombine du plasma normal est par définition de 100%, celui du plasma normal dilué au demi de 50%, et ce temps de prothrombine est normalement compris entre 70 et 100 %.

30 Ce temps de prothrombine peut être mesuré simplement à l'aide de très nombreux kits ou appareillages disponibles sur le marché tels que les kits STA NEOPLASTINE (DIAGNOSTICA STAGO) ou IMMEDIA™ PT System (FARALLON MEDICAL).

Toutefois, ce taux de prothrombine a le principal défaut de varier suivant le réactif utilisé, c'est pourquoi on préfère parfois se baser sur l'INR (International Normalized Ratio ou rapport international normalisé) pour pouvoir comparer des mesures répétées chez un même patient. L'INR qui ne présente pas d'unité, prend lui en compte la sensibilité du réactif thromboplastine selon un indice déterminé internationalement. A titre d'exemple, un temps de prothrombine inférieur à 50% correspond à un INR supérieur à 1,6 (pour un TP mesuré par le kit STA NEOPLASTINE (DIAGNOSTICO STAGO)).

Par « anomalies de placentation », on entend une anomalie de l'insertion placentaire. A titre d'exemple d'anomalies de placentation, on peut citer le placenta praevia, le placenta accreta, le placenta increta et le placenta percreta.

Le placenta praevia est caractérisé par une insertion basse du placenta (segment inférieur de l'utérus), qui obstrue donc partiellement ou complètement la voie d'expulsion naturelle, constituant un obstacle mécanique à l'accouchement par voie vaginale.

Pour le placenta accreta, c'est le placenta qui adhère de façon pathologique sur la paroi de la cavité utérine, dans cette anomalie, la décidua disparaît et les villosités trophoblastiques s'insèrent directement sur la couche musculaire de la paroi utérine (le myomètre). Selon le degré de la pénétration des villosités trophoblastiques placentaires dans le myomètre, on décrit trois niveaux de gravité :

- le placenta accreta : la pénétration des villosités trophoblastiques est limitée à la couche superficielle du myomètre ;
- le placenta increta : les villosités trophoblastiques pénètrent dans l'épaisseur du myomètre ;
- le placenta percreta : les villosités trophoblastiques traversent la totalité de l'épaisseur du myomètre pour atteindre la séreuse et même les organes avoisinants (en particulier la vessie).

Par « procédure invasive », on entend, notamment, une chirurgie d'hémostase ou une embolisation artérielle invasive.

A titre de chirurgie d'hémostase, on peut citer l'hystérectomie, la ligature vasculaire et/ou le packing intra-abdominal. De telles opérations de chirurgie d'hémostase sont notamment décrites dans l'article de SERGENT *et al.* (*Ann. Chir.*, vol.131(4), p236-43, 2006).

Selon un mode de réalisation particulier du procédé selon l'invasion, le score Z est utilisé pour le choix de ladite procédure invasive en vue de stopper le saignement chez ladite patiente.

Le procédé selon l'invention peut comprendre en outre une étape de détermination d'autres paramètres biologiques que ceux déterminés à l'étape a) (à savoir, le temps de prothrombine, la concentration plasmatique de fibrinogène, la concentration sanguine de troponine), comme la concentration sanguine en hémoglobine, lesquels paramètres n'interviennent pas dans le calcul du score Z.

Le procédé selon l'invention peut être facilement automatisé, la détermination des paramètres biologiques à l'étape a) (à savoir, le temps de prothrombine, la concentration plasmatique de fibrinogène, la concentration sanguine de troponine) pouvant être effectué automatiquement, les données étant envoyées à un ordinateur agencé de sorte à pouvoir calculer le score Z ; l'ordinateur comportant à cette fin un processeur relié à des moyens de mémorisation et/ou de stockage, des moyens d'entrée de données et des moyens de sortie de résultats. Les données obtenues par le médecin sont par conséquent plus facilement interprétables et permettent une amélioration du processus de décision de la nécessité d'une procédure invasive.

Selon un deuxième aspect, l'invention a pour objet un dispositif de pronostic ou de diagnostic d'un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive, ledit dispositif étant agencé de sorte à mettre en œuvre le procédé selon l'invention tel que décrit ci-dessus.

Ledit dispositif permettant de mettre en œuvre le procédé selon l'invention tel que décrit ci-dessus, peut comprendre :

- des moyens de réception et d'analyse d'un échantillon biologique de ladite patiente, en particulier d'un échantillon sanguin ;
- des moyens de détermination :
 - du temps de prothrombine et de la concentration plasmatique de fibrinogène ; ou
 - du temps de prothrombine et de la concentration sanguine de troponine ; ou
 - de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine ; ou
 - de la concentration sanguine de troponine ; ou

- du temps de prothrombine, de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine.
- des moyens de calcul du score Z ; et
- des moyens d'affichage du résultat, notamment du résultat du score Z calculé et éventuellement du résultat du pronostic ou diagnostic d'un arrêt du saignement chez ladite patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive.

Ledit dispositif peut comprendre en outre des moyens d'entrée de données, notamment de données relatives à l'existence d'anomalies de placentation chez ladite patiente et à la fréquence cardiaque de ladite patiente.

Les données relatives à la fréquence cardiaque de la patiente qui peuvent être entrées dans ledit dispositif selon l'invention, peuvent notamment être :

- 0 lorsque la fréquence cardiaque de ladite patiente est inférieure ou égale à 115 bpm (battements par minute) ; ou

- 1 lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 115 bpm ; ou

- la valeur de la fréquence cardiaque de ladite patiente, par exemple le nombre de battements par minute de ladite patiente.

Les données relatives à l'existence d'anomalies de placentation chez ladite patiente qui peuvent être entrées dans ledit dispositif selon l'invention, peuvent notamment être :

- 0 lorsque aucune anomalie de placentation n'est observée chez ladite patiente ; ou

- 1 lorsqu'une ou plus anomalies de placentation sont observées chez ladite patiente ; ou

- Le type d'anomalies de placentation observée chez ladite patiente.

Selon un troisième aspect, l'invention a pour objet un kit de pronostic ou de diagnostic d'un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive comprenant :

- des instructions pour calculer un score Z tel que défini ci-dessus selon l'invention. Les instructions, en particulier par le calcul du score Z et l'analyse du score Z ainsi calculé, permettent de pronostiquer ou diagnostiquer un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive, notamment

après la détermination de paramètres biologiques (en particulier, les paramètres biologiques déterminées à l'étape a) selon le procédé selon l'invention). En particulier, ledit score Z supérieur ou égal à une valeur de 2 est indicatif de la nécessité d'effectuer une procédure invasive en vue de stopper le saignement chez ladite patiente souffrant d'une hémorragie post-partum ; et

- des moyens de détermination :

- du temps de prothrombine et de la concentration plasmatique de fibrinogène ; ou
- du temps de prothrombine et de la concentration sanguine de troponine ; ou
- de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine ; ou
- de la concentration sanguine de troponine ; ou
- du temps de prothrombine, de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine.

Ces moyens de détermination sont bien connus de l'Homme du Métier et peuvent être notamment :

- de la thromboplastine pour déterminer le temps de prothrombine ;
- de la thrombine pour déterminer la concentration plasmatique de fibrinogène ;
- des anticorps spécifiques dirigés contre la troponine pour déterminer la concentration sanguine de troponine.

Les instructions peuvent apparaître sur un support imprimé ou au sein d'un logiciel enregistré sur un support de mémorisation utilisable par un ordinateur.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront au regard des exemples qui suivent.

Ces exemples sont donnés à titre illustratif et non limitatif.

La figure 1A représente l'évolution du risque d'effectuer une procédure invasive en fonction de la valeur du score tel que décrit dans la Demande PCT 2010/015690, au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes)

La figure 1B représente la courbe ROC (« courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur » « *Receiver Operating Characteristics* ») pour le score tel que décrit dans la Demande PCT 2010/015690, au sein des cohortes de validation multicentrique (de 239 patientes), de validation (de 150 patientes) et des autres centres (de 89 patientes). L'aire sous la courbe (« ASC ») ROC est indiquée.

La figure 2A représente l'évolution du risque d'effectuer une procédure invasive en fonction de la valeur du score Z selon l'invention (Score Z dans lequel le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène sont pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente), au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes).

La figure 2B représente la courbe ROC (« courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur » « *Receiver Operating Characteristics* ») pour le score Z selon l'invention (Score Z dans lequel le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène sont pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente), au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes). L'aire sous la courbe (« ASC ») ROC est indiquée.

La figure 3A représente l'évolution du risque d'effectuer une procédure invasive en fonction de la valeur du score Z selon l'invention (Score Z dans lequel le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente), au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes).

La figure 3B représente la courbe ROC (« courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur » « *Receiver Operating Characteristics* ») pour le score Z selon l'invention (Score Z dans lequel le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente), au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes). L'aire sous la courbe (« ASC ») ROC est indiquée.

La figure 4A représente l'évolution du risque d'effectuer une procédure invasive en fonction de la valeur du score Z selon l'invention (Score Z dans lequel la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente), au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes).

La figure 4B représente la courbe ROC (« courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur » « *Receiver Operating Characteristics* ») pour le score Z selon l'invention (Score Z dans lequel la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente), au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes). L'aire sous la courbe (« ASC ») ROC est indiquée.

La figure 5A représente l'évolution du risque d'effectuer une procédure invasive en fonction de la valeur du score Z selon l'invention (Score Z dans lequel la concentration sanguine de troponine est pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon

biologique de ladite patiente, au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes).

La figure 5B représente la courbe ROC (« courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur » « *Receiver Operating Characteristics* ») pour le score Z selon l'invention (Score Z dans lequel la concentration sanguine de troponine est pris en considération, ayant été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente), au sein des cohortes initiale (de 257 patientes), et de validation multicentrique (de 239 patientes). L'aire sous la courbe (« ASC ») ROC est indiquée.

EXEMPLES

I. Score d'hémorragie post-partum pour prédire la performance d'une procédure invasive, tel que décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690

1.1 Elaboration du score décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690 à partir d'une cohorte initiale

Le score décrit dans la demande PCT WO 2010/15690 a été élaboré à partir d'une première cohorte : une cohorte de 257 patientes (cohorte initiale) de 31 ans d'âge moyen (28-35) souffrant d'hémorragies post-partum ont été sélectionnées, lesquelles ont été admises entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2005 à l'hôpital Lariboisière (Paris, France). Parmi ces 257 patientes, 30 d'entre elles étaient déjà initialement à l'hôpital Lariboisière et les 227 autres ont été admises consécutivement à leur transfert depuis un autre centre hospitalier après que les différents traitements administrés pour réduire les saignements aient fait preuve de leur inefficacité. Le temps moyen pour le transfert était de 4,8 heures (3,4-7,2), transfert durant lequel la majorité des parturientes (87%) ont reçu des infusions continues de sulprostone. Plus spécifiquement, 12 avaient alors subi une hystérectomie et 11 une ligature vasculaire.

Dès leur entrée dans le service, les patientes se sont vues prises en charge avec un suivi et une correction des désordres hémodynamiques immédiats mettant en danger ces dernières. La persistance et l'intensité du saignement du vagin et/ou du péritoine ont été évaluées par un examen physique simultanément avec une ultrasonographie.

A l'admission, les parturientes ont révélées des signes sévères avec des niveaux d'hémoglobine de 9,2 g/L et d'hématocrite de 27% malgré une transfusion de deux culots globulaires et d'un plasma frais congelé en moyenne avant admission. Les parturientes montraient également d'autres signes d'hémorragie incluant une tachycardie (fréquence cardiaque moyenne de 107 bpm), une coagulopathie (temps de prothrombine (TP) moyen de 67%>) et thrombocytopénie (nombre moyen de plaquettes de 118 000 par mm³). Ainsi, le score de SAPS II (« Simplified Acute Physiology Score ») était de 18 pour les 257 patients.

Ces premières analyses ont montré que la cause principale d'hémorragie post-partum était une atonie utérine (69%), des lésions du tractus génital (22%) et enfin des anomalies de placentation (8%).

En fonction des résultats obtenus, deux options thérapeutiques étaient envisageables 1) une
5 procédure invasive pour contrôler le saignement génital incluant i) une chirurgie pour une
hémostase chirurgicale ou ii) une angiographie avec une embolisation utérine ; et 2) si aucune
des deux n'était indiquée immédiatement, dans la mesure où le saignement aurait été stoppé ou
serait minimal, les parturientes seraient maintenues en observation.

Après l'évaluation initiale, 110 parturientes ont subies des procédures invasives
10 hémostatiques en raison de saignements persistants, après lesquelles les parturientes ont été
maintenues en unité de soins intensifs ou intermédiaires.

Ces procédures ont inclus 85 embohsations artérielles seules (majoritairement des artères
utérines), 14 chirurgies d'hémostase seules, et 11 embohsations et chirurgies combinées. Les
chirurgies d'hémostase (n=25) incluaient des hystérectomies, des ligatures vasculaires et des
15 pansements péritonéaux, effectués de façon combinée ou non. Plus spécifiquement, les
embohsations artérielles ont été effectuées 1,9 heures (1,2-2,5) après admission et les procédures
invasives ont-elles été effectuées 2,1 heures (1,4-4,6) après admission.

Pour la suite de l'analyse, la cohorte de 257 patientes s'est vue subdivisée en sous-groupes
selon que la patiente ait subie ou non une procédure invasive, une procédure invasive (PI) étant
20 définie comme étant une chirurgie d'hémostase (hystérectomie et/ou ligature vasculaire et/ou
packing intra-abdominal) et/ou une embolisation artérielle utérine. Ainsi, les 257 patientes ont
été subdivisées en un groupe « PI » incluant les patientes nécessitant une PI et un groupe « suivi
médical » (SM) incluant des patientes dont aucune n'a subi une des procédures mentionnées
précédemment.

25 Pour les 110 parturientes du groupe PI, deux décès ont été à déplorer et le temps moyen de
séjour des autres parturientes de ce groupe a été de 3,2 jours (2,3-6,2), le saignement ayant été
stoppé chez toutes les parturientes et aucune ré-hospitalisation n'ayant été observé.

Pour les 147 parturientes du groupe SM, le saignement a été considéré comme faible aussi
bien durant l'admission que consécutivement. Aucune mort n'a été à déplorer dans ce groupe et
30 le temps moyen d'hospitalisation de ces patientes a été de 0,9 jour (0,65-2,1) avec aucune ré-
hospitalisation n'a été à déplorer.

Les caractéristiques précises de ces deux sous-groupes par rapport à la cohorte globale sont
détaillées dans le tableau I qui suit.

Tableau I

		Cohorte (n=257)	Sous-groupe SM	Sous-groupe PI
Embolisation artérielle (n=96)	Une session unique	96 (37%)	-	96 (37%)
	Nécessité d'une seconde session	7 (2,7%)	-	7 (2,7%)
Chirurgie d'hémostase (n=25)	Hystérectomie	7 (2,8%)	-	7 (2,8%)
	Packing intra-abdominal	17 (6,7%)	-	17 (6,7%)
	Ligature vasculaire	6 (2,4%)	-	6 (2,4%)
Sévérité pronostic et	SAPS II	18 (12-24)	15 (12-21)	22 (16,5-32)
	APACHE II	10 (6-13)	7 (6-11)	12 (8-16)
	Pronostic réanimation	37 (14,4%)	6 (4%)	31 (28%)
	Durée de séjour (jours)	1,97 (0,8-4,0)	0,94 (0,65-2,1)	3,22 (2,3-6,17)
	Mortalité	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (1,8%)

Plus spécifiquement, les différents paramètres collectés sur les patientes préalablement à l'admission et lors de l'admission sont présentés respectivement dans les tableaux II et III suivants.

5

Tableau II

	Total (n=257)	Groupe SM (n=147)	Groupe PI (n=110)	Valeur p
Age	31 [29-35]	31 [27-35]	32 [30-36]	0.019
Paramètres obstétricaux				
Primiparité	109 (46)	49	41	0.23
Primigestité	85 (35)	39	29	0.51
Hémorragie antérieure post partum	8 (3)	4	2	0.48
Fibrome utérin	12 (5)	9 (6)	3 (3)	0.37
Utérus cicatriciel	30 (12)	14(8)	16 (16)	0.07
Toxémie	30 (12)	18 (12)	12 (12)	0.92
Terme (semaines)	39 [37-40]	39 [38-40]	39 [37-40]	0.042
Géméllité	15 (6)	7 (6)	8 (7)	1
Accouchement dans un hôpital universitaire	57 (22)	25 (15)	32 (32)	0.0016

Détails de l'accouchement				
Déclenchement de l'accouchement	49 (20)	37 (25)	12 (13)	0.034
Accouchement vaginal	175 (70)	110 (75)	65 (65)	0.21
Durée du travail (heures)	5 [4-8]	6 [4-8]	4 [2-6]	0.016
Manœuvres instrumentales	51 (21)	33 (22)	18 (19)	0.63
Délivrance artificielle	124 (49)	71 (48)	53 (53)	0.31
Révision utérine	174 (70)	106 (72)	68 (68)	0.57
Anesthésie obstétricale				0.35
- Anesthésie générale	27 (10)	13 (9)	14 (14)	
- Anesthésie épidurale	162 (65)	98 (66)	64 (62)	
- Anesthésie spinale	30 (12)	18 (12)	12 (13)	
- Pas d'anesthésie	31 (13)	20 (14)	11 (11)	
Causes d'hémorragie				0.0034
- Atonie utérine primaire	178 (69)	109 (74)	69 (61)	
- Lésion génital	56 (22)	34 (23)	22 (20)	
- Anormalité placentaire	20 (8)	4 (3)	16 (14)	
- Rupture utérine	3 (1)	0 (0)	3 (3)	
Intervention chirurgicale avant transfert				
- Examen vaginal (écarteur)	90 (36)	61 (41)	29 (30)	0.11
- Hystérectomie	12 (5)	4 (3)	8 (8)	0.079
- packing intra-abdominal	5 (2)	0 (0)	5 (5)	0.012
- Ligature vasculaire	11 (4)	7 (5)	4 (4)	1
Suivi médical avant admission				
Infusion de sulprostone	217 (87)	131 (89)	86 (85)	0.44
Catécholamine	5 (2)	0 (0)	5 (5)	0.011
Ventilation mécanique	35 (14)	13 (9)	22 (20)	0.028
Culot Globulaire	1.8 +1-2.2	1.2+/-2.0	2.8+/-4.1	0.00042
Plasma Frais Congelé	1.0+/-2.4	0.6+/-1.7	1.6+/-3.1	0.0026
UCP	0.2+/-1.3	0.1+/-0.4	0.4+/-1.9	0.11
Temps entre l'accouchement et l'admission (heures)	5 [3-7]	5 [4-7]	4 [3-7]	
Durée du transport (heures)	0.5 [0.2-0.7]	0.5 [0.2-0.7]	0.5 [0.2-0.7]	1

Tableau III

	Total (n=257)	Groupe SM (n=147)	Groupe PI (n=110)	Valeur p
Statut hémodynamique				
PAS (Pression artérielle systolique) (mmHg)	110 [95-120]	110 [100-120]	100 [87-115]	0.00069
PAD (Pression artérielle diastolique) (mmHg)	55 [50-60]	60 [50-65]	50 [45-60]	0.00084
FC (fréquence cardiaque) (bpm)	105 [90-120]	100 [90-115]	115 [100-130]	1.6 ^e -05
Valeurs biologiques				
pH	7.42 [7.37-7.44]	7.43 [7.4-7.45]	7.39 [7.32-7.43]	1.9 ^e -06
PaCO ₂ (mmHg)	32 [29-36]	32 [29-35]	33 [29.25-38]	0.1
PaO ₂ (mmHg)	161 [110-220.8]	138 [104-187]	195 [144-247]	9.1 ^e -06
Bicarbonate (mmol/l)	22 [21-24]	23 [22-24]	22 [20-23]	3.8 ^e -05
Protéines (g/L)	42 [37-49]	45 [40-51]	38 [32.5-43]	1.7 ^e -10
Créatinine (μmol/l)	58 [50-69]	57.5 [50.75-67.25]	59 [48.5-70.5]	0.66
Lactate (mmol/l)	2.13 [1.56-2.76]	1.91 [1.39-2.5]	2.5 [1.92-3.73]	6.8 ^e -07
AST (U/l)	22 [18-31]	23 [19.25-30]	21 [16-31]	0.094
ALT (U/l)	13 [10-17]	12 [10-16]	13 [10-18]	0.13
Troponine (ng/ml)	0 [0-0.2]	0 [0-0.03]	0.06 [0-0.4]	1.6 ^e -07
Bilirubine (mmol/l)	7 [4-12]	7 [4-11]	8 [5-15]	0.17
Hb (g/dL)	9.2 [7.9-10.3]	9.5 [8.2-10.6]	8.7 [7.0-9.9]	0.0013
Hématocrite (%)	27 [23-30]	27 [24-31]	25 [20-30]	0.00064
Plaquettes (/mm ³)	118000 [80250-154000]	130500 [97750-161200]	92500 [63750-133000]	4.5 ^e -05
TP (%)	69 [55-79]	73 [64-85]	58.5 [38-73]	8.7 ^e -09

Fibrinogène (g/L)	2.34 [1.55- 3.12]	2.65 [2.08-3.46]	1.8 [1.09-2.52]	2.9^e-10
Facteur V (%)	49 [31-61]	52 [39-66]	41 [23-56]	0.00057

Les résultats font apparaître que, parmi les paramètres démographiques et obstétricaux collectés préalablement à l'admission des patientes, peu de différences ont pu être identifiées entre les groupes PI et SM (voir tableau II). Parmi les paramètres significatifs identifiés, on peut ainsi citer un âge plus avancé, un terme écourté, une durée du travail plus courte, un usage plus fréquent du déclenchement du travail, une moindre atonie utérine primaire et plus d'anomalies de placentation (placenta praevia, placenta accreta et placenta percreta) parmi les patientes du groupe PI par rapport à celle du groupe SM. En revanche, des différences importantes ont pu être observées dans les mesures hémodynamiques et biologiques entre les groupes PI et SM lors de l'admission (voir tableaux II et III). Les patientes du groupe PI ont ainsi montré un statut hémodynamique instable avec une PAS et une PAD basse, une fréquence cardiaque élevée, un faible niveau d'hémoglobine, un niveau important de troponine I plasmatique et une acidose métabolique malgré une transfusion importante de globules rouges et une administration plus importante de catécholamine. La coagulopathie était également plus importante dans le groupe PI avec une faible quantité de plaquettes, un faible TP, un faible niveau de facteur V et de fibrinogène bien que plus de patientes du groupe PI aient été transfusées par rapport à celles du groupe SM.

En vue d'identifier les paramètres pertinents pour élaborer un modèle prédictif de la performance invasive, ces différents paramètres ont été analysés plus avant. Le but de l'étude étant de définir au moins la nécessité d'une embolisation, d'un packing intra-abdominal, d'une hystérectomie ou d'une ligature vasculaire, une association marginale entre des variables seules et le pronostic a été déterminé par un test de WILCOXON pour des variables quantitatives et par un test exact de FISCHER.

Pour se faire, une régression logistique multiple a été utilisée pour déterminer un ensemble de variables indépendamment associée à chaque pronostic. Les variables associées avec une intervention à un niveau de 0,15 et avec moins de 5% de données manquantes ont été considérées dans le modèle multiple. Pour la validité interne clinique, les covariables continues ont été catégorisées, notamment la pression artérielle systolique (PAS) < à 90 mmHg, la pression artérielle diastolique (PAD) < à 55 mmHg, une fréquence cardiaque (FC) > à 115 battements par minutes (bpm), le temps de prothrombine (TP) < à 50%, une concentration en fibrinogène < à 2g/L, et un niveau de troponine I détectable ou non.

Finalement, l'analyse multivariable a permis d'identifier 5 facteurs indépendants prédictifs du groupe PI, lesquels facteurs étaient identifiables dès l'admission des patientes. Ces facteurs étaient les suivants :

- 1) anormalités de placentation (OR : 7,05 [2,26-22,03], p=0,0007)
- 2) fréquence cardiaque (FC) > 115 bpm (OR : 2,18 [1,03-4,62], p=0,04)
- 3) Temps de prothrombine < 50% (OR : 3,55 [1,38-9,17], p=0,008)
- 4) Fibrinogène < 2 g/L (OR : 2,75 [1,51-4,95], p=0,005)
- 5) Niveau détectable de troponine I (OR : 2,73 [1,51-4,95], p=0,0009)

Au regard de ces facteurs, il a été possible de développer un score prédictif tel que défini dans la demande PCT WO 2010/15690, pour une patiente donné pour lequel score une valeur de 1 est attribuée pour chacun des précédents dès lors qu'il est observé chez cette patiente. Pour une patiente donnée et en fonction des facteurs identifiés chez celle-ci, un score pourra donc être déterminé, lequel score présentera une valeur comprise entre 0 et 5 selon que l'on observe ou non l'un ou plusieurs des facteurs précédemment décrits.

Au final, il est ressortit des résultats obtenus qu'une patiente présentant au moins un score, tel que défini selon la demande PCT WO 2010/15690, de deux ou plus présentait un risque supérieur à 70% de nécessiter une procédure invasive pour le stopper le saignement consécutif à une hémorragie post-partum (cf. figure 1A).

Le score tel que décrit dans la demande PCT WO 2010/15690 permet d'établir un pronostic ou un diagnostic avec une spécificité et une sensibilité satisfaisantes, l'aire sous la courbe ROC étant de 0,83 (cf. figure 1B).

1.2 Validation du score décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690

Le score décrit dans la Demande PCT WO 2010/15690 et développé selon la méthode décrite au point 1.1 ci-dessus a été testé sur une seconde cohorte (cohorte de validation) de 150 patientes souffrant d'hémorragies post-partum admises durant l'année 2007 et sur une cohorte de validation multicentrique. Cette cohorte de validation multicentrique comprend les 150 patientes de la cohorte de validation enrichie de 89 patientes issues de 6 autres centres de référence pour les cas d'hémorragies post-partum (HPP) également recrutées prospectivement durant l'année 2007. Ces six autres centres sont localisés dans différentes régions de France (Hôpital Lariboisière, Paris ; Hôpital Beaujon, Clichy-La Garenne ; Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; Hôpital Bécclère, Clamart ; CHU de Limoges ; CHU de Besançon et CHU de Nîmes).

Les différents paramètres mesurés à l'admission sur ces cohortes de validation (n=150) et de validation multicentrique (n=239) par rapport à ceux de la cohorte initiale sont décrits dans le tableau IV.

Tableau IV

	Cohorte initiale (2004/2005) (n=257)	Cohorte de validation (2007) (n=1 50)	Cohorte de validation multicentrique (2007) (n=239)
DETAILS OBSTETRICAUX			
Age	31 (29-35)	32 (28-36)	32 (29 to 36)
Primiparité	109 (46)	67 (44)	106 (46.1)
Primigestité	85 (35)	56 (37)	88 (38.1)
Toxémie	30 (12)	15 (11)	-
Provenance d'un hôpital universitaire	57 (22)	51 (34)	-
Gémélarité	15 (6)	8 (5)	-
Terme (semaines)	39 (37-40)	39 (38-40)	-
Détails de l'accouchement			
Accouchement vaginal	175 (70)	83 (56)	135 (57)
Manœuvre instrumentale	51 (21)	20 (14)	35 (14.8)
Révision utérine	174 (70)	83 (55)	-
Cause de l'hémorragie			
Atonie utérine primaire	178 (69)	110 (73)	171 (71.5)
Lésion du tractus génitale	56 (22)	28 (19)	39 (16.5)
Anormalités de placentation	20 (8)	11 (7)	23 (9.5)
Rupture utérine	3 (1)	1 (1)	6 (2.5)
PRISE EN CHARGE AVANT TRANSFERT			
Temps avant transfert	5 (3-7)	4,8 (3,4-7,2)	-
Chirurgie avant transfert			
Examen avec rétracteur vaginal	90 (36)	75 (50=)	-
Hystérectomie	12 (5)	4 (3)	9 (4)
Ligature vasculaire	11 (4)	8 (5)	11 (5)
Prise en charge médicale			
Infusion de sulprostone	217 (87)	141 (94)	219 (92.4)
Ventilation mécanique	35 (14)	15 (10)	-
Culot Globulaire	1,8 ± 3,2	2,1 ± 2,8	2.1 ± 3
Plasma Frais Congelé	1,0 ± 2,4	1,1 ± 2,3	1.1 ± 2.5
VALEURS A L'ADMISSION			
Hémodynamique			

PAS (mmHg)	110 (95-120)	120 (110-132)	120 (105 - 135)
PAD (mmHg)	55 (50-60)	70 (60-78)	70 (60 - 80)
FC (bpm)	105 (90-120)	100 (80-110)	98 (80 - 116)
Valeurs biologiques			
Troponine 1(ng/ml)	0 (0-0,2)	0 (0-0,04)	0 (0 - 0.1)
Hb (g/dL)	9,2 (7,9-10,3)	9,0 (7,5-10,3)	9 (7.5 - 10.6)
Plaquettes (par mm ³)	118 000 (80 250-154 000)	130 000 (92 000-160 000)	13 1000 (88500 - 166500)
TP (%)	69 (55-79)	67 (58-76)	67 (56 to 78)
Fibrinogène (g/L)	2,34 (1,55-3,12)	2,7 (1,91-3,28)	2.7 (1.8 to 3.3)
PRISE EN CHARGE DANS LE CENTRE			
SAPS-2	18 (12-24)	13 (9,5-20)	-
Embolisation artérielle	96 (37%)	37 (25%)	66 (27.8)
Seconde embolisation artérielle	7 (2,7%)	2 (2%)	-
Chirurgie d'hémostase			
Hystérectomie	7 (2,8)	2 (1)	14 (6)
Ligature Vasculaire	6 (2,4)	2 (1)	5 (2.1)
Séjour en réanimation	37 (14,4%)	10 (7%)	-
Décès	2 (0,8%)	0 (0%)	1 (0%)

Les résultats ont montré que les caractéristiques de la cohorte 2007 sont similaires à celles de la cohorte initiale avec toutefois plus d'examen au rétracteur vaginal et moins de procédure invasive par rapport à la cohorte précédente.

Le score tel que décrit dans la Demande PCT WO2010/15690 (point 1.1 ci-dessus) a été
5 utilisé sur cette deuxième cohorte (cohorte de validation).

La figure 1A représente l'évolution du risque d'effectuer une procédure invasive en fonction de la valeur du score tel que décrit dans la Demande PCT WO 2010/015690, au sein des cohortes initiale (de 257 patientes) et de validation multicentriques (de 239 patientes) (telle que décrite au point 1.2 ci-dessus).

10 La figure 1B représente la courbe ROC (« courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur » « *Receiver Operating Characteristics* ») pour le score tel que décrit dans la Demande PCT WO 2010/015690, au sein des cohortes de validation multicentrique (de 239 patientes), de validation (de 150 patientes) et des autres centres (de 89 patientes). L'aire sous la courbe (« ASC ») ROC est indiquée.

15 Ces résultats montrent que le score tel que décrit dans la demande PCT WO 2010/15690 permet d'établir un pronostic ou un diagnostic avec une spécificité et une sensibilité satisfaisantes (cf. figure 1B).

IL Nouveau score d'hémorragie post-partum pour prédire la performance d'une procédure invasive selon l'invention

Les performances du score Z selon l'invention ont été évalués par i) le taux d'événement d'intérêt (la procédure invasive telle que décrite ci-dessus) en fonction des valeurs du score Z selon l'invention et par ii) l'aire sous la courbe ROC du score Z selon l'invention pour la prédiction de l'événement d'intérêt, d'autre part.

Ces performances ont été étudiées au sein de la cohorte initiale (telle que décrite au point 1.1 ci-dessus) et au sein de la cohorte de validation multicentrique (n=239) (telle que décrite au point 1.2 ci-dessus).

Les résultats sont présentés dans le tableau V ci-dessous et sur les figures 2 (A-B) à 5 (A-B).

Les différents résultats obtenus sur la cohorte initiale (telle que décrite au point 1.1 ci-dessus) avec le score Z selon l'invention par rapport à ceux obtenus avec le score tel que décrit dans la demande PCT WO 2010/15690 sont décrits dans le tableau V.

Tableau V

	Score ≥ 1		Score ≥ 2	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
Score tel que décrit dans la demande PCT WO 2010/15690	95	47	68	84
Score Z selon l'invention dans lequel le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène sont pris en considération, à savoir ont été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes de la cohorte initiale. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec d valant 0, la concentration sanguine en troponine de ladite patiente n'ayant pas été déterminée	89	59	51	93
Score Z selon l'invention dans lequel le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, à savoir ont été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes de la cohorte initiale. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec c valant 0, la concentration plasmatique de fibrinogène de ladite patiente n'ayant pas été déterminée.	87	52	55	89

Score Z selon l'invention dans lequel la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, à savoir ont été déterminées à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes de la cohorte initiale. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec e valant 0, le temps de prothrombine de ladite patiente n'ayant pas été déterminé.	94	47	64	85
Score Z selon l'invention dans lequel la concentration sanguine de troponine est pris en considération, à savoir a été déterminée à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes de la cohorte initiale. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec c valant 0 et e valant 0, le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène de ladite patiente n'ayant pas été déterminés.	83	53	42	91

La figure 2 (A et B) illustre les résultats relatifs au Score Z selon l'invention dans lequel le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène sont pris en considération, à savoir ont été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes des cohortes initiales et de validation multicentrique. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec d valant 0, la concentration sanguine en troponine de ladite patiente n'ayant pas été déterminée.

La figure 3 (A et B) illustre les résultats relatifs au Score Z selon l'invention dans lequel le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, à savoir ont été déterminés à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes des cohortes initiales et de validation multicentrique. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec c valant 0, la concentration plasmatique de fibrinogène de ladite patiente n'ayant pas été déterminée.

La figure 4 (A et B) illustre les résultats relatifs au Score Z selon l'invention dans lequel la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine sont pris en considération, à savoir ont été déterminées à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes des cohortes initiales et de validation multicentrique. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec e valant 0, le temps de prothrombine de ladite patiente n'ayant pas été déterminé.

La figure 5 (A et B) illustre les résultats relatifs au Score Z selon l'invention dans lequel la concentration sanguine de troponine est pris en considération, à savoir a été déterminée à partir d'au moins un échantillon biologique de chacune des patientes des cohortes initiales et de validation multicentrique. Le score Z a été calculé selon la formule suivante : $Z = a + b + c + d + e$ avec c valant 0 et e valant 0, le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène de ladite patiente n'ayant pas été déterminés.

Il ressort des résultats obtenus qu'un score de 2 ou plus selon l'invention est associé à une probabilité de plus de 60 %, un score de 3 est associé à une probabilité de 70 % d'effectuer une procédure invasive.

5 Le score selon l'invention permet d'établir un pronostic ou un diagnostic avec une spécificité et une sensibilité satisfaisantes, l'aire sous la courbe ROC étant supérieur à 0,75, en moyenne supérieure à 0,78 (cf. figures 2B à 5B).

Les résultats obtenus ont permis de confirmer la spécificité et la sensibilité importantes du score selon l'invention en tant qu'outil prédictif de la nécessité d'effectuer une procédure invasive pour stopper le saignement consécutif d'une hémorragie post-partum.

REVENDICATIONS

1. Procédé *in vitro* de pronostic ou de diagnostic d'un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive, comprenant les étapes suivantes :

- 5 a) déterminer, à partir d'au moins un échantillon biologique de ladite patiente :
- le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène ; ou
 - le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine ; ou
 - la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine ; ou
- 10 - la concentration sanguine de troponine ; et
- β) étudier deux marqueurs cliniques de ladite patiente, lesdites deux marqueurs cliniques étant la fréquence cardiaque et la présence d'anomalies de placentation ; et
- γ) calculer un score Z selon l'une des formules suivantes :
- 15 - $Z = a + b + c + d$ lorsque la concentration plasmatique de fibrinogène et la concentration sanguine de troponine ont été déterminées à l'étape a) ;
- $Z = a + b + c + e$ lorsque le temps de prothrombine et la concentration plasmatique de fibrinogène ont été déterminées à l'étape a) ;
- $Z = a + b + d + e$ lorsque le temps de prothrombine et la concentration sanguine de troponine ont été déterminées à l'étape a) ;
- 20 - $Z = a + b + d$ lorsque la concentration sanguine de troponine a été déterminée à l'étape a) ;
- i) où a est associé à l'existence d'anomalies de placentation chez ladite patiente, avec a valant 0 lorsque aucune anomalie de placentation n'est observée chez ladite patiente et a valant 1 lorsqu'une ou plus anomalies de placentation sont observées chez ladite patiente ;
- 25 ii) où b est associé à la fréquence cardiaque de ladite patiente avec b valant 0 lorsque la fréquence cardiaque de ladite patiente est inférieure ou égale à 115

bpm (battements par minute) et b valant 1 lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 115 bpm ;

iii) où c est associé à la concentration plasmatique de fibrinogène de ladite patiente avec c valant 0 lorsque ladite concentration est supérieure ou égale à 2 g/L ou lorsque ladite concentration n'a pas été déterminée à l'étape a) et c valant 1 lorsque ladite concentration est inférieure à 2g/L ;

iv) où d est associé à la concentration sanguine en troponine de ladite patiente avec d valant 0 lorsque ladite concentration est inférieure au seuil de détection ou lorsque ladite concentration n'a pas été déterminée à l'étape a) et d valant 1 lorsque ladite concentration est supérieure ou égale au seuil de détection;

v) où e est associé au temps de prothrombine (TP) de ladite patiente avec e valant 0 lorsque ledit temps de prothrombine est supérieur ou égal à 50% ou lorsque ledit temps de prothrombine n'a pas été déterminée à l'étape a) et e valant 1 lorsque ledit temps de prothrombine est inférieur à 50% ;

où un score Z supérieur ou égal à une valeur de 2 est indicatif de la nécessité d'effectuer une procédure invasive en vue de stopper le saignement chez ladite patiente souffrant d'une hémorragie post-partum.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit au moins un échantillon biologique est un échantillon sanguin.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lequel ladite troponine est la troponine I.

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel ladite troponine I est la troponine I cardiaque.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel d vaut 0 lorsque la concentration sanguine en troponine est inférieure à 1pg/L.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel lesdites anomalies de placentation sont choisies dans le groupe comprenant le placenta praevia, le placenta accreta, le placenta increta et le placenta percreta.

7. Kit de pronostic ou de diagnostic d'un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive comprenant :

- des instructions pour calculer un score Z tel que défini selon la revendication 1 ; et

- des moyens de détermination :
 - du temps de prothrombine et de la concentration plasmatique de fibrinogène ;
ou
 - du temps de prothrombine et de la concentration sanguine de troponine ; ou
- 5 - de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine ; ou
- de la concentration sanguine de troponine ; ou
- du temps de prothrombine, de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine.
- 10 8. Dispositif de pronostic ou de diagnostic d'un arrêt du saignement chez une patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive, ledit dispositif étant agencé de sorte à mettre en œuvre le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ; ledit dispositif comprenant :
 - des moyens de réception et d'analyse d'un échantillon biologique de ladite patiente, en
15 particulier d'un échantillon sanguin ;
 - des moyens de détermination :
 - du temps de prothrombine et de la concentration plasmatique de fibrinogène ;
ou
 - du temps de prothrombine et de la concentration sanguine de troponine ; ou
 - 20 - de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine ; ou
 - de la concentration sanguine de troponine ; ou
 - du temps de prothrombine, de la concentration plasmatique de fibrinogène et de la concentration sanguine de troponine.
- 25 - des moyens de calcul du score Z ; et
- des moyens d'affichage du résultat, notamment du résultat du score Z calculé et éventuellement du résultat du pronostic ou diagnostic d'un arrêt du saignement chez ladite patiente atteinte d'hémorragie post-partum en l'absence de procédure invasive.

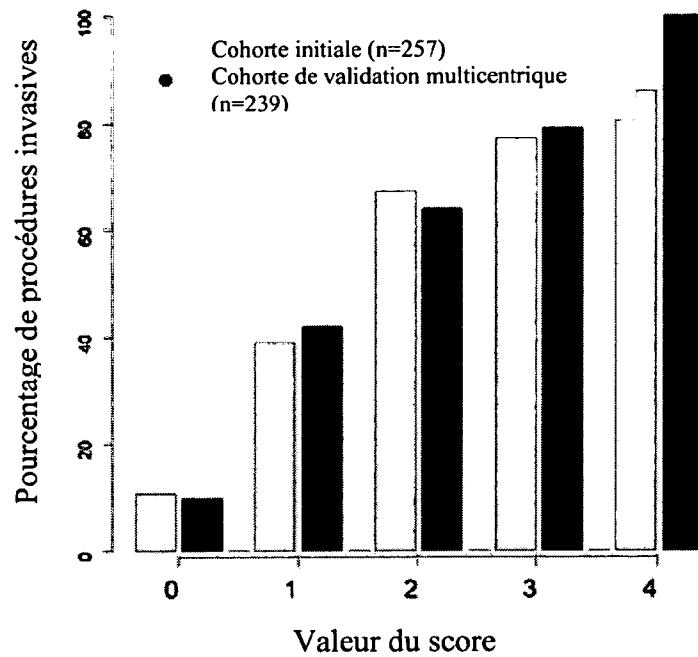


Figure 1A

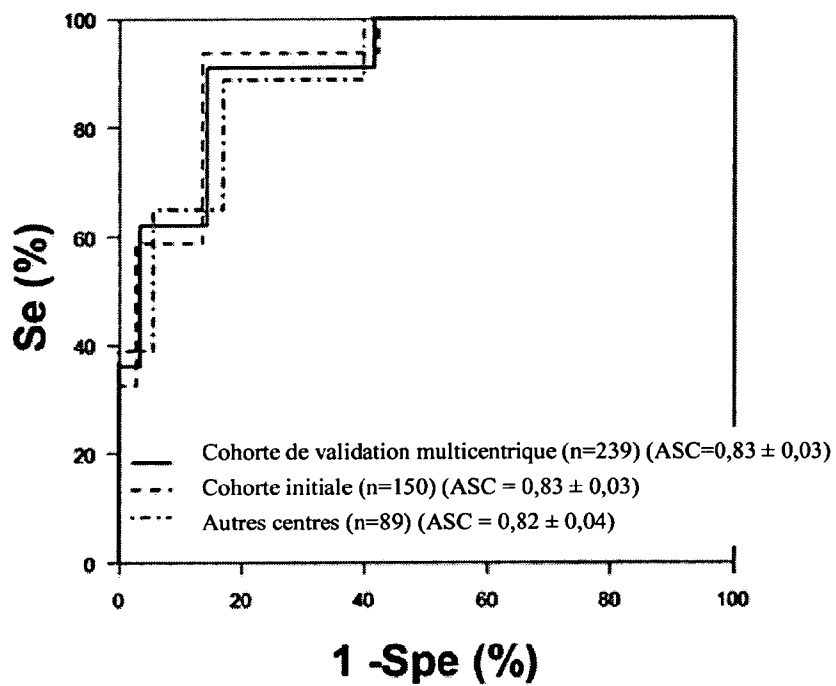


Figure 1B

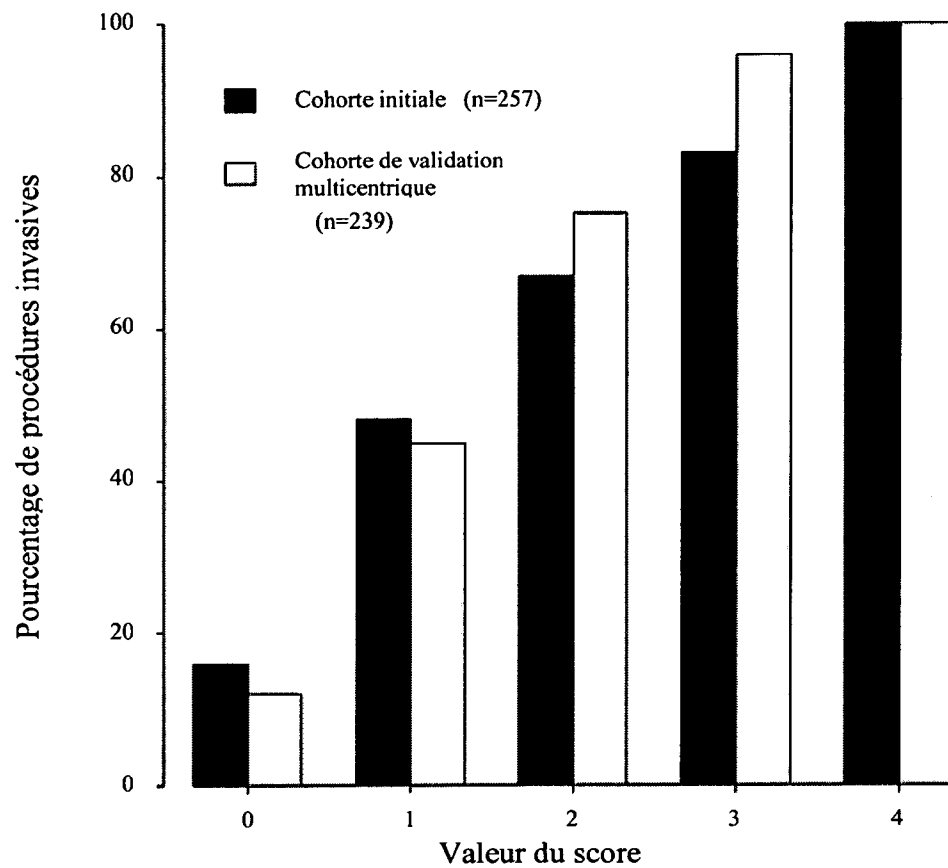


Figure 2A

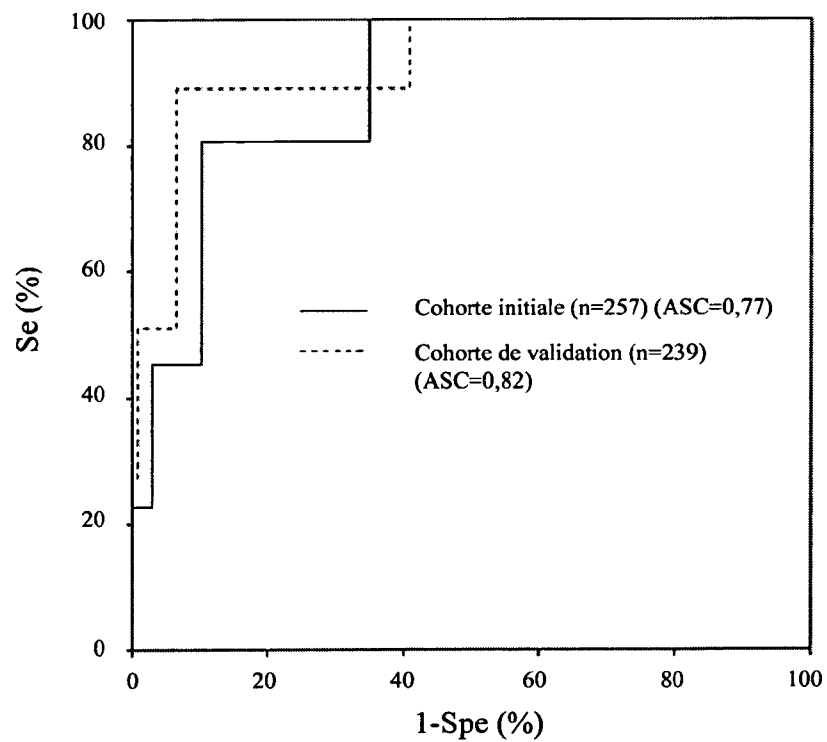


Figure 2B

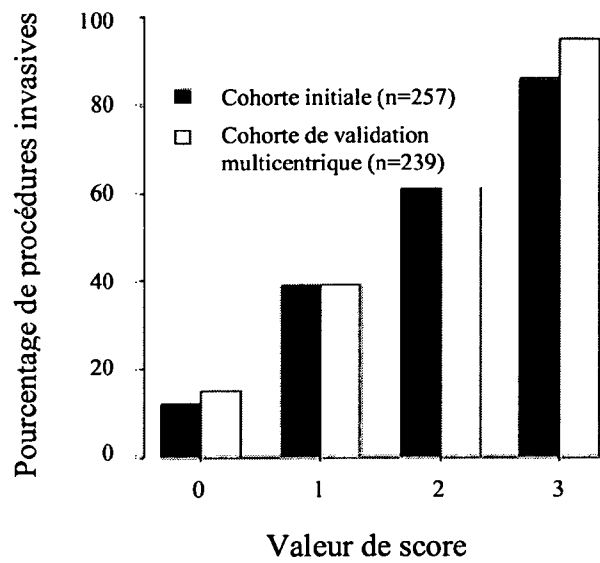


Figure 3A

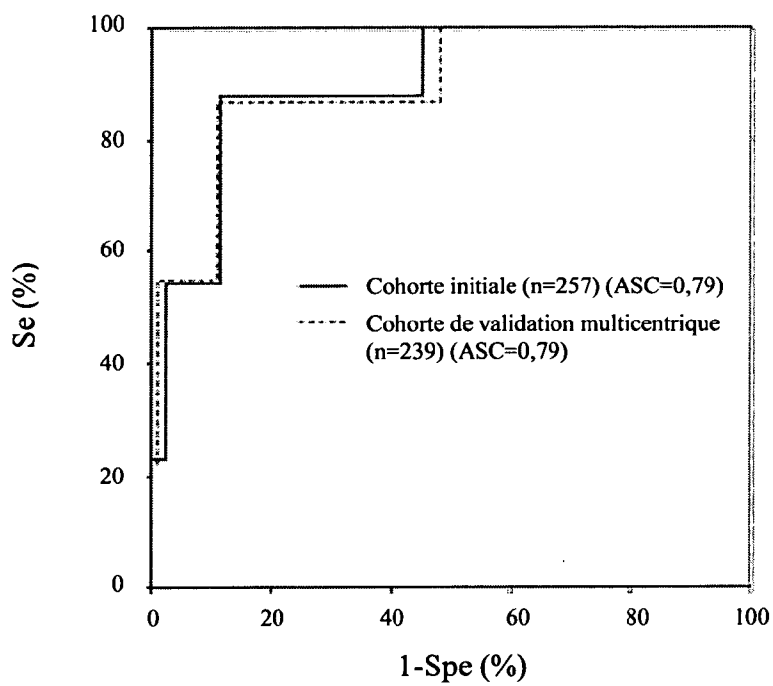


Figure 3B

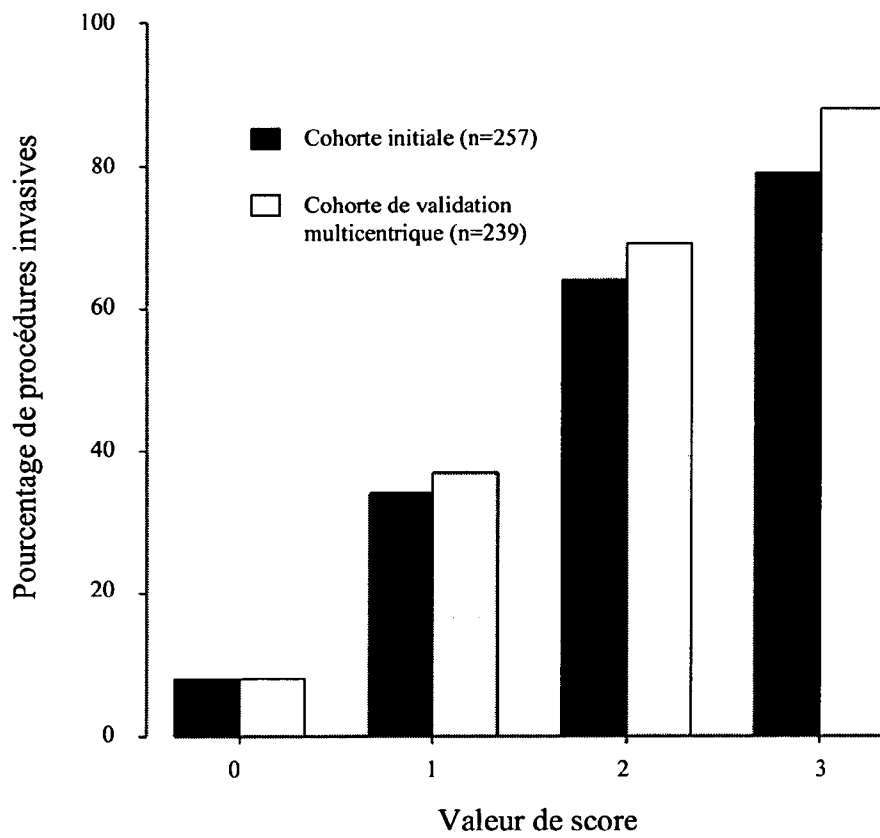


Figure 4A

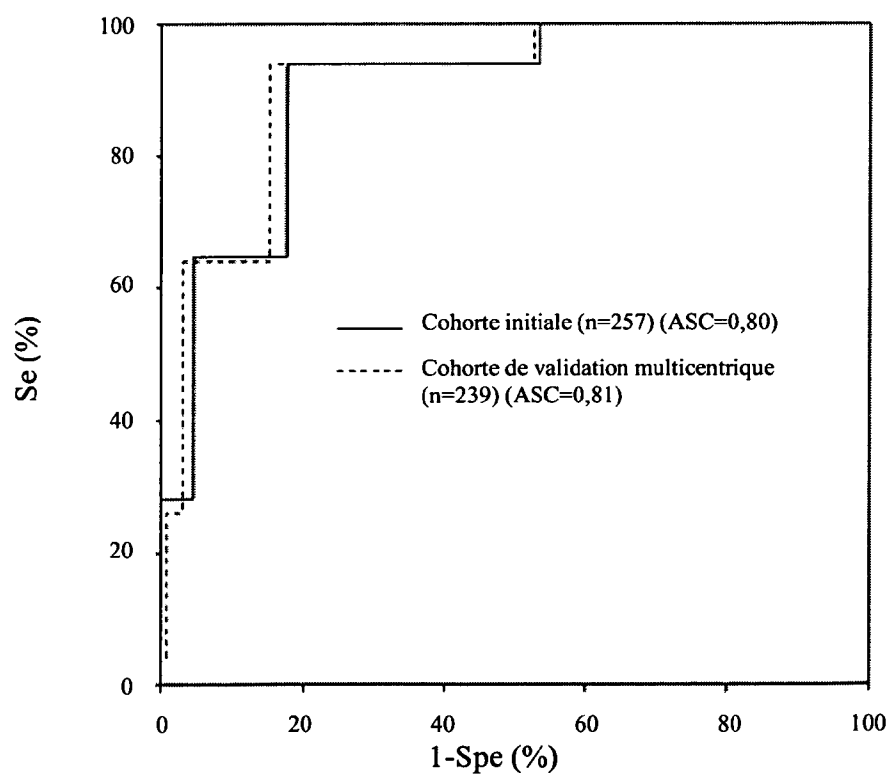


Figure 4B

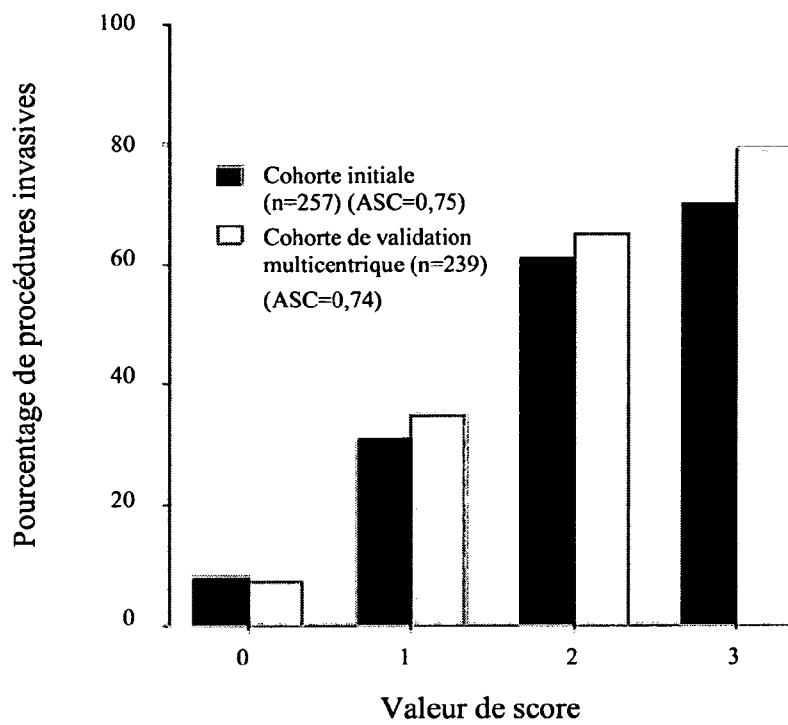


Figure 5A

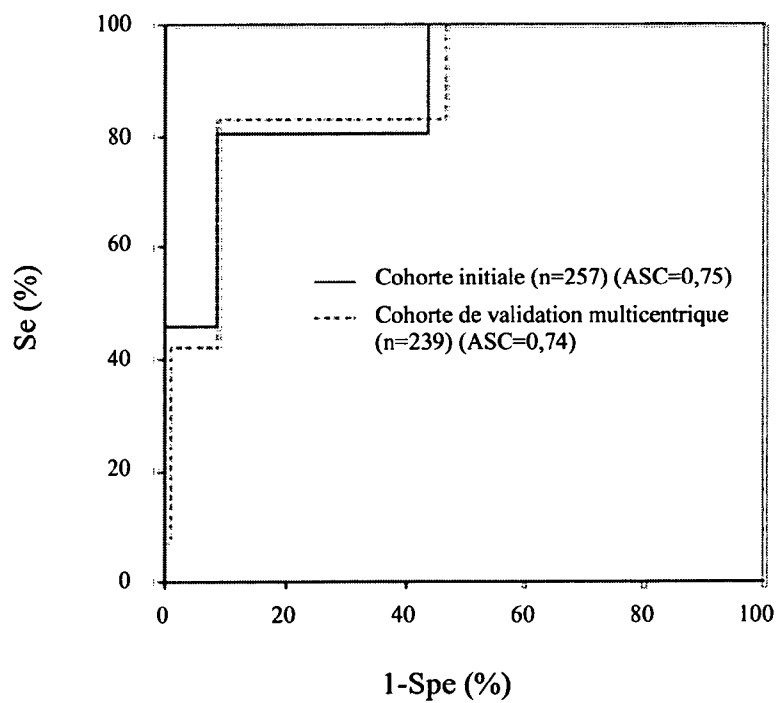


Figure 5B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/68 G01N33/86
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Wo 2010/015690 AI (ASSIST PUBL HOPITAUX DE PARIS [FR] ; MEBAZAA ALEXANDRE [FR] ; GAYAT ETI E) 11 February 2010 (2010-02-11) the whole document	1-8
A	KORIN J ET AL: "Post-partum hemorrhage due to D.I.C. and fibrinolysis", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 96, no. 11 part 2, 16 November 2000 (2000-11-16), page 85D, XP009145738, ISSN: 0006-4971 abstract	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Spécial catégories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2011

Date of mailing of the international search report

04/11/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lüdemann, Susanna

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061585

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROMANO F ET AL: "THE POINT OF NO RETURN IN POST-PARTUM HAEMORRHAGE", ITALIAN JOURNAL OF GYNAECOLOGY & OBSTETRICS, C I C EDIZIONI INTERNAZIONALI S.R.L, ITALY, vol . 20, no. 2, 1 April 2008 (2008-04-01) , pages 112-118, XP002522446, ISSN: 1121-8339 the whole document -----	1-8
A	DUCARME ET AL: "Pri se en charge chirurgi cale des hémorragi es de la délivrance : étude rétrospecti ve", GYNECOLOGI E OBSTETRIQUE & FERTI LITE, ELSEVI ER MASSON, FR, vol . 35, no. 12, 26 November 2007 (2007-11-26) , pages 1209-1214, XP022385849, ISSN: 1297-9589, DOI : DOI : 10.1016/J.GYOBFE.2007.09.018 the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/061585

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
W0 2010015690	A1	11-02-2010	CA 2733419 A1	11-02-2010
			EP 2324361 A1	25-05-2011
			FR 2934767 A1	12-02-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2 011 / 061585

Cadre N° I Séquence(s) de nucléotides ou d'acides aminés (suite du point 1.c de la première feuille)

1. En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale, le cas échéant, la recherche internationale a été effectuée sur la base des éléments suivants:
 - a. (support)

sur papier

X

 sous forme électronique

 - b. (moment)

X

 dans la demande internationale telle que déposée
 avec la demande internationale, sous forme électronique
 ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
2. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, la déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
3. Commentaire complémentaires:

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2011/061585

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. G01N33/68 G01N33/86
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	Wo 2010/015690 AI (ASSIST PUBL HOPITAUX DE PARIS [FR] ; MEBAZAA ALEXANDRE [FR] ; GAYAT ETIE) 11 février 2010 (2010-02-11) Le document en entier	1-8
A	KORIN J ET AL: "Post-partum hemorrhage due to D.I.C. and fibrinolysis", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 96, no. 11 part 2, 16 novembre 2000 (2000-11-16), page 85D, XP009145738, ISSN : 0006-4971 abrégé	1-8



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 octobre 2011

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/11/2011

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ludemann, Susanna

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2011/061585

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ROMANO F ET AL: "THE POINT OF NO RETURN IN POST-PARTUM HAEMORRHAGE", ITALIAN JOURNAL OF GYNAECOLOGY & OBSTETRICS, C I C EDIZIONI INTERNAZIONALI S.R. L, ITALY, vol . 20, no. 2, 1 avri l 2008 (2008-04-01) , pages 112-118, XP002522446, ISSN : 1121-8339 Le document en entier -----	1-8
A	DUCARME ET AL: "Pri se en charge chi rurgi cale des hémorragi es de la dél ivrance : étude rétrospecti ve", GYNECOLOGI E OBSTETRIQUE & FERTI LITE, ELSEVI ER MASSON, FR, vol . 35, no. 12, 26 novembre 2007 (2007-11-26) , pages 1209-1214, XP022385849, ISSN : 1297-9589, DOI : D01 : 10 . 1016/ J . GY0BFE . 2007 . 09 . 018 Le document en entier -----	1-8

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/EP2011/061585

WO 2010015690	Al	11-02-2010	CA	2733419	Al	11-02-2010
			EP	2324361	Al	25-05-2011
			FR	2934767	Al	12-02-2010