

**UNIVERSITE MOHAMMED V RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2015.....THESE N°: 15

**INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO
(INR) : ASPECTS TECHNIQUES SUIVI
THERAPEUTIQUE ET ACTUALITES
THESE**

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. BELMOKADEM CHAIMAE

Née le 06 janvier 1991 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : INR; standardisation ; automesure ; nouveau anticoagulants.

MEMBRES DE JURY

Mr A. BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Mme S. BENKIRANE

Professeur Agrégée d'hématologie biologique

Mr A. MASRAR

Professeur d'hématologie biologique

Mme N. MESSAOUDI

Professeur d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – *Dir. HMIM*
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur ERSM*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Louange à Dieu

Que la prière et le salut soit sur le prophète.

Que ce présent mémoire présente mon aviné.

Je dédie ce travail :



A ma très chère mère :

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ; mon frère ISSAM ; a tous les membres de ma famille petits et grands :

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.



A mes chères amies ALIAT ZINEB, HOUDA ATTJIOUI:

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A tous les membres de l'association AMARES
(Association de la renaissance sociale)*

Dont je suis membre.

A toute la promotion pharmacie a la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.



Remerciements



A DIEU

Je remercie le bon Dieu tout puissant qui m'a donné la force et la volonté d'achever cette thèse et je lui rends grâce.



A NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. BELEMEKKI

Professeur d'hématologie

*Vous nous avez accordé un immense honneur
et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury
de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et
La spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger
Ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, D'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance Et de notre sincère respect.*



A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Madame S. BENKIRANE

Professeur Agrégée d'hématologie biologique

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait

L'honneur de diriger ce travail.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité Dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toute Circonstances.

Veillez cher Maître, trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur A.MASRAR

Professeur D'hématologie biologique

Nous tenons à vous exprimer toute gratitude

Pour l'honneur que vous nous faites en vous

Intéressant à ce travail et acceptant de le juger.

Nous vous exprimons nos plus vifs Remerciements

et nous vous prions de trouver, ici

Le témoignage de notre reconnaissance et notre

Profond respect.



A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Madame le Professeur N. MESSAOUDI

Professeur d'hématologie

C'est pour nous un grand plaisir de vous compter parmi

Le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous témoigner notre profonde

Reconnaissance pour avoir aimablement accepté de

Juger ce travail

Veillez croire à notre gratitude et à notre respectueuse

Considération.





SOMMAIRE



SOMMAIRE:

INTRODUCTION :	1
MATERIELS ET METHODES :	3
1. Procédure classique (ISI fabricant) et la PCP (procédure des plasmas calibrant) :	5
• Principe de la PPC :	5
• Origine des Plasmas –échantillons utilisés.....	6
2. Pour évaluer l'intérêt que peut représenter l'automesure :	6
• Source d'informations utilisées.....	6
• Stratégie de recherche	7
• Critères de sélection des études	7
RESULTATS :	8
1. Comparaison entre la procédure classique et la PCP selon l'étude :	10
• Les confrontations :	10
2. Evaluation de l'intérêt que peut représenter l'automesure	15
• Méta-analyses et revues	15
• Etudes randomisées	18
• Etudes de cohortes et Guidelines.....	23
DISCUSSION :	24
1. Généralités sur les anticoagulants oraux antivitamine k AVK :	25
• Historique :	25
• Mode d'action et indications :	26
• Propriétés pharmacologiques :	28
• Effets indésirables et secondaires du traitement par AVK :	31
• Interactions médicamenteuses :	32
• Iatrogénie :	33
• Etat des lieux de la prescription des AVK en France et au Maroc :	34
• Gestion de la résistance aux AVK et conseil aux patients :	36
2. Surveillance biologique du traitement par AVK :	38

• Principe :.....	38
• Paramètres mesures : TQ, TP, INR :.....	39
• Rythme :	40
• INR , méthode manuelle et automatisée :	40
• Calibration de l'INR (International Normalized Ratio) :	42
• Discussion de la comparaison entre la PPC et de la procédure classique :.....	43
• Etude réalisée au Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn sina : Calibration utilisant des étalons titrés en INR :	45
• INR capillaire par un moniteur portable :.....	48
• Education thérapeutique des patients :.....	53
• Discussion des résultats de l'importance de l'automesure et de l'autocontrôle de l'INR :..	55
• Intérêt des d'automesure :.....	56
3. Perspective d'avenir :	58
• Présentation nouveaux anticoagulant oraux :	58
• Efficacité, indications et avantages potentiels :.....	59
• Risque hémorragique et inconvénients d'emploi :	61
CONCLUSION :	63
Références :	70



ILLUSTRATIONS



Liste des Figures

Figure 1 : Principe de la PPC (procédure des plasmas calibrants).

Figure 2 : Comparaison de la procédure conventionnelle classique et de la procédure Utilisant des plasmas calibrés.

Figure 3 : Cycle de la vitamine K rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK.

Figure 4 : Mode d'action des AVK.

Figure 5 : Evolution des ventes des anticoagulants oraux.

Figure 6 : Coaguchek XS Connect.

Figure 7 : Place des nouveaux anticoagulants dans la chaîne de la coagulation.

Liste des Tableaux :

Tableau I: Confrontation interlaboratoire étalonorme 86 H/I, mesure du TQ .plasma à tester et plasma calibrant AVK. Résultats en INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC.

Tableau II : Confrontation interlaboratoire étalonorme 86 H/I, mesure du TQ .plasma à tester AVK et plasma calibrant artificiellement déplétés. Résultats INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC.

Tableau III : Confrontation étalonorme 92 D/G, mesure du TQ plasma à tester et plasma calibrant AVK. Résultats en INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC.

Tableau VI : Confrontation étalonorme 92 D/G, mesure du TQ plasma à tester AVK et plasma calibrant artificiellement déplétés. Résultats en INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC.

Tableau V: Indications des AVK.

Tableau VI : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France. D'après Simonnet et al.

Tableau VII : Quelques interactions médicamenteuses avec les AVK.

Tableau VIII : Médicaments AVK disponibles en France.

Tableau IX : Médicaments AVK disponibles au Maroc.

Tableau X : Teneur des aliments en vitamine k.

Tableau XI : Types d'appareils mesurant l'INR capillaire.

Tableau XII : Protocole d'initiation d'un suivi par automesure.

Tableau XIII: L'Abbreviated-Mental-Test.

Tableau XIV : Nouveaux anticoagulants oraux disponibles en France.

Liste des abréviations

ACFA	: Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire.
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AK Plasma	: Plasma provenant de patient sous anticoagulant oral.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
AMT	: Abbreviated-Mental-Test.
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
ART plasma	: Plasma artificiellement déplétés.
AVK	: Anti vitamine K.
CISMEF	: Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française.
CV	: Coefficient de Variation.
HAS	: Haute Autorité de Santé.
INR	: International Normalized Ratio.
ISI	: Indice de Sensibilité International.
MESH	: Medical Subject Headings principales rubriques médicales.
MVTE	: Maladie Veineuse Thromboembolique.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
PCP	: Procédure de Plasma Calibrants.
TQ	: Temps de Quick.
TP	: Taux de Prothrombine.
VG	: Ventriculaire Gauche.
VKROCI	: Vitamine K époxyde réductase.



INTRODUCTION



Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants administrés par voie orale, utilisés pour la prévention de la thrombose veineuse ou de son extension [1]. Une augmentation importante de leur utilisation a été notée au cours des deux dernières décennies, résultat du vieillissement de la population et de l'élargissement de leurs indications. Malgré cela, le traitement par AVK présente encore un lourd pourcentage d'accidents dont les plus graves sont les accidents hémorragiques [2,3]. Ce traitement est marqué par une importante variabilité inter- et intra individuelle imposant le recours à une surveillance biologique de l'effet anticoagulant obtenu. Le paramètre mesuré est l'International Normalized Ratio (INR), en théorie fiable et reproductible d'un laboratoire à l'autre

Malgré l'introduction de l'INR une certaine variabilité inter laboratoire subsiste dans la détermination du TQ (temps de quick) lié à la dépendance de l'ISI vis-à-vis des automates.

Cette surveillance pose un certain nombre de problèmes qui doivent être discutés. Les patients n'ont pas toujours accès aux laboratoires de biologie pour faire leur INR notamment en milieu rural. Quand les malades ont réalisé leur INR, ils sont obligés de revenir vers les structures hospitalières pour demander l'avis du médecin prescripteur de l'AVK. Ceci est responsable d'une augmentation du nombre de consultations juste pour lire le résultat de l'INR [4].

Des solutions simples peuvent être adoptées comme la mise à disposition des patients d'appareils d'auto-mesure de l'INR (même si ces machines ne sont pas répandues dans tous les pays notamment en raison de leur coût), qui améliorent la proportion de temps où l'INR se situe dans l'intervalle thérapeutique et qui diminuent les récurrences thrombotiques sans majorer le risque hémorragique [5].

Enfin, les nouveaux anticoagulants comme le Dabigatran peuvent être une alternative thérapeutique intéressante. Néanmoins, en attendant leur disponibilité au Maroc, leur coût va probablement constituer un obstacle à la diffusion de leur prescription [4].

Les objectifs de notre étude sont :

-Comparer la précision interlaboratoire du TQ entre la procédure classique (ISI fabricant) versus la PCP procédure utilisant des plasmas calibrés, en fonction de l'origine des plasmas calibrants ;

-Evaluer l'intérêt que peut représenter l'automesure et l'autocontrôle dans l'accompagnement des patients traités par AVK par rapport aux moyens déjà mis à disposition.



**MATERIELS ET
METHODES**

1-Procédure classique (ISI fabricant) et la PPC (procédure des plasmas calibrant) :

- **Principe de la PPC :**

La PPC (procédure utilisant des plasmas calibrés) est basée sur l'hypothèse d'une relation linéaire entre le logarithme décimal du TQ en secondes et le logarithme décimal de l'INR des plasmas correspondants [6].

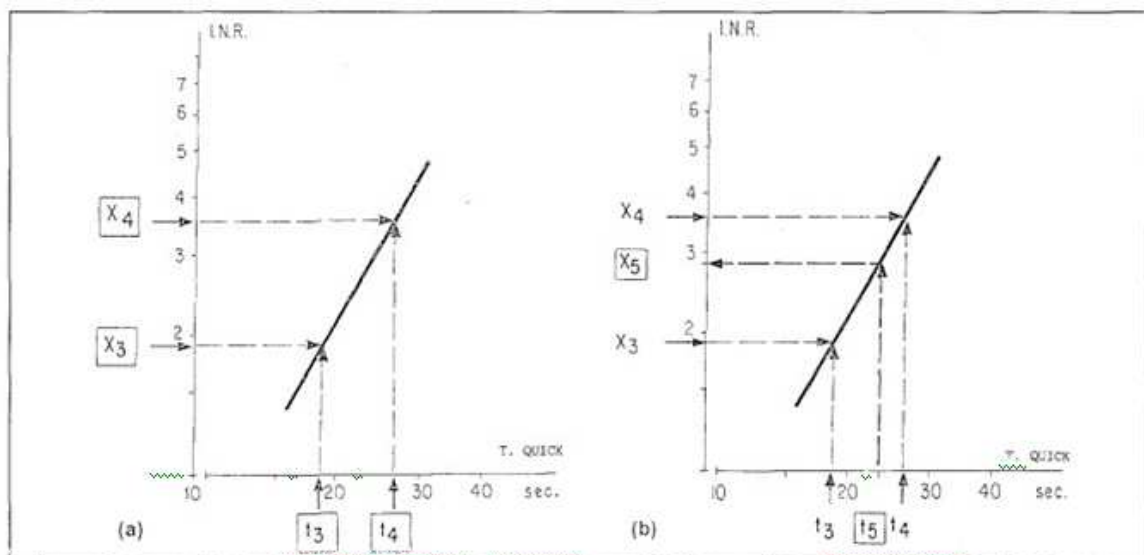


Figure 1 : principe de la PPC (procédure des plasmas calibrants) [6]

Des plasmas aliquotes lyophilisés ayant des TQ franchement différents, encadrant la zone thérapeutique (par exemple INR entre 1,5 et 4), sont préparés en tant que, plasmas calibrants. Des valeurs de calibrations en INR sont affectées à ces plasmas.

L'étape suivante, est la pratique du temps de Quick, d'une part sur ces plasmas calibrants et, d'autre part, sur les plasmas de patients, dans les mêmes conditions de travail.

L'INR peut être déterminée soit par résolution graphique soit par calcul. Pour la résolution graphique, manuelle, une droite de calibration en échelle bilogarithmique est tracée en utilisant les TQ obtenus dans le laboratoire et les valeurs INR des plasmas calibrants (figure 1). Le TQ de chaque plasma de patient est ensuite reporté sur le graphe et l'INR interprété. Une élaboration homologue par calcul peut être faite soit manuellement, au cas par cas, soit automatiquement, de manière itérative, en intégrant cet algorithme dans

l'informatique de l'automate ou du système de gestion du laboratoire ou, a posteriori à partir des résultats de TQ collectés dans une confrontation interlaboratoire. La résolution graphique comme le calcul utilisent les résultats des mesures des temps de Quick des échantillons à tester, celles des plasmas calibrants et les valeurs INR de calibration. En revanche, ces deux modes d'élaboration n'utilisent ni de valeur de témoin normal ni de valeur d'ISI.

- **Origine des Plasmas –échantillons utilisés**

Les plasmas humains citratés lyophilisés sont obtenus :

- soit par prélèvements de patients sous traitement anticoagulant oral au long cours équilibré (AK plasmas), laboratoires Immuno, Vienne, Autriche ;
- soit par déplétion artificielle de plasmas : ART plasmas préparés par, (La Technique Biologique) (Paris, France) [7]

1. Pour évaluer l'intérêt que peut représenter l'automesure :

Il s'agit d'une revue de la littérature ciblée sur les méta-analyses existantes ayant été effectuée, puis complétée par une recherche manuelle.

- **Source d'informations utilisées**

Base de données bibliographiques consultées :

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis).
- Science direct.

Autres sources :

- Haute Autorité de santé.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- CISMeF.
- Moteur de recherche internet : Google.

- **Stratégie de recherche**

La stratégie de recherche a été faite en utilisant des termes issus d'un thesaurus, des synonymes MeSH disponibles ou encore de mots libres. Ils ont été combinés entre eux à l'aide des termes « et » « ou », ainsi qu'aux termes décrivant le type d'étude analysée.

- **Critères de sélection des études**

L'évaluation de la littérature a été faite selon l'analyse de l'intérêt de l'automesure et de l'autocontrôle vis-à-vis du suivi thérapeutique classique associé ou non à une éducation thérapeutique poussée.

- **Type d'étude** : recherche systématique des méta-analyses ainsi qu'une recherche ciblée de revues, guidelines, d'essais cliniques randomisés et d'études de cohortes.

- **Langue** : Les études retenues étaient écrites en Anglais ou Français.

- **Population étudiée** : adultes et enfants.

- **Méthode de référence** : Suivi d'un patient avec détermination de l'INR en laboratoire d'analyses.

- **Nouvelle méthode étudiée** : Mesure de l'INR déterminée par un appareil d'automesure par prélèvement d'une goutte de sang au doigt. Le patient adapte lui-même son traitement après l'analyse de l'INR (autocontrôle ou self-management) ou le traitement est adapté par le médecin ou une autre personne (automesure ou selftesting/self-monitoring).

- **Paramètre variable étudié quelque soit la méthode** : Impact de l'éducation thérapeutique.

- **Paramètres d'intérêt** : Analyse de l'impact d'une éducation thérapeutique pour chaque méthode. Analyse du temps passé dans l'INR cible, des événements iatrogènes hémorragique et thromboembolique, de la mortalité, de l'adhésion, de la qualité de vie perçue, du coût.

Les études analysées ont été présentées sous forme de tableaux indiquant :

- L'auteur et la date
- Les objectifs
- La méthodologie utilisée
- Les forces
- Les faiblesses
- Commentaires

Les études retenues ont été réparties en trois catégories :

- Méta-analyses
- Etudes randomisées
- Etudes de cohortes et guidelines



RESULTATS



1. Comparaison entre la procédure classique et la PCP selon l'étude :

Selon Alain-François Goguel et Liliane-Lucie houbouyan Dans les confrontations (86 H/I, 92 D/G), les participants ont été divisés en deux groupes, chacun bénéficiant de l'un des systèmes de calibration : un groupe a reçu deux plasmas calibrants AK-Cal ; l'autre groupe a reçu deux plasmas calibrants ART-Cal.

- **Les confrontations :**

Tableau I : confrontation interlaboratoire étalonorme 86 H/I, mesure du TQ .plasma à tester et plasma calibrant AVK. Résultats en INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC.

Thromboplastines	n	Procédure conventionnelle		Procédure des plasmas calibrants	
		INR	CV%	INR	CV%
Akzo	23	2,38	26,2	2,57	6,9
Behring	12	2,35	4,9	2,50	6,2
bioMérieux	602	3,15	17,7	2,84	14,0
Diagnostica Stago	588	3,11	15,5	2,80	10,5
Technique Biologique	39	2,93	24,0	2,85	10,8
<i>Ensemble</i>	<i>1320</i>	<i>3,03</i>	<i>18,5</i>	<i>2,80</i>	<i>12,5</i>

Tableau II : confrontation interlaboratoire étalonorme 86 H/I, mesure du TQ .plasma à tester AVK et plasma calibrant artificiellement déplétés. Résultats en INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC.

Thromboplastines	n	Procédure conventionnelle		Procédure des plasmas calibrants	
		INR	CV%	INR	CV%
Akzo	14	2,34	16,6	2,20	6,3
Behring	12	2,40	4,8	2,33	6,4
bioMérieux	355	3,10	18,3	2,78	16,7
Diagnostica Stago	409	2,87	19,9	2,70	13,1
Technique Biologique	25	2,80	14,6	2,86	13,2
Ensemble	850	2,95	20,0	2,71	15,2

Dans les confrontations précitées, tous les participants ont reçu le même plasma à tester de type AVK, en ayant pour consigne d'exprimer son activité en temps de Quick en secondes et en INR élaboré selon leur procédure classique, c'est-à-dire en utilisant ISI du fabricant (procédure conventionnelle). De plus, les biologistes participants ont été invités à déterminer graphiquement un INR corrigé par PPC, après avoir tracé la droite de calibration en utilisant les INR attribués aux plasmas calibrants. Une résolution par calcul a posteriori, à partir des TQ mesurés, a également été réalisée au Centre de référence. Les analyses statistiques (moyenne, écart-type, coefficient de variation CV) ont été effectuées par le Centre de référence (étalonorme). Pour tous les groupes de résultats, les valeurs extérieures à trois écarts types autour de la moyenne ont été éliminées comme suspectes d'erreurs de transcription.

Les tableaux I et II présentent les résultats de la confrontation 86 H/I. A cette époque, la dispersion des résultats du TQ était plus importante qu'en 1992 : CV 18,5 % ou 20 % selon les groupes, ceci correspondant à un moindre degré d'automatisation, à une plus grande dispersion des réactifs, une moindre connaissance de l'ISI et de l'INR. La procédure plasmas calibrants entraîne une correction partielle de la dispersion, franche dans le système homogène plasmas à tester AVK, plasmas calibrants AVK : CV passant de 18,5 à 12,5 %, et limitée dans le système hétérogène plasma à tester AVK, plasmas calibrants ART : CV passant de 20 à 15,2%.

**Tableau III : confrontation étalonorme 92 D/G, mesure du TQ plasma à tester et plasma calibrant AVK.
Résultats en INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC**

		Procédure conventionnelle		Procédure des plasmas calibrants			
				graphiquement		par calcul	
Thromboplastines	n	INR	CV%	INR	CV%	INR	CV%
Behring	5	3,14	3,5	3,34	9,3	3,54	3,1
bioMérieux	284	3,47	14,4	3,41	10,3	3,41	8,2
Diagnostica Stago	357	3,43	13,7	3,38	10,9	3,38	5,9
IL	30	3,27	11,9	3,37	5,6	3,39	4,1
Ensemble	758	3,41	12,3	3,38	8,8	3,38	6,2

Tableau IV : confrontation étalonorme 92 D/G, mesure du TQ plasma à tester AVK et plasma calibrant artificiellement déplétés. Résultats en INR élaborés de manière conventionnelle ou par la PPC.

	n	Procédure conventionnelle		Procédure des plasmas calibrants			
		INR	CV%	Résultats corrigés graphiquement		par calcul	
Thromboplastines		INR	CV%	INR	CV%	INR	CV%
Behring	48	3,24	9,2	3,44	11,3	3,47	10,4
bioMérieux	952	3,44	12,5	3,37	13,0	3,40	12,6
Diagnostica Stago	1181	3,36	11,6	3,31	11,5	3,30	10,8
IL	98	3,42	9,1	3,76	11,4	3,85	9,9
<i>Ensemble</i>	<i>2542</i>	<i>3,38</i>	<i>12,4</i>	<i>3,37</i>	<i>12,7</i>	<i>3,39</i>	<i>12,1</i>

On trouvera dans le tableau III les principaux résultats de la confrontation 1992 D/G avec, à gauche, les valeurs moyennes INR et dispersions selon les thromboplastines et, pour l'ensemble, tous résultats inclus, avec la procédure TQ traditionnelle, à droite les résultats de la procédure plasmas calibrants.

Au niveau de l'ensemble des résultats en INR, obtenus par la procédure conventionnelle, la dispersion est de CV 12 %. La PPC utilisant les plasmas d'origine AVK et la résolution graphique permettent d'obtenir une réduction de la dispersion : CV 9 %. Une réduction supplémentaire de la dispersion a été obtenue quand la résolution graphique est remplacée par un calcul a posteriori, éliminant les fautes de transformation : CV 6,2 %. La PPC a aussi permis de réduire de façon nette la dispersion dans chaque groupe défini par l'emploi de la même thromboplastine et d'uniformiser les valeurs INR moyens de chacun de ces groupes.

Les résultats présentes dans le tableau IV sont ceux obtenus avec l'emploi de plasmas calibrants artificiellement déplétés (ART-Cal plasmas) en 92 D/G. Il n'y a alors pas d'amélioration dans le groupement des INR ni dans le groupe résolution graphique, ni dans les résultats obtenus par calcul a posteriori.

La figure 2 montre que la procédure PPC peut réduire de façon substantielle la dispersion d'INR obtenus avec des appareils et des réactifs différents et entrainer un certain regroupement des valeurs moyennes.

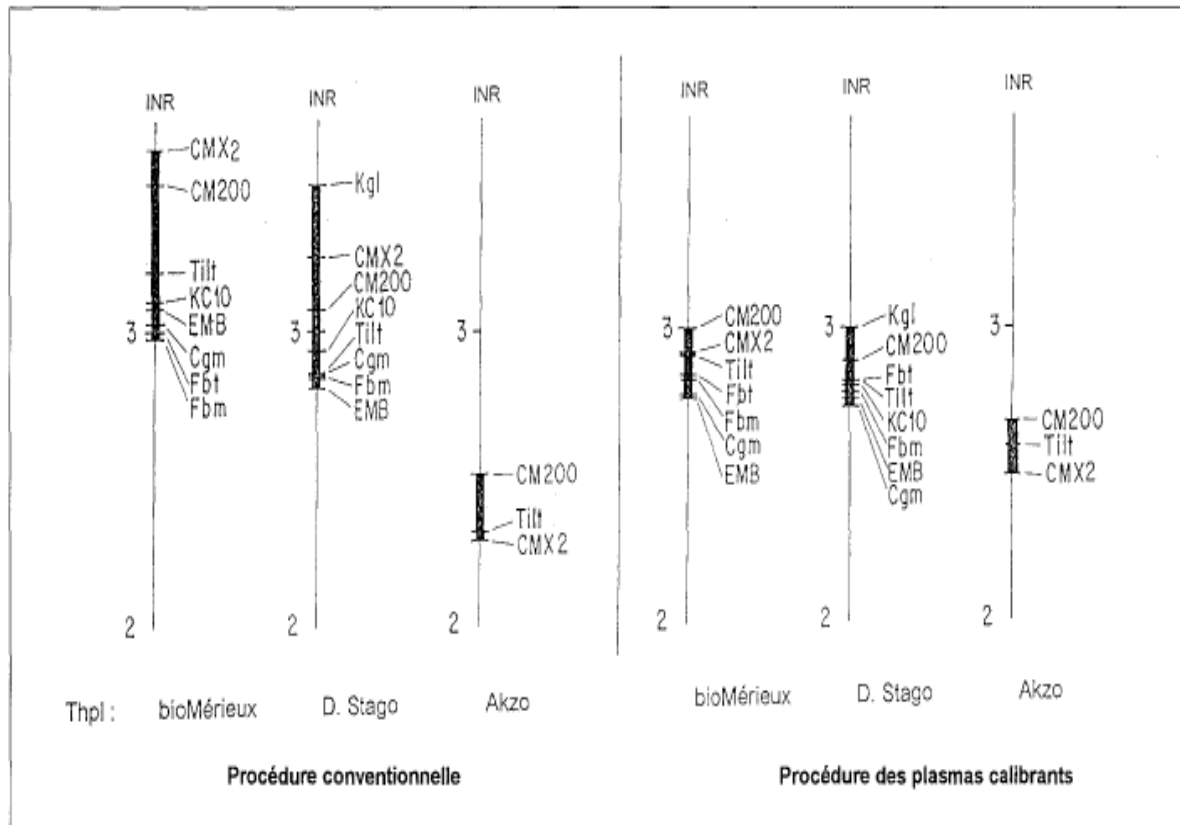


Figure 2 : Comparaison de la procédure conventionnelle classique et de la procédure utilisant les plasmas calibrants (PPC) dans un système homogénéisé de plasmas calibrants de type antivitamine K (AVK) et de plasmas à tester AVK. Exemple de résultats selon les techniques pour trois thromboplastines.

Abréviations : CM : Coag A Mate Akzo ; Cgm : coagulomètre ; Fbm : fibromètre ; EMB : bain électromagnétique ; Fbt : FibrintimerBehring, KC 10 Amelung ; Kgl : Koagulab Ortho ; Tilt : méthode manuelle.

2. Evaluation de l'intérêt que peut représenter l'automesure

- Méta-analyses et revues

Auteur / Date	Objectifs	Méthodes	Forces	Faiblesses	Commentaires
Bloomfield HE, Krause A, Greer N [8] 2011	Impact de l'automesure associée ou non à l'autocontrôle sur des patients traités par anticoagulants à long terme	Méta-analyse avec collecte d'étude Cochrane, MEDLINE en anglais de 1966 à octobre 2010	Très grand nombre d'études analysées Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques, Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'automesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'automesure avec ou sans autocontrôle.
Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P[9] 2010	Evaluation de l'automesure et l'autocontrôle par rapport contrôle classique	Méta-analyse avec collecte d'étude, Cochrane MEDLINE, EMBASE, CINAHL, contact fabricant 18 études randomisées 4723 patients	Ne prend pas en compte les analyses de faible qualité Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'automesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'automesure avec ou sans autocontrôle.

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Ward AM, Heneghan C, Perera R[10] 2010	Analyse de publications concernant l'auto contrôle dans 4 pathologies ciblées : Hypertension, prise d'anticoagulants, diabète type 2, crise cardiaque	Revues de la littérature avec collecte d'études MEDLINE et Cochrane 52 études randomisées 10388 patients	Très grands nombre d'études analysées	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	Mise en évidence de 4 points important dans la gestion du risque chez un patient présentant un trouble cardiovasculaire et réalisant un auto contrôle : L'Education thérapeutique, la capacité d'automesure, la capacité d'ajustement et d'observance et le contact avec les professionnels de santé
M Connock, C Stevens, D Fitzmaurice[11] 2007	Analyse de l'efficacité et du coût de l'automesure et l'autocontrôle comparé au suivi classique	Méta-analyse avec collecte d'études MEDLINE EMBASE CINAHL Cochrane De 1966 à 2005	Grand nombre d'études analysées (78)	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'automesure avec ou sans autocontrôle.

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE[12] 2007	Evaluation de l'autocontrôle par rapport au suivi classique	Méta-analyse sur 10 études randomisées	Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'automesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible, le coût effectif	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'automesure avec ou sans autocontrôle.
Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM[13] 2006	Evaluation de l'automesure et l'autocontrôle par rapport contrôle classique	Méta-analyse avec collecte d'études, Cochrane MEDLINE, EMBASE, CINAHL, contact fabricant 14 études randomisées analysées	Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'automesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible	Pas de réel tri qualitatif parmi les études sélectionnées. Pas de comparaison entre l'autocontrôle et l'autocontrôle	Méta-analyse réalisée par une partie de l'équipe qui a réalisé aussi celle de 2010, mais avec moins de critères sélectifs dans le choix des études et beaucoup moins d'études analysées

• **Etudes randomisées**

Auteur / Date	Objectifs	Méthodes	Forces	Faiblesses	Commentaires
Matchar DB, Jacobson A, Dolor R [14] 2010 Auteur /	Etude THINRS (the Home INR study) Comparer l'utilisation d'un appareil d'auto mesure en autocontrôle après une formation poussée par rapport à un contrôle classique	Etude randomisée 2922 patients traités pour fibrillation auriculaire ou valve cardiaque Suivi sur 2 à 5 ans	Grand nombre de patients suivis sur une longue période Enormément de paramètres évalués avec entre autre, la survenue d'effets indésirables, la qualité de vie, le coût, déterminer pour quel type de patients l'autocontrôle serait indiquée	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	Enormément d'informations récoltées et analysées sur plusieurs années Analyse complète des divers paramètres : Effets indésirables, observance, coût, qualité de vie, détermination du patient cible de ce type de prise en charge
Laurence CO, Moss JR, Briggs NE[15] 2010	Evaluation du coût de l'utilisation de l'auto mesure dans différentes pathologies	Etude randomisée sur 18 mois 4968 patients avec une surveillance de l'INR, l'HbA1c, l'albumine urinaire ou encore le taux de lipide	Evaluation complète du coût : Formation, consultation, coût du matériel d'auto mesure, coût des trajets, durées des trajets	Impact potentiel de l'éducation thérapeutique dans la diminution des coûts pour le groupe auto mesure mais pas de réelle analyse à ce niveau la Durée courte qui ne permet pas réellement de voir la rentabilité de l'investissement dans l'auto mesure	Pour les 4 pas de réelles différences significatives de coût entre l'auto mesure et le contrôle classique en laboratoire

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Ryan F, O'Shea S, Byrne S[16] 2010	Evaluation de l'impact d'une formation poussée et l'utilisation de l'autocontrôle chez des patients retournant au contrôle classique	Etude randomisée Les patients en Autocontrôle pendant 6 mois retournent à un contrôle classique et on observe les différences avec le groupe témoin en mesurant le temps passé dans l'INR cible	Très bon angle de comparaison rarement étudié qui compare le comportement des gens retournant aux contrôles classiques après avoir été en autocontrôle		Bonne vision de l'impact d'une éducation thérapeutique poussée en regardant notamment l'observance et pas uniquement le temps passé dans l'INR cible et cela pour une même population
Bauman ME, Black K, Bauman ML [17] 2010	Etude pilote comparative sur la prise en charge par autocontrôle ou automesure d'enfants traités par warfarine	Etude randomisée sur 1 an Tous les patients réalisaient une automesure pendant 3 mois et ensuite deux groupes ont été formés par randomisation, un en automesure l'autre en autocontrôle	Comparaison du temps passé dans l'INR cible, de la qualité de vie	Niveau de compréhension et de connaissance requis pour être dans le groupe autocontrôle élevé Exclusion des patients ayant une faible observance Peu de patients dans l'étude (28)	Exclusion des patients non observants Demande d'un patient de 16 ans de ne plus être en autocontrôle car cela lui provoquait du stress Automesure et encore plus l'autocontrôle restreinte à certains types de patients

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Dauphin C, Legault B, Jaffeux P[18] 2008	Etude de la stabilité de l'INR et l'apparition d'effets indésirables chez des patients possédant une prothèse valvulaire et utilisant l'appareil d'automesure	Etude randomisée sur 13 mois	Peu de critères d'exclusion dans la population de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> - contre indication aux anticoagulants oraux - grossesse en cours - incapacité à réaliser une automesure Education thérapeutique fournie dans les deux groupes		Les deux groupes ont reçu une formation sur l'éducation thérapeutique concernant les AVK ce qui permet un point de comparaison supplémentaire
Pernod G, Labarère J, Yver J [19] 2008	Impact de l'éducation thérapeutique sur la survenue d'effets indésirables	Etude randomisée sur 1 an 302 patients	Peu de critère d'exclusion : Patient contre-indiqué aux AVK Ne parlant pas français Problème psychologiques ne permettant pas une formation		Impact très important d'une éducation thérapeutique poussée par rapport à une information classique donnée en début de traitement

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Lalonde L, Martineau J, Blais N [20] 2008	Evaluer si la prise en charge par un service spécialisé au long cours d'un patient traité par anticoagulant est efficace	Etude randomisée sur 9 mois Tous les patients étaient suivis pendant 3 mois dans le service spécialisé avant la randomisation Analyse des INR, du coût, de la qualité de vie	Analyse de l'impact d'un suivi par un service spécialisé et de l'éducation thérapeutique fournie	Durée de l'étude courte	Il serait intéressant d'observer les différences entre les deux groupes sur une plus longue période. On observe tout de même clairement l'impact des 3 mois de suivis en service spécialisé pour tous les patients
Gialamas A, Yelland LN, Ryan P [21] 2009	Evaluer l'impact de l'automesure sur l'observance de patients traités pour diabète de types 1 ou 2, hyperlipidémie, prise d'anticoagulants	Etude randomisée sur 18 mois 4968 patients recrutés, 4381 dans l'analyse Utilisation du MARS-5 pour évaluer l'adhérence	Echantillon de patients important Evaluation de l'automesure dans plusieurs pathologies Evaluation dans la « vie de tous les jours »	Surestimation fortement possible de l'observance car le rapport de l'observance est fait par les patients eux-mêmes	L'observance est aussi bonne voire plus dans le groupe utilisant l'automesure sans être énormément supérieure non plus (2.3%)

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Khan TI, Kamali F, Kesteven P [22] 2004	Etudes sur l'impact de l'éducation thérapeutique et l'automesure sur les valeurs de l'INR dans une population âgée de 65 ans ou plus sous anticoagulants pour fibrillation auriculaire	Etude randomisée 12 mois 40 témoins 41 avec éducation thérapeutique 44 avec éducation thérapeutique + automesure	Population âgée qui représente la cible principale des traitements par anticoagulants	Beaucoup de critères d'exclusion que ce soit pour problème de vue, de compréhension, d'observance, prise de traitement pouvant provoquer une interaction médicamenteuse	Amélioration significative dans les deux groupes par rapport au groupe témoins mais pas entre eux La mesure de la qualité de vie reste inchangée par contre
Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink Engbers WG [23] 2004	Comparaison sur la qualité de vie et les valeurs d'INR de l'automesure Vs l'autocontrôle Vs une éducation thérapeutique poussée	Etude randomisée de 26 semaines 118 patients 3 groupes : - Automesure - Autocontrôle Education thérapeutique poussée		Durée de l'étude courte	La comparaison entre ces 3 moyens de gestion du traitement et très intéressante Analyser le côté valeurs biologiques et le coté ressenti / qualité de vie

• **Etudes de cohortes et Guidelines**

Auteur / Date	Objectifs	Méthodes	Forces	Faiblesses	Commentaires
Gardiner C, Longair I, Pescott MA [24] 2009	Evaluer si l'automesure hors essais clinique fonctionne réellement	Etude de cohorte Mesure du temps passé dans l'INR cible et comparaison entre les personnes suivant un contrôle classique et celles utilisant un appareil d'automesure	Données récoltées sur 20 mois	Nombreuses personnes exclues pour cette étude 318 patients éligibles au départ 119 exclus dès le départ pour diverses raisons telles que l'utilisation de drogues ou alcool, problèmes de langage, problème d'observance 68 seulement à la fin dans le groupe automesure	Le nombre d'exclus pour cette étude montre bien deux problématique : - Tous les profils de patients réellement traités ne sont pas toujours représentés dans les études L'utilisation d'un appareil d'automesure demande un certain niveau de compétence
Ansell J, Jacobson A, Levy J[25] 2005	Guidelines pour la mise en place de l'automesure et l'autocontrôle chez un patient traité par anticoagulants	Méta-analyse importante avec comparaison du traitement habituel avec les patients sous automesure avec ou sans autocontrôle et les cliniques des anticoagulant	Comparaison très complète Prise en compte importante de l'éducation thérapeutique Prise en compte de la qualité de vie et du coût		Publication complète avec toutes les méthodes de prise en charge analysées ainsi que des facteurs peu souvent analysés comme le coût, la qualité de vie et l'éducation thérapeutique



DISCUSSION



1. Généralités sur les anticoagulants oraux antivitamine k AVK :

- **Historique :**

Découverte de la vitamine K

C'est au biochimiste danois Karl Henrick Dam (1895-1976) que l'on doit la découverte de la vitamine K. Alors qu'il menait des recherches sur le rôle physiologique du cholestérol dans l'alimentation chez de jeunes poulets, il remarqua qu'après plusieurs semaines d'une alimentation pauvre en cholestérol, ils présentaient des hémorragies.

K.H. Dam émit alors l'hypothèse de l'existence d'un agent dans l'alimentation, lié aux stérols et indispensable à la coagulation. Il choisit de nommer cet agent : «vitamine de la coagulation» ou «vitamine K», le «K» étant la première lettre du mot danois «koagulation».

C'est en 1936 que K.H. Dam extrait la vitamine K de la luzerne.

En 1939, Edward Adelbert Doisy (1893-1986), un biochimiste américain, parvint à réaliser la synthèse chimique de la vitamine K.

Le prix Nobel de physiologie ou médecine fut attribué conjointement en 1943 à K.H. Dam et à E.A. Doisy pour respectivement la découverte de la vitamine K et l'étude de sa structure chimique.

Découverte des anti-vitamines K

Dans les années 1900, les fermiers américains nourrissaient le bétail avec du trèfle doux qu'ils importaient d'Europe. Une vingtaine d'années plus tard, les animaux ont commencé à présenter des hémorragies spontanées et mortelles. On doit la première description de cette maladie en 1922 à F.W. Schofield, vétérinaire américain, il fit également le lien avec le trèfle doux avarié (dû au délai d'importation) et cette maladie : *maladie du trèfle doux*.

Un agronome américain, K.P. Link travaillait en 1932 sur l'élaboration d'une espèce de trèfle doux dépourvu de coumarine. On trouve la coumarine dans le trèfle doux frais, elle lui donne un goût amer, non apprécié par le bétail.

En 1937, Quick et al. découvrirent que le Temps de Prothrombine (TP) décrit deux ans auparavant, est allongé dans la maladie hémorragique du poulet et dans la maladie du trèfle doux. K.P. Link isole en 1939 la structure de l'agent hémorragique : le 3,3'-diméthylène, 4-hydroxycoumarine, qu'il parvient à synthétiser en 1940 et qu'il nomme le dicoumarol. Le

dicoumarol est la seule forme de coumarine produisant un effet hémorragique. Le trèfle frais est inoffensif, ce qui n'est pas le cas du trèfle avarié. Lorsque le trèfle se dégrade, la

coumarine est oxydée en 4-hydroxycoumarine, puis couplée au formaldéhyde et à un autre type de coumarine, pour au final produire le dicoumarol. L'explication de la maladie du trèfle était donc trouvée. K.P. Link montra également qu'un traitement par vitamine K inhibe l'action du dicoumarol : il en conclut donc que le dicoumarol est une AVK.

Après quelques études et un essai randomisé dans le traitement des thromboses veineuses des membres inférieurs, le traitement est commercialisé dans les années 1950 et se répand mondialement [26].

- **Mode d'action et indications :**

Les AVK étaient, à ce jour, les seuls anticoagulants administrables par voie orale en traitement de longue durée. Ils agissent en inhibant certains facteurs ou certaines étapes de la cascade de la coagulation sanguine, limitant ainsi la formation de la fibrine insoluble.

Mode d'action

La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (20%) ou synthétisée par la flore intestinale (80%), vitamine dont l'absorption est étroitement liée à la fonction biliaire. Les AVK sont administrés par voie orale et ont pour action de bloquer la vitamine K époxycarboxylase réductase (VKORC1) et d'empêcher la régénération de la forme réduite de la vitamine K, forme qui intervient dans la synthèse de certains facteurs de la coagulation (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B, les protéines C et S, facteur II, VII, IX, X) en protéines actives (figure3). Les AVK ont ainsi une action indirecte sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants et inhibent la coagulation. (Figure 4)

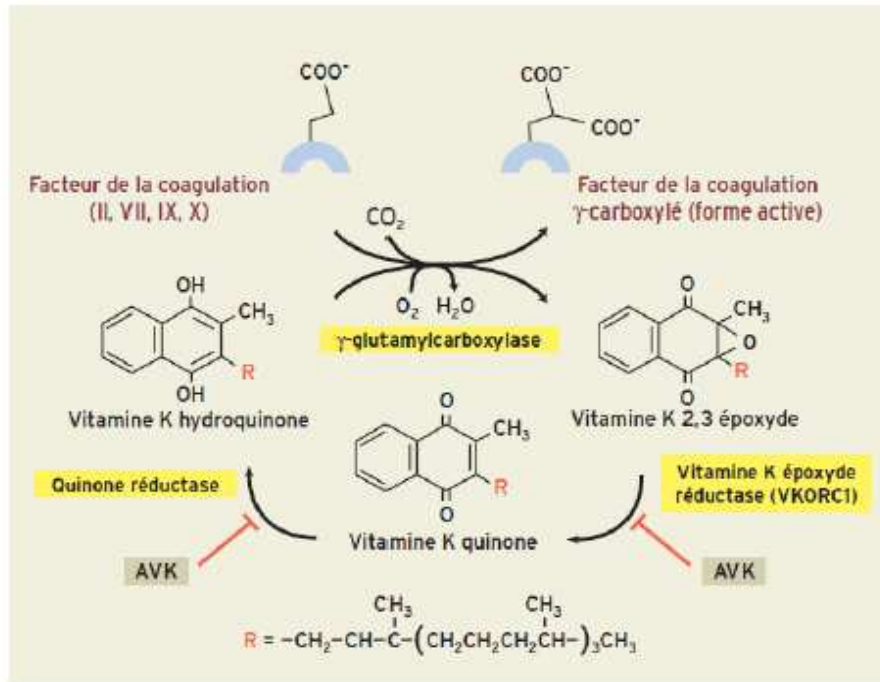


Figure 3 : Cycle de la vitamine K rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK [27].

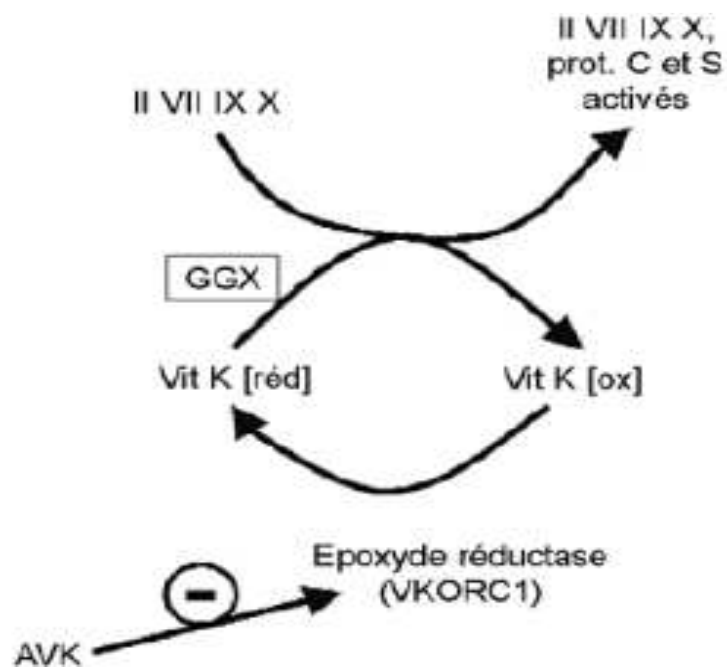


Figure 4 : mode d'action des AVK.[27].

Indications

Les indications des AVK sont nombreuses[28] :

- prévention et traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire,
- prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (Troubles du rythme, valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires),
- prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués

Tableau V : indications des AVK[57].

Indication	INR cible	Durée
ACFA en fonction du score CHADS2	2-3	A vie ou tant que dure l'ACFA
Sténose mitrale associée à: - Une dilatation de l'oreillette gauche - Un thrombus intra-auriculaire gauche - Un contraste spontané intra-auriculaire gauche	3-4,5	A vie
Prothèse valvulaire mécanique en position mitrale	3-4,5	A vie
Prothèse valvulaire mécanique en position aortique	2-3	A vie
Prothèse valvulaire mécanique en position aortique associée à un des facteurs suivants : - Prothèse de 1ère génération - Dysfonction VG - Antécédent thrombo-embolique - ACFA	3-4,5	A vie
Prothèse valvulaire mécanique en position tricuspide	2-3	A vie
Prothèse valvulaire biologique	2-3	3 mois
Traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique en relais de l'héparine	2-3	3-6 mois
Prévention de la MVTE en chirurgie de la hanche	2-3	Fonction du risque thrombo-embolique

- **Propriétés pharmacologiques :**

La voie d'administration des AVK est orale. Plus de 97% des AVK absorbés circulent dans le plasma, liés à l'albumine. Seule la forme libre est active, elle gagne alors les cellules hépatiques où elle va inhiber les enzymes responsables de la transformation de la vitamine K oxydée en vitamine K réduite. Lorsque le taux plasmatique d'albumine est bas, la quantité d'AVK nécessaire pour atteindre l'équilibre est moindre. Les AVK présentent de nombreuses

interactions médicamenteuses du fait de cette liaison à l'albumine. L'élimination des AVK est hépatique puis leur excrétion est hépatique et rénale.

Plusieurs catégories d'AVK existent. Elles diffèrent par leur nature chimique. Leur délai et leur durée d'action dépendent de leur rapidité d'absorption, de leur degré de liaison à l'albumine plasmatique, de leur affinité pour le récepteur hépatique et de la rapidité de leur catabolisme. Comme le montre le tableau ci-dessous, il existe des AVK à demi-vie courte et d'autre à demi-vie longue, mais la latence d'action est surtout liée à la demi-vie des facteurs de coagulation, un AVK à demi-vie courte ne sera pas beaucoup plus rapidement efficace qu'un AVK à demi-vie longue.

Le délai d'action des AVK dépend également de la demi-vie propre des facteurs vitamine-K

dépendants. Les facteurs VII et la protéine C, dont les demi-vies sont les plus courtes (6heures), sont les premiers à voir leur activité diminuer, le facteur II dont la demi-vie est de 72 heures est le dernier facteur dont le taux diminue. Après administration ou modification de la posologie, on estime qu'une situation stable est atteinte après quatre à cinq demi-vies, soit 2 à 4 jours. Concernant le facteur II, le nouvel équilibre est atteint après plus d'une semaine. Tout ceci explique que les propriétés anticoagulantes peuvent persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement [Vidal© 2010] et[29].

Tableau VI : principales caractéristiques des AVK disponibles en France. D'après Simonnet et al. [29]

Médicaments	Demi-vie (heures)	Posologie moyenne (en mg/jour)	Dose (en mg) par comprimé	Durée d'action après arrêt de l'AVK (jours)
Demi-vie courte :				
Acénocoumarol (Sintrom®)	8-9	2-10	4	2-3
Demi-vie longue :				
Fluindione (Préviscan®)	30	5-40	20	2-4
Warfarine (Coumadine®)	35-45	2-15	5 ou 2	4

Pourquoi choisir entre un AVK à demi-vie courte et un AVK à demi-vie longue ?

Comme nous l'avons dit ci-dessus, la latence d'action est surtout liée à la demi-vie des facteurs de coagulation. Nous ne pouvons donc pas affirmer qu'un AVK à demi-vie courte sera plus rapidement efficace qu'un AVK à demi-vie longue. La posologie d'équilibre est peut-être plus rapidement trouvée avec un AVK à demi-vie courte, mais l'équilibre est moins stable d'où l'intérêt du chevauchement de l'héparinothérapie. Dans la pratique courante, pour des raisons de simplification du traitement et d'amélioration de la stabilité, les AVK à demi-vie longue, type Coumadine® sont souvent conseillés. La Coumadine® est l'AVK de référence du fait de son efficacité démontrée et des nombreuses études cliniques dont elle a fait l'objet [30,31].

- **Effets indésirables et secondaires du traitement par AVK :**

Manifestations hémorragiques

Les manifestations hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves générées par les AVK. Elles sont responsables de plus de 17 000 hospitalisations et 4000 décès chaque année [32].

L'hémorragie cérébrale est la plus grave et à l'origine du plus grand nombre de décès. Le risque d'hémorragie intracrânienne est multiplié par 10 sous AVK en dehors d'un épisode de surdosage [33].

Les principaux facteurs qui induisent un risque de saignement chez les patients traités par AVK sont, l'intensité de l'anticoagulation [34,35], les fluctuations de l'INR [36], les caractéristiques des patients (âge [37], comorbidités [38, 39, 40,41], polymorphisme génétique [42].

Le risque hémorragique est également augmenté en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec l'hémostase et la durée du traitement [43,44].

Ce risque est maximal en phase d'initiation du traitement, lors des 3 premiers mois et plus particulièrement pendant le premier mois [34,46].

Manifestations immuno-allergiques :

Les manifestations immuno-allergiques ne dépendent pas de la dose et sont beaucoup plus rares que les complications hémorragiques. Chez certains sujets, l'indanédione induit une hypersensibilité humorale ou cellulaire [Vidal 2011].

Le tableau peut se présenter sous la forme de différents symptômes tels que :

- Oedème de Quincke, oedème, prurit, urticaire
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire
- Insuffisance rénale
- Modification du bilan hépatique
- Dyspnée
- Vascularite cutanée, stomatite
- Lésion dermatologique : eczéma, éruption maculo-papuleuse, désquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse
- Hyperthermie

- Hyperéosinophilie

Autres effets :

Les autres effets indésirables recensés sont une diarrhée pouvant s'accompagner de stéatorrhée, de très rares arthralgies et d'exceptionnels cas de nécrose cutanée localisée parfois en rapport avec un déficit congénital en protéine C [47] ou S [48].

- **Interactions médicamenteuses :**

Les interactions médicamenteuses des AVK sont nombreuses, principalement décrites dans la littérature sous forme de cas cliniques. Dans une revue systématique parue en 2005, *Holbrook et al.* [49] ont retenu une cinquantaine de molécules susceptibles d'interagir avec la warfarine pour lesquels les niveaux de preuve étaient satisfaisants.

Les mécanismes incriminés sont variés :

- Réduction du métabolisme hépatique : allopurinol, azathioprine, kétoconazole,
- micronazole, métronidazole (potentialisation)
- Augmentation de la fraction libre du médicament : phénylbutazone, indométacine,
- salicylés, AINS, fibrates, sulfamides hypoglycémiantes (potentialisation)
- Augmentation du métabolisme hépatique des AVK par effet inducteur enzymatique
- sur le cytochrome P450 : barbituriques, antiépileptiques tels que la carbamazépine ou la phénytoïne, rifampicine, griséofulvine, névirapine, efavirenz (réduction d'effet)
- Diminution de l'absorption digestive des AVK : cholestyramine, sucralfate (réduction d'effet).

L'association des AVK aux antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel) majore fortement le risque hémorragique via l'inhibition de la fonction plaquettaire.

D'autres médicaments ont une influence démontrée sur l'intensité de l'anticoagulation sans que le mécanisme soit parfaitement élucidé : c'est le cas du paracétamol [50] (potentialisation) ou de certaines statines. En ce qui concerne les antibiotiques (potentialisation), il est difficile de faire la part des choses entre la pathologie causale infectieuse et son traitement. Cependant, certaines molécules sont plus souvent incriminées que d'autres : les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

Tableau VII : Quelques interactions médicamenteuse avec les AVK[57].

Médicaments potentialisants (risque hémorragique)	Médicaments inhibiteurs (inefficacité thérapeutique)
<ul style="list-style-type: none"> - Amiodarone - Propranolol - Simvastatine - Fibrates - Allopurinol - Hormones thyroïdiennes - Ceftriaxone - Macrolides sauf la spiramycine - Fluoroquinolones 	<ul style="list-style-type: none"> - Rifampicine - Phénobarbital - Vitamine K

- **Iatrogénie :**

Les AVK se situent au premier rang des accidents médicamenteux en France, principalement en raison de leurs complications hémorragiques. En 1998, d’après une enquête réalisée par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance [51], les accidents hémorragiques liés aux AVK étaient à l’origine du plus fort taux d’hospitalisation pour effet iatrogène : 13% soit environ 17 300 entrées par an dont 4 000 décès. En 2000, 8% des patients hospitalisés pour une hémorragie cérébro-méningée ou médullaire étaient traités par AVK [52]. En 2007, l’étude EMIR [53] indique que le taux est resté quasiment identique malgré les campagnes d’information menées par l’AFSSAPS : les AVK étaient responsables de 12,3% des hospitalisations pour effet iatrogène. En 2011, 5 000 à 6 000 décès leur ont été imputés [54].

- **Etat des lieux de la prescription des AVK en France et au Maroc :**

En France, trois spécialités pharmacologiques sont commercialisées (tableau VIII), qui possèdent un schéma commun d'autorisation de mise sur le marché [55].

Tableau VIII : Médicaments AVK disponibles en France[55].

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Demi-vie
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4mg	8 heures
		Minisintrom® 1mg	
	Warfarine	Coumadine® 5mg	35 à 45 heures
		Coumadine® 2mg	
Indanedione	Fluindione	Previscan® 20mg	31 heures

En 2011, en France 1.8 % de la population était sous AVK soit 1.1 million de personnes.

D'après les bases de données de consommation des médicaments disponibles [56], la consommation annuelle des AVK n'a cessé d'augmenter depuis 10 ans, le nombre total de boîtes et de doses administrées ayant doublé entre 1996 et 2007 (figure 5).

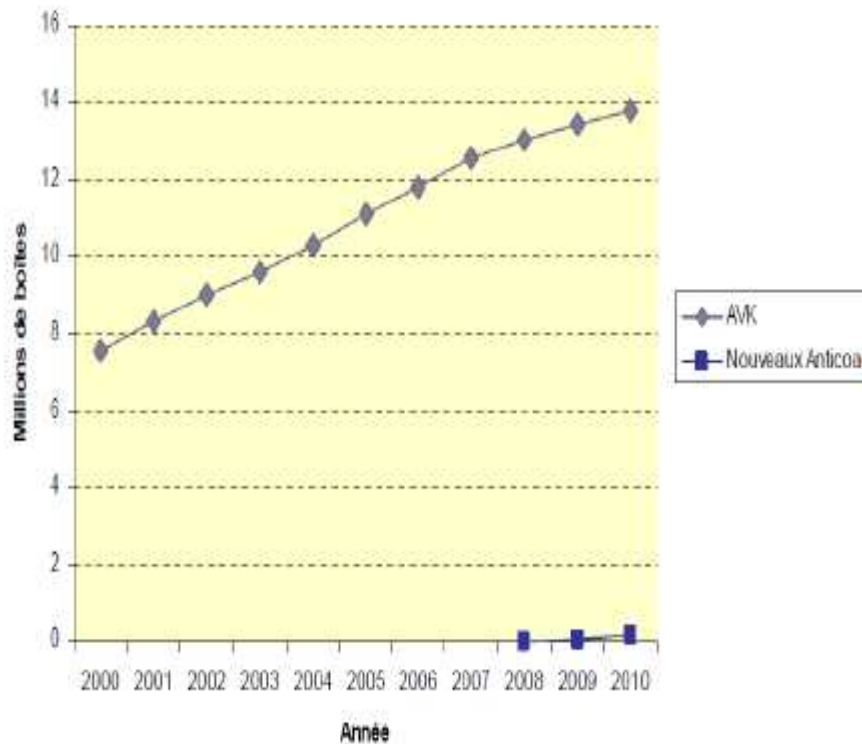


Figure 5 : évolution des ventes des anticoagulants oraux[56].

Les sujets âgés de 75 ans et plus sont les plus exposés à ce type de molécule, avec près de 12% des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK ; l'âge moyen des utilisateurs d'AVK étant de 72,5 ans dont 51,7 % d'hommes. Les mêmes sources révèlent que 7,5% des patients utilisateurs d'AVK ont eu au moins une co-prescription d'antiagrégants plaquettaires sur la période étudiée.

Au Maroc, les seuls anticoagulants disponibles par voie orale sont les antivitamines K (AVK). Ces derniers sont indiqués dans la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique mais surtout pour la prévention des accidents emboliques de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire et des prothèses valvulaires. En raison de leur index thérapeutique étroit, les AVK doivent être surveillés étroitement par l'INR qui doit être dans l'intervalle d'efficacité thérapeutique [4].

Tableau IX : Médicaments AVK disponible au Maroc[57].

Médicament	$\frac{1}{2}$ vie (h)	Durée d'action	Disponibilité au Maroc
Acénocoumarol Sintrom®	8	2-3 j	Oui
Fluindione Previscan®	31	3-4 j	Non
Warfarine Coumadine®	35-45	4 j	Non

- **Gestion de la résistance aux AVK et conseil aux patients :**

Gestion de la résistance aux AVK :

La résistance aux AVK est définie comme l'impossibilité de porter l'INR à la zone thérapeutique malgré une dose de warfarine atteignant 30 mg/j. La mauvaise compliance, les régimes trop riches en végétaux, les défauts d'absorption ou les interactions médicamenteuses sont souvent mis en cause. Il existe également de rares résistances Génétiques.

Conduite à tenir devant un INR instable

Chercher une erreur du laboratoire notamment liée au transport du prélèvement

Vérifier l'observance

Essayer la warfarine ou la fluindione à la place de l'acénocoumarol

Stabiliser les apports alimentaires en vitamine K

Conseils aux patients :

L'éducation des patients sous AVK est indispensable pour améliorer le suivi et éviter la survenue d'accidents hémorragiques. Les malades doivent par ailleurs disposer d'un carnet de surveillance où sont mentionnés :

- Le nom chimique et commercial de l'AVK.
- L'indication de la prescription de l'AVK.
- La durée du traitement envisageable.
- La zone thérapeutique cible de l'INR.

L'alimentation riche en vitamine K peut interférer avec l'efficacité des AVK et être à l'origine d'une diminution d'efficacité (tableau 7). Il est conseillé, en cas de traitement par des anticoagulants oraux, de ne pas manger plus d'une portion de certains légumes par jour (épinard, choux, navet, brocolis, avocat), ainsi que de ne pas modifier soudainement ses habitudes alimentaires, en cessant ou augmentant toute consommation.

D'autre part, une consommation aigüe d'alcool peut augmenter l'INR et doit donc être proscrite. [57]

Tableau X : teneur des aliments en vitamine K[57].

Aliments riches en vit K pouvant diminuer l'INR	Aliments de richesse modérée pouvant diminuer l'INR s'ils sont consommés de façon excessive (1-10 µg/100g)
<p>Teneur très riche en vit K (100-1000 µg/100g)</p>	
<p>Huile de colza, huile de soja. Brocolis, choux vert, choux de Bruxelles, choucroute, laitue, cresson, persil, épinard, fenouil.</p>	<p>Huile de maïs, huile de palme, huile de tournesol, crème, beurre, fromage, orge, avoine, pain complet, son de blé, céréales du petit déjeuner.</p>
<p>Teneur élevée en vit K (10-100 µg/100g)</p>	<p>Bœuf haché, foie de génisse et d'agneau. Pomme, myrtille, fraise, raisin, pêche, prune.</p>
<p>Margarine, huile d'olive, choux rouge, choux-fleur, asperge, concombre avec peau, poireau, haricot vert, fève, pois, poulet avec peau, foie et abats.</p>	<p>Datte, figue. Aubergine, carotte, céleri, courgette, tomate.</p>

2. Surveillance biologique du traitement par AVK :

- **Principe :**

Les AVK ont une marge thérapeutique étroite. La posologie optimale ne peut être déterminée à l'avance en raison de leur grande variabilité interindividuelle et les causes d'interférence chez un même patient sont multiples. Un sous-dosage expose au risque de récurrence thromboembolique, tandis qu'un surdosage accentue le risque hémorragique. Indispensable, la surveillance biologique d'un traitement par AVK permet de rechercher la dose optimale, c'est-à-dire induisant une activité anticoagulante efficace sans pour autant trop augmenter le risque hémorragique

- **Paramètres mesures : TQ, TP, INR :**

Le temps de Quick (TQ) est un paramètre biologique explorant l'activité anticoagulante des facteurs I, II, V, VII et X (voie extrinsèque et voie finale commune). Il correspond au temps (exprimé en seconde) de coagulation d'un plasma déplaqueté citraté en présence de phospholipides, de facteur tissulaire et de calcium par rapport à un témoin. Différentes thromboplastines sont disponibles sur le marché, dérivées de la préparation de référence internationale de l'OMS.

Le taux de prothrombine (TP) correspond à l'expression en pourcentage du temps de Quick du patient par rapport à un plasma étalon. Il s'obtient à partir d'une droite de conversion, appelée droite de Thivolle, construite par chaque laboratoire avec ses réactifs à partir de dilutions successives d'un plasma témoin normal (dont le TP équivaut 100%). Le TP permet de diminuer les biais liés aux modes de mesure des différents laboratoires mais il varie en fonction du réactif utilisé.

L'International Normalized Ratio (INR) est un mode d'expression du temps de Quick qui tient compte de la sensibilité du réactif utilisée pour la mesure du TQ. Adopté en 1983 par l'OMS [58], il est réservé à la surveillance d'un traitement anticoagulant oral par AVK et se calcule par la formule :

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

avec TQ patient : TQ mesuré pour le patient à tester
TQ témoin : TQ du groupe témoin (TP = 100%)
ISI : Indice de Sensibilité International

L'ISI est spécifique du réactif utilisé. Il varie en sens inverse de sa sensibilité, c'est-à-dire sa réactivité à la baisse des facteurs de coagulation induite par les AVK : plus celle-ci augmente, plus l'ISI diminue. Par définition, l'ISI de la thromboplastine de référence de l'OMS est égal à 1,0.

Grâce à ce mode de calcul, l'INR permet de réduire la variabilité interlaboratoire puisqu'il est indépendant du réactif utilisé ; en théorie, des INR réalisés dans différents laboratoires sont tout à fait comparables. L'INR physiologique vaut 1. Plus l'INR augmente,

plus l'activité anticoagulante est forte. En pratique, il existe un effet anticoagulant dès que l'INR est supérieure à 1,5.

- **Rythme :**

Le rythme des contrôles de l'INR est variable selon les études. En règle, à l'instauration du traitement, l'INR est surveillé tous les 2 à 3 jours, puis espacé progressivement jusqu'à un intervalle de 4 à 6 semaines à l'équilibre du traitement. En France, l'AFSSAPS a édicté des recommandations [59] concernant le rythme de surveillance de l'INR d'un patient sous AVK.

Le premier prélèvement, réalisé dans les 48 ± 12 heures après la première prise, sert à dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie. Le deuxième contrôle a lieu 3 à 6 jours après la première prise en fonction des résultats du premier INR et permet d'apprécier l'efficacité anticoagulante. Par la suite, l'INR sera contrôlé tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation (INR compris entre 2 et 3 sur 2 prélèvements successifs), puis espacé progressivement jusqu'à un contrôle au minimum mensuel à l'équilibre.

- **INR , méthode manuelle et automatisée :**

Méthode manuelle :

Prélèvement citraté (9 parties sang, 1 partie citrate trisodique), centrifugé 10 minutes à 2500g, le plasma pauvre en plaquettes peut être congelé à -30°C .

Préparation de la gamme d'étalonnage:

La gamme d'étalonnage est réalisée à l'aide de plasma étalon titré à 100% : le diluer au 1/2, 1/4, 1/8 en tampon.

Le plasma pur correspond à un taux de prothrombine de 100%.

-La dilution au 1/2 correspond à un taux de prothrombine de 50%.

-La dilution au 1/4 correspond à un taux de prothrombine de 25%.

-La dilution au 1/8 correspond à un taux de prothrombine de 12.5%.

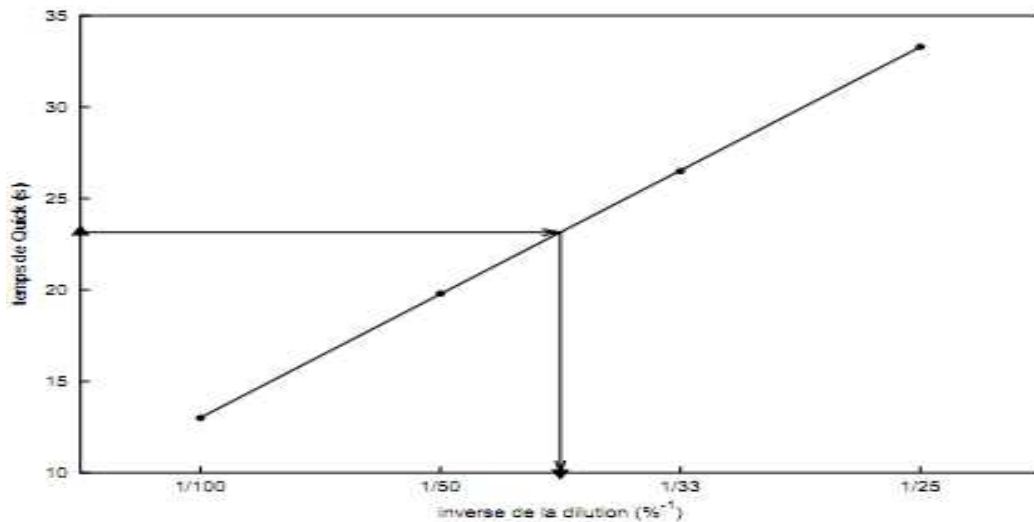
Dans un tube à hémolyse à 37°C introduire successivement :

-Plasma.0.1 ml (laisser incuber environ : 2minutes)

-En déclenchant un chronomètre, ajouter la thromboplastine0.2 ml

-Mélanger et noter le temps de coagulation.

-A partir de cette droite d'étalonnage, déduire les taux de prothrombine des échantillons de patients à étudier.



Droite de Thivolle

Calculer l'International Normalized Ratio ou INR si nécessaire.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

Valeurs normales TP= 70 à 100%

Patient sous traitement AVK : INR 2 à 3.5

Méthode automatisée :

La prise de traitement anticoagulant impose une surveillance rigoureuse et régulière de l'INR par ponction veineuse au laboratoire. Les caractéristiques de sédimentation et la qualité optique de cette thromboplastine permettent une détection optique ou mécanique de la formation du caillot Cette surveillance est d'autant plus importante qu'elle peut augmenter le

temps passé dans l'INR cible quand elle est faite de façon rapprochée. Tous les automates et la presque totalité des semi-automates possèdent un logiciel de calcul approprié. Cela suppose d'aller régulièrement au laboratoire ou les horaires ne sont pas forcément compatibles avec les contraintes professionnelles. La prise de sang peut être difficile en cas de capital veineux pauvre comme chez les sujets âgés ou redoutée plus particulièrement par les plus jeunes.

- **Calibration de l'INR (International Normalized Ratio) :**

L'utilisation de l'INR continue de soulever de nombreux problèmes [60, 61, 62, 63]. Différents auteurs soulignent les difficultés rencontrées dans :

- Le retentissement du choix de la valeur « normale » utilisée dans le rapport TQ-patient/TQ-contrôle [64, 65];

- La détermination d'une valeur exacte de l'ISI (index de sensibilité internationale) avec la médiocrité de la précision dans la calibration des thromboplastines de référence [66] et dans la calibration par les fabricants des thromboplastines commerciales [67, 68];

- La dépendance de l'ISI vis à vis des automates [69, 70, 71, 72,73] ; selon les recommandations de l'OMS, l'ISI devrait encore être déterminé manuellement [74], alors que la majorité des laboratoires utilise des automates ou semi-automates ;

- L'ISI fourni par les fabricants ne serait pas strictement valable pour les TQ mesurés automatiquement ;

- Une part notable « d'erreur systématique » dans la dispersion des résultats du TQ, quel qu'en soit le mode d'expression [75], témoigne de l'influence considérable des habitudes techniques locales dans la pratique du test.

Une procédure (PCP) utilisant des calibrants (plasmas lyophilisés de référence avec activité assignée en INR) a été évaluée depuis 1977 dans neuf échanges interlaboratoires du Contrôle de qualité national français impliquant quelque 4 000 laboratoires et de nombreuses combinaisons thromboplastine/technique locales [76,77,78,79]. La précision interlaboratoire du TQ a été comparée entre la procédure classique (ISI fabricant) versus la PCP, en fonction de l'origine des plasmas calibrants : plasmas provenant de patients sous traitement anticoagulant oral (AK-Cal) et plasmas artificiellement déplétés (ART-Cal).

- **Discussion de la comparaison entre la PPC et de la procédure classique :**

La surveillance biologique des traitements anticoagulants oraux est encore sujet à de nombreuses discussions. Ceci est dû aux différentes sensibilités des réactifs vis-à-vis des déficits de coagulation et à la variabilité des techniques et des habitudes locales utilisées dans la mesure du TQ.

Dans certains laboratoires, la détermination de l'ISI n'est pas réalisable, car elle nécessite trop d'échantillons plasmatiques frais provenant de patients sous traitement anticoagulant, bien équilibré. L'ISI fabricant de la thromboplastine, s'il est obtenu selon les recommandations de l'OMS, ne s'applique qu'aux techniques manuelles, alors que l'automatisation va en augmentant rapidement et surtout en se diversifiant dans les laboratoires [80, 81, 62]. Plusieurs publications ont identifié un effet instrument sur la valeur de l'ISI [82, 81, 72, 73, 83].

Certains auteurs ont suggéré que les fabricants indiquent l'ISI du système thromboplastine/instrument [80], et certains ont exprimé l'ISI en fonction du type de système de détection (optique ou mécanique).

A la suite des travaux originaux de Miale et Koepke [84, 85,86] sur l'utilisation de plasmas de référence pour le TQ, on a proposé l'utilisation de plasmas calibrants dans la standardisation du TQ [87-76, 77, 78]. Sur les 15 dernières années, on a pu organiser l'application de cette procédure dans neuf confrontations interlaboratoires à grande échelle [88]. La PPC a substantiellement diminué la dispersion interlaboratoire comparativement à la procédure conventionnelle, soulignant son efficacité dans la standardisation du TQ exprimée soit en pourcentage, soit en INR à partir de 1986. La validité de la PPC à réduire aussi bien les effets réactif qu'instrument, est franche dans toutes les confrontations : réduction très notable de la dispersion aussi bien à l'intérieur d'un groupe défini par une thromboplastine donnée ou par la combinaison thromboplastine/technique, que pour l'ensemble des résultats. De plus, l'INR moyen tend vers une même valeur pour l'ensemble des résultats aussi bien à l'intérieur d'un même groupe technique et quel que soit le lot de thromboplastine ou la technique, automatique ou manuelle. La PPC a permis de standardiser l'INR avec certaines thromboplastines pour lesquelles la procédure conventionnelle donnait toujours des résultats

INR inférieurs. Les INR moyens étaient en général similaires à ceux donnés par la procédure conventionnelle, mais il faut souligner qu'ils dépendent des valeurs assignées aux plasmas calibrants...

La PPC présente de nombreux avantages par rapport à la procédure conventionnelle et aussi par rapport à d'autres propositions récentes [89, 67, 90, 91]. Elle est simple et théoriquement indépendante de l'origine de la thromboplastine, du lot, et surtout de l'effet instrument. Les habitudes locales sont prises en compte dans la détermination aussi bien du TQ du plasma à tester que celui des plasmas calibrants. La PPC permet d'éviter l'utilisation des valeurs d'ISI-fabricant de la thromboplastine commerciale ; elle permet surtout de pallier l'effet instrument sur l'ISI [70, 72, 73]. De plus, la PPC ne nécessite pas d'introduire une valeur normale contrôle dans le rapport TQ-patient/TQ normal de l'INR ; en effet, le choix d'un plasma normal, autre facteur de variabilité dans l'INR [64, 81], spécialement pour les ISI élevés, est un autre problème non résolu : l'OMS conseille d'utiliser le TQ moyen de plusieurs plasmas normaux frais (2 x 10 jours), mais beaucoup de laboratoires de routine manquent de ce type de matériel et utilisent différents plasmas commerciaux lyophilisés pour cette valeur normale. Cependant, la PPC présente quelques limites.

L'utilisation de plasmas lyophilisés pour la calibration a été critiquée par différents auteurs. Van den Besselaar a récemment montré [92] que les plasmas lyophilisés deviennent légèrement des plasmas frais, ceci dépendant de la thromboplastine utilisé, spécialement avec les plasmas ART. D'autres [72, 93,94] ont rapporté qu'en dépit de cette déviation, les plasmas lyophilisés peuvent être utilisés pour calculer l'INR et pour calibrer les thromboplastines. Les difficultés pour l'emploi à grande échelle de plasma AVK sont très réelles et d'abord liées à la collecte de ces plasmas, soumises à des réglementations variables selon les pays.

L'étude d'Alain-François Goguel et Liliane-Lucie Houbouyan montre que la calibration est plus fiable avec les plasmas d'origine AVK qu'avec les plasmas artificiellement déplétés. Ceci a aussi été récemment rapporté par d'autres équipes [95, 96].

Une étude multicentrique française récente [97] a montré que des plasmas calibrants artificiellement déplétés pouvaient être utilisés, à condition qu'ils aient été soigneusement préparés (non activés par exemple), mais toujours avec une fiabilité légèrement inférieure à celle des calibrants de type AVK. Poller et al. ont récemment montré une bonne corrélation

entre les calibrants de type AVK et ceux de type artificiellement déplétés [91, 93] et ont recommandé l'usage de ces derniers dans la calibration, mais leur étude concernait seulement un nombre limité de thromboplastines et d'instruments.

L'adaptation de la nouvelle génération d'automates à la PPC serait nécessaire. De nombreux programmes informatiques pilotes d'automates sont relativement fermés vis-à-vis de nouvelles formes d'exploitation et requièrent actuellement d'introduire la valeur du temps témoin normal ainsi que celle de l'ISI de la thromboplastine pour obtenir l'INR de l'échantillon à tester. Certains nouveaux automates présentent cependant des options informatiques assez flexibles, qui pourraient être utilisées pour construire la droite de calibration bilogarithmique et automatiser l'algorithme de la transformation TQ INR par la PPC.

- **Etude réalisée au Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn sina : Calibration utilisant des étalons titrés en INR :**

Le mode d'expression de l'INR pose deux contraintes :

La première contrainte : L'ISI donné par les fabricants pour chaque lot de réactifs dépend de la méthode de mesure utilisée pour le TQ. Pour chaque équipement et chaque réactif, un ISI corrigé doit être réalisé par le biologiste.

La deuxième contrainte : Le TQ témoin donné par les fabricants pour chaque lot de réactifs doit être le résultat d'une mesure effective au laboratoire : d'où l'importance de la réalisation d'un étalonnage de TQ au laboratoire.

Une solution à ces deux contraintes pourrait être l'utilisation des étalons titrés en INR



Laboratoire Central d'Hématologie à l'hôpital Ibn Sina

L'ISI est affecté par différents problèmes de standardisation : la détermination d'un ISI correct dépend de la précision de la calibration de la thromboplastine commerciale par le fabricant, par rapport à la thromboplastine de référence internationale car il peut exister une certaine variabilité de l'ISI en fonction des automates, et même entre deux instruments de même type et de même marque.

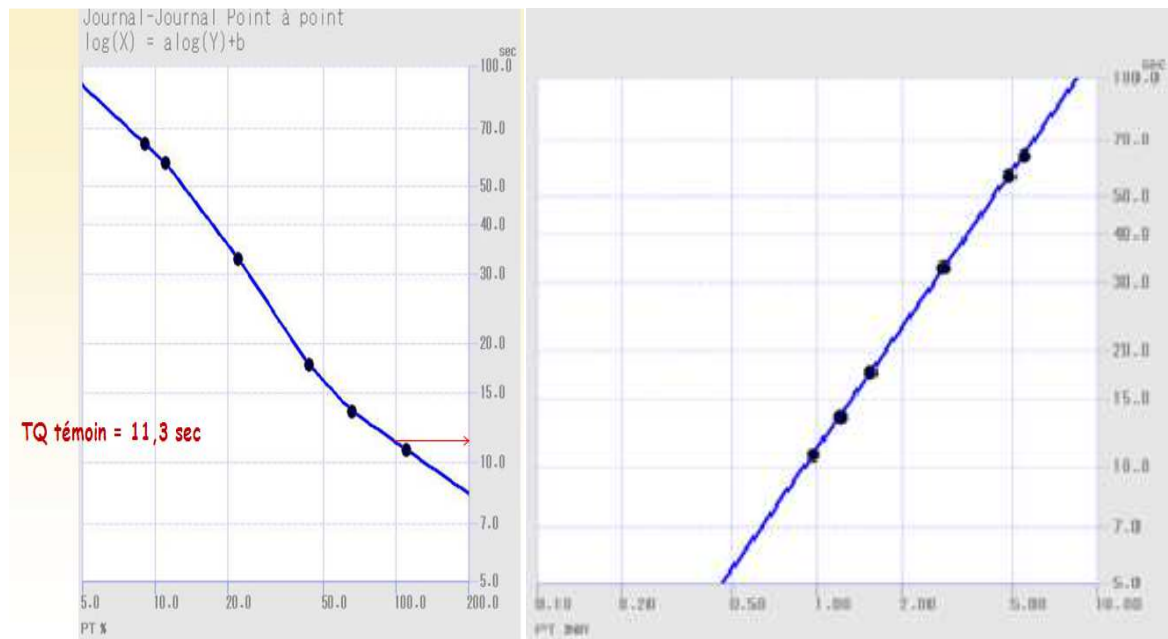
La thromboplastine utilisée est basée sur des thromboplastines recombinantes obtenues par génie génétique (ISI proche de 1) (Dade®).

L'instrument utilisé est basé sur une technique automatique assurant la stabilité à bord de la thromboplastine calcique (CS 5100).

Le calcul de l'ISI local est possible grâce à des plasmas lyophilisés, titrés en INR. Ils peuvent être de plusieurs origines : soit ils proviennent de patients sous traitement AVK équilibré, soit ils sont préparés à partir de plasmas normaux et artificiellement déplétés en facteurs vitamine K dépendants.

Les fabricants proposent généralement avec leur thromboplastine, des plasmas titrés en INR sous forme d'un kit, avec 4 ou 6 niveaux d'INR (PT-Multi calibrator®).

Chacun des plasmas est testé : le temps de Quick et l'INR sont mesurés avec le système local instrument / réactif.



$$PT\% = f(TQ)$$

$$INR = f(TQ)$$

L'ISI peut être calculé au laboratoire à partir de toutes ces données:

$$ISI = \log INR \text{ calibrant} / \log TQ \text{ calibrant} - \log TQ \text{ témoin}$$

Données du laboratoire :

Calibrant	INR	TQ sec	ISI spécifique
1	0.96	10.8	---
2	1.20	13.5	
3	1.54	17.6	
4	2.80	32.7	
5	4.81	56.5	
6	5.44	63.7	
Moyenne ISI			0.97

Limites :

Chaque validation technique n'est valable que pour les lots étalon/thromboplastine utilisés sur un automate précis.

Une nouvelle courbe doit être établie à :

- Chaque changement de lot ou de réactif.
- Toute modification des conditions environnementales.
- Chaque changement du logiciel.
- Chaque maintenance curative ou réparation.

Cette procédure des plasmas calibrants en INR nécessite cependant une adaptation des logiciels informatiques des automates, afin de disposer d'une droite de calibration en INR.

- **INR capillaire par un moniteur portable :**

Introduction, présentation des différents types d'appareils :

La prise de traitement anticoagulant impose une surveillance rigoureuse et régulière de L'INR par ponction veineuse au laboratoire. Cela suppose d'aller régulièrement au laboratoire ou les horaires ne sont pas forcément compatibles avec les contraintes professionnelles. La prise de sang peut être difficile en cas de capital veineux pauvre comme chez les sujets âgés ou redoutée plus particulièrement par les plus jeunes. Ces appareils d'automesure permettent de réaliser la mesure de L'INR à domicile.

De cette façon ils augmentent la qualité de vie des patients et améliorent leur compliance.

Depuis des années, de nombreux patients diabétiques adaptent la posologie de leur insulinothérapie après mesure de la glycémie capillaire. Cet examen contribue aussi au diagnostic et suivi de certaines situations aiguës (acidocétose, hypoglycémie..).

Des dispositifs similaires existent pour la mesure de l'INR à partir de sang prélevé au bout du doigt, appliqué sur une bandelette puis inséré dans un lecteur.


L'utilisation des dispositifs permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR :

- Dans le cadre d'une surveillance en « automesure », le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé.

- Dans le cadre d'une surveillance en « autocontrôle » ou en « autogestion », le patient ajuste en plus la posologie de son traitement en fonction du résultat du test.

Depuis les premiers appareils apparus en 1987, plusieurs générations de dispositifs d'auto mesure de l'INR se sont succédées, avec un gain croissant en fiabilité.

Tableau XI : Types d'appareils mesurant l'INR capillaire.

Appareils	Firme	Technique	Analyse	Illustrations
CoaguChek XS	Roche	Détection électrochimique Thromboplastine recombinante humaine ISI = 1,0	TP/INR	
INRatio2	HemoSense	Détection électrochimique Thromboplastine recombinante humaine ISI = 1,0	TP/INR	
Pro Time System	ITC	Détection optique Thromboplastine de lapin ISI= 1,0	TP/INR	
Hemocron Signature Plus	ITC	Détection optique Thromboplastine de lapin ISI = 1,0	INR capillaire INR citrate TCA capillaire TCA	
i-stat	Abbott	Détection électrochimique Thromboplastine recombinante humaine ISI=1,0	TP/INR TCA Na, K, créatininémie Glucose, Hb, Ht Gaz du sang Troponine CK-MB, BNP	

Toutefois, jusqu'à présent, ces dispositifs portables de mesure de l'INR sont destinés à un usage individuel, chez des patients éduqués, formés, réalisant eux-mêmes, à domicile, leur prélèvement capillaire, l'analyse de son résultat et l'interprétation pratique de leur INR.

A notre connaissance, aucune étude n'a proposé d'apprécier, après validation scientifique, d'étendre leur utilisation dans un cadre institutionnel gériatrique au sein duquel les prélèvements et les mesures seraient réalisés directement par des professionnels de santé, et non par les patients. C'est ce qui a motivé la réalisation de notre travail.

Fonctionnement, l'exemple du Coaguchek XS®

Une goutte de sang doit être prélevée au bout du doigt ou à partir de sang veineux et être déposée sur la bandelette test. Une mesure électrochimique permet d'afficher la valeur de la coagulation exprimée en INR [98]. Trois points sont importants dans le mécanisme du dépôt de la goutte :

- La goutte doit avoir un volume d'au moins 8 µl de sang
- Elle doit être déposée au centre de la zone de dépôt ou sur le côté
- Le meilleur moment du dépôt est 15 secondes après la piqûre

A noter que le recueil de la goutte est plus délicat que lors d'un prélèvement pour l'automesure de la glycémie :

- L'appareil doit être posé sur une surface plane : c'est le doigt qui va à l'appareil et non l'inverse.

- La mesure demande une plus grosse quantité de sang
- Le délai entre la piqûre et le dépôt est court
 - Il ne faut pas appuyer sur le doigt pour faire venir la goutte d'où la nécessité d'avoir les mains chaudes et de les avoir massé au préalable
 - Il ne faut pas écraser la goutte.

En ce qui concerne la fréquence des tests, un protocole d'initiation définit le rythme des Contrôles le tableau XII résume tous.

Tableau XII : Protocole d'initiation d'un suivi par automesure [99].

Semaines	INR par automesure	INR en laboratoire
1	1 tous les 2 jours	Avant le début du traitement par AVK. Si nécessaire en complément de l'automesure
2 à 12	1 par semaine puis 1 toutes les 2 semaines dès que la stabilité dans la zone thérapeutique est jugée suffisante	Si nécessaire en complément de l'automesure
A partir de 13	1 toutes les deux semaines	1 tout les 6 mois

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après tout évènement susceptible de modifier l'INR.

En ce qui concerne l'optimisation du suivi, un logiciel : le Coaguchek XS Connect permet de créer une interface avec l'ordinateur et de récolter les relevés d'INR de chaque patient. On peut ainsi suivre la fréquence d'automesure et obtenir le pourcentage de temps passé dans l'INR cible.



Figure 6 : CoaguChek XS Connect

Les conclusions des études sur la précision et la concordance clinique de la majorité des appareils d'automesure ont indiqué qu'ils étaient satisfaisants bien que certains modèles présentent une surévaluation ou une sous-évaluation de l'INR mesuré par rapport aux mesures en laboratoire d'analyse lorsque l'INR était supérieur à 3 [100,101].

Performances des dispositifs de mesure de l'INR capillaire :

Fiabilité : Le dispositif le plus étudié est le CoaguChek® (Roche Diagnostics), dont la majorité des études publiées estiment qu'il possède plus de 80% de concordance technique.

En effet, malgré la standardisation théorique des résultats par le calcul de l'INR, celui-ci n'est pas parfaitement reproductible d'un laboratoire à l'autre. L'ISI de la thromboplastine utilisée explique partiellement cette variabilité, qui est sans doute également due au caractère dynamique du processus de coagulation mesuré par l'INR, très différent d'autres variables discrètes telles que la glycémie dont la reproductibilité est meilleure [102].

Efficacité :

La première étude française sur ce sujet a été publiée en 2011 [103]. Cet essai monocentrique prospectif randomisé comparait l'automesure hebdomadaire (n=103) avec deux types de dispositifs (CoaguChek® et INRatio®) à une mesure mensuelle conventionnelle

en laboratoire (n =103) chez des patients porteurs de valve cardiaque mécanique, principalement traités par fluindione (97,9%). L'objectif était de déterminer la fiabilité des dispositifs. Les résultats sont encourageants : sur une période moyenne de suivi de 49 semaines, le coefficient de corrélation était bon et le pourcentage de temps où l'INR était équilibré était amélioré dans le groupe automesure. Des complications hémorragiques étaient décrits chez 7 patients du groupe surveillance en laboratoire, mais aucune dans le groupe automesure .

- **Education thérapeutique des patients :**

L'éducation sur les anticoagulants oraux doit être donnée à tous les patients.

Les patients pratiquant l'automesure doivent recevoir une éducation supplémentaire englobant les aspects théoriques et pratiques nécessaires à l'utilisation de ce dispositif.

Il est par ailleurs recommandé de former également les futurs formateurs, médecins ou infirmiers.

En pratique courante, il est considéré que la formation des formateurs nécessite une journée.

La formation des patients comprend en général 3 séances de 90 à 120 minutes chacune [104].

La formation comprend trois phases :

- évaluation des capacités de compréhension du patient,
- information sur l'appareil, explication de son utilisation, des mises en gardes...
- évaluation des connaissances.

L'évaluation de l'état cognitif du patient peut se faire en utilisant l'AMT (Abbreviated-Mental-Test), comme l'ont fait Cosmi et al. [105] dans leur étude. L'AMT est un test développé en 1972 par Hodkinson, très utilisé par les gériatres aujourd'hui.

Ce test est considéré comme un des meilleurs pour évaluer rapidement l'état cognitif d'un patient. Il comporte 10 questions, cotées 1 ou 0 suivant si le patient donne une réponse correcte ou pas. Un score inférieur ou égal à 6 est en faveur de la présence de troubles cognitifs nécessitant des explorations supplémentaires.

Quel âge avez-vous ?
Quelle heure est-il ?
La personne interrogeant le patient donne une adresse à celui-ci, qu'il devra répéter à la fin du test.
En quelle année sommes-nous ?
Quel est le nom de l'hôpital ou du lieu où vous vous trouvez en ce moment ?
Le patient est-il capable de reconnaître deux personnes présentes dans ce lieu (médecin, infirmière etc.) ?
Quelle est votre date d'anniversaire ?
En quelle année a eu lieu la première guerre mondiale ?
Quel est le nom du dirigeant actuel du pays ?
Comptez de 20 à 1 de façon décroissante.

L'éducation reçue doit porter d'après Ansell et al. [106] sur : l'information de base sur l'anticoagulation, les principes de l'anticoagulation orale, les interactions médicamenteuses, l'éducation sur l'appareil d'automesure, l'évaluation des mesures et l'ajustement de la posologie, les symptômes et les signes de surdosage, la nécessité d'une information sur la fréquence des mesures, les indications sur les voyages, l'alimentation, les injections intramusculaires.

Cosmi et al. [105] font part des principales difficultés rapportées par les patients concernant l'automesure. Il est nécessaire pour la mesure d'obtenir une grosse goutte de sang, ce qui est parfois difficile : il n'est pas facile de placer correctement la goutte à l'endroit approprié sur la bandelette et, enfin, le fonctionnement de l'appareil lui-même présente des difficultés techniques. Toutes ces difficultés sont nettement compréhensibles d'autant que la majorité de la population concernée par l'utilisation de ce dispositif est d'un âge avancé. En France, l'accent a été mis sur l'information des praticiens et des patients. Ainsi, l'AFSSAPS a mené plusieurs campagnes de communication auprès des professionnels de santé en 2001,

2004 et 2009 afin de favoriser le bon usage des AVK : rappels concernant les indications, les interactions médicamenteuses, les modalités d'initiation du traitement, le rythme optimal de contrôle des INR... Des documents d'information ont été conçus à l'attention des patients et sont disponibles sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, ex-AFSSAPS) [107]. L'utilisation d'un carnet de suivi des AVK, permettant de noter régulièrement les résultats d'INR, est recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché des spécialités concernées [108]. Les patients peuvent aussi tester leurs connaissances sur internet : depuis juin 2008, le site internet automesure.com propose à destination des patients un didacticiel « Quizz sur les anticoagulants de la famille des antivitamine K : dix questions pour éviter les accidents » [109], réalisé par des médecins du service de médecine vasculaire de l'hôpital Européen Georges Pompidou en collaboration avec l'AFSSAPS.

Un programme d'éducation thérapeutique structurée, baptisé Educ'AVK, a également été mis en place par le service de médecine vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble au milieu des années 2000.

- **Discussion des résultats de l'importance de l'automesure et de l'autocontrôle de l'INR :**

Au vu des résultats observés, on remarque que l'automesure ou l'autocontrôle diminuent significativement la survenue d'évènements thromboembolique et les risques de mortalités.

Les résultats sont moins significatifs suivant les études pour les risques hémorragiques mais tendent globalement vers une diminution.

En comparant la prise en charge par automesure à la prise en charge par autocontrôle, on remarque chez les patients des groupes automesure une diminution plus prononcée des risques hémorragiques, par contre la réduction des évènements thromboemboliques est plus prononcée chez les patients en autocontrôle.

L'un des avantages directs de l'automesure est d'augmenter la fréquence des tests ce qui permet de corriger l'INR plus rapidement si besoin et donc de passer plus de temps dans l'INR cible ce qui a pour conséquence de diminuer les risques d'évènements iatrogènes. En ce qui concerne l'autonomisation du patient dans la gestion de son traitement, aucune conclusion

ne montre une supériorité de l'autocontrôle sur l'automesure. Ces méthodes de prise en charge semblent améliorer la qualité de vie des patients en renforçant leurs liens avec le médecin et en leur donnant plus de responsabilité et de connaissance sur leur maladie ce qui participerait à améliorer leur adhésion.

Leur coût est supérieur à la prise en charge classique notamment à court terme mais semble présenter des économies à long terme en diminuant les risques de ré-hospitalisation grâce à une réduction des risques iatrogènes.

Par contre il est difficile d'évaluer si l'utilisation de l'automesure est le premier facteur responsable de ces améliorations car dans toutes les études, les patients réalisant l'automesure ont reçu une formation et une éducation thérapeutique importante. Connaissant l'impact de l'éducation thérapeutique sur l'adhésion et sur la diminution des événements iatrogènes et en s'appuyant sur diverses publications, on peut supposer que l'éducation thérapeutique est le paramètre ayant eu le plus d'importance dans l'obtention de ces résultats.

- **Intérêt des d'automesure :**

- *Concernant le suivi en ambulatoire :*

- **Intérêt sur l'observance et la qualité de vie**

- Les principes d'automesure permettent d'éviter :

- des prélèvements sanguins répétés et douloureux
 - des déplacements aux laboratoires
 - des pertes de temps, de journée de travail, d'absentéisme
 - les contraintes liées à la fermeture des laboratoires la nuit, les week-ends et les jours

fériés.

- **Relativisation de cet intérêt chez les patients avec des troubles cognitifs**

L'article de Helft et al. [104] précise que les expériences des différents pays étrangers tendent à montrer que l'automesure est réalisable chez la plupart des patients capables de mener une vie autonome quels que soient leur statut social et leur niveau d'éducation. Cependant, comme nous l'illustrerons à travers notre étude prospective, le principe d'automesure n'est possible et envisageable que chez des patients ayant la capacité intellectuelle de comprendre le principe d'un traitement anticoagulant oral et les risques

potentiels d'un tel traitement. Il faut également que le patient ait une volonté de participer activement au traitement, une dextérité manuelle suffisante, une acuité visuelle suffisante. Toutes ces conditions remettent en cause l'utilisation du principe de l'automesure chez les personnes très âgées, les personnes ayant des troubles cognitifs, des tremblements invalidants, ou un handicap visuel majeur. C'est pourquoi il est important d'insister sur la nécessité de tests à faire passer avant d'envisager l'utilisation des appareils d'automesure et sur le contrôle des connaissances. La population de notre étude est essentiellement constituée d'une population âgée, il s'agit là d'un biais de recrutement. Il est clair que pour cette population, la priorité est effectivement l'éducation et l'information avant d'envisager tout autre chose, compte-tenu leurs lacunes importantes.

L'intérêt aux urgences :

L'intérêt de développer l'utilisation des appareils d'automesure aux urgences est essentiellement le gain de temps, avec l'obtention d'un INR en 1 minute versus 60 à 90 minutes par les méthodes standards [110].

L'article de Taboulet et al. [111] donne la définition de la Société Française de Biologie Clinique concernant la biologie délocalisée. Il s'agit de «l'ensemble des analyses réalisées par des médecins non biologistes ou du personnel non médical en dehors de locaux dédiés spécifiquement à la biologie médicale dans un établissement de soins». L'avantage de ces outils est une moindre spoliation sanguine, un gain de temps, permettant d'accélérer l'initiation d'un traitement ou la planification de la prise en charge. Or, comme le montre l'article de Fermann et al., le temps d'attente des résultats des examens biologiques contribuent au temps d'attente des patients aux urgences [112].

Les deux indications préférentielles et qui semblent les plus intéressantes des dispositifs d'automesure aux urgences sont :

- les accidents vasculaires.
- les hémorragies graves chez les patients sous antivitamines K.

Malgré le suivi en laboratoire, l'éducation thérapeutique, l'utilisation de piluliers ou encore les cliniques des anticoagulants, la réduction des événements iatrogènes est encore

insuffisante. La commercialisation récente en France d'appareils d'automesure de l'INR permet une autonomisation du patient dans sa prise en charge.

3. Perspective d'avenir :

- **Présentation nouveaux anticoagulant oraux :**

Au milieu des années 2000 sont apparus de nouveaux anticoagulants oraux inhibant directement la thrombine ou le facteur X activé (Xa). Les molécules commercialisées en

France figurent dans le tableau XIV. Elles permettent :

- une inhibition spécifique et réversible de facteur de la coagulation.
- une administration orale à dose fixe.
- avec une moins grande variabilité d'effet que les AVK.

Tableau XIV. Nouveaux anticoagulants oraux disponibles en France.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Date de commercialisation
Anti Xa	Rivaroxaban	Xarelto® 10mg	2009
		Xarelto® 15mg	
		Xarelto® 20mg	
	Apixaban	Eliquis® 2,5mg	2012 (prévision)
Inhibiteur direct de la thrombine	Dabigatran étextilate	Pradaxa® 75mg	2008
		Pradaxa® 110mg	
		Pradaxa® 150mg	

Ils ont obtenu l'AMM pour la prévention des évènements thromboemboliques veineux dans la chirurgie orthopédique.[113,114,115]Le Pradaxa® a obtenu une extension d'AMM en avril 2011 pour la fibrillation auriculaire.[116]

Ces trois molécules n'agissent pas sur les facteurs vitamine K dépendants. Ils agissent en tant qu'inhibiteur direct de la thrombine pour le Dabigatran et inhibiteur direct du facteur Xa pour le Rivaroxaban et l'Apixaban.

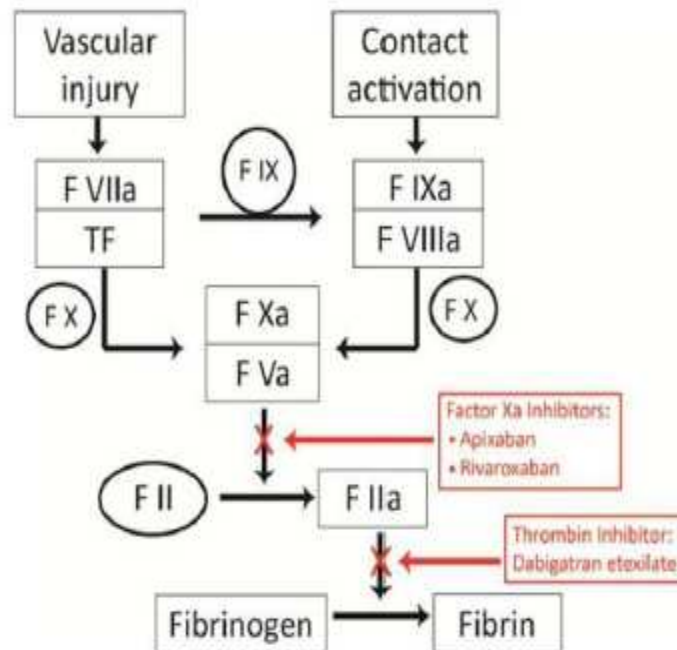


Figure 7 :Place des nouveaux anticoagulants dans la chaine de la coagulation – Medscape[117]

- **Efficacité, indications et avantages potentiels :**

Les nouveaux anticoagulants oraux présentent des caractéristiques séduisantes par rapport aux AVK. Leur variabilité interindividuelle est moins importante ; ainsi, leur prescription ne nécessite pas de surveillance biologique de la coagulation en pratique de routine, et la posologie varie essentiellement en fonction de l'indication.

Initialement utilisés en prophylaxie des évènements thrombo-emboliques veineux chez des adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, les nouveaux anticoagulants oraux ont vu leurs indications s'élargir suite à deux études cliniques de grande ampleur. En 2009, l'essai randomisé ouvert multicentrique RELY (*Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) ayant inclus 18 113 patients présentant une fibrillation auriculaire au sein de 44 pays, a montré qu'une administration biquotidienne de dabigatran à la dose de 110mg et 150mg était aussi efficace que la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques [118]. En 2011, l'étude randomisée multicentrique ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), menée en double aveugle chez 14 624 patients au sein de 45 pays, a démontré la non infériorité du rivaroxaban à la dose de 20mg /jour (15mg en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) par rapport à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux en cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire sans atteinte valvulaire [119].

Ils ne présentent pas d'interactions alimentaires et la variabilité d'activité inter et intra individuelle est faible. Leur utilisation ne nécessite aucun suivi biologique. [120-121]. Ils ne posent pas le problème de la sécabilité leur adaptation posologique ne se faisant pas au ¼ ou au ½ comprimé.

Les études RE-NOVATE, RE-MODEL et RE-MOBILIZE ont comparé l'efficacité et les effets indésirables du Dabigatran par rapport à ceux de l'énoxaparine en prévention de la maladie thromboembolique après chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou de genou [122]. Elles ont montré la non-infériorité du Dabigatran par rapport à l'énoxaparine dans la réduction des évènements thromboemboliques sans augmenter les risques hémorragiques. Les études sur le Rivaroxaban ont donné des résultats similaires [123].

Plusieurs études ont comparé l'efficacité et les effets indésirables de ces anticoagulants par rapport à ceux de la warfarine dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire [124-125]. En ce qui concerne la réduction des risques de survenue d'évènements thromboemboliques le Rivaroxaban et le Dabigatran ont montré une non-infériorité à la warfarine et l'Apixaban a montré une supériorité.

En ce qui concerne la réduction des risques hémorragiques, les trois molécules ont montré une supériorité à la warfarine.

Par contre les avis de la HAS du 16 juillet 2008 et du 21 janvier 2009 ont conclu que dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique de hanche ou de genou, le Pradaxa® et le Xarelto® apportaient par rapport à l'énoxaparine une amélioration du service médical rendu mineure voir nulle[126,127].

- **Risque hémorragique et inconvénients d'emploi :**

Les anticoagulants oraux inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa sont de nouvelles molécules. A ce titre, le recul sur leur sécurité d'emploi en pratique courante est limité. Ainsi, le ximelagatran, premier inhibiteur direct de la thrombine oral, a été retiré du marché en 2006 deux ans après sa commercialisation suite à la survenue de plusieurs cas de toxicité hépatique fatale. C'est suite à une alerte des autorités japonaises, à l'été 2011,

Concernant des cas d'hémorragies fatales survenus chez des patients âgés de faible poids traités par dabigatran, que l'ANSM a modifié le résumé des caractéristiques produit de cette molécule ; sa prescription nécessite désormais un contrôle préalable de la fonction rénale. D'une manière générale, ces médicaments font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance. Dans le cadre du suivi post autorisation de mise sur le marché, l'ANSM indiquait en juillet 2010 un taux de notification d'effet indésirable de 0,88 pour 1000 patients traités par dabigatran, et de 0,8 pour 1000 patients traités par rivaroxaban, sur une période de 17 mois [128]. Celles-ci concernaient essentiellement les accidents hémorragiques, dont 42% d'hémorragies graves sous rivaroxaban. Il faut souligner que ces chiffres sont antérieurs à l'élargissement des indications à la prévention thrombotique dans la fibrillation auriculaire, qui concerne classiquement une population plus âgée avec co-prescriptions fréquentes et traitée au long cours par anticoagulant.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants chez les sujets âgés, généralement absents des études cliniques. Or, comme tout anticoagulant, les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa entraînent une majoration du risque hémorragique.

Les études RELY [129] et ROCKET AF [130] ont respectivement montré que le taux d'accidents hémorragiques graves était similaire pour le dabigatran et la warfarine, d'une part (2,71% par an pour le dabigatran 110mg, 3,11% pour le dabigatran 150mg et 3,36% pour la warfarine), et le rivaroxaban et la warfarine, d'autre part (3,60% par an contre 3,45%).

De même que pour les AVK, un certain nombre d'interactions médicamenteuses, ayant le plus souvent pour résultat d'augmenter l'intensité de l'effet anticoagulant, ont été décrites avec les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa (aspirine, AINS, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, immunosuppresseurs, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, rifampicine et antiarythmiques tels la dronédarone, la cordarone ou le vérapamil).

Il convient de souligner que l'élimination des nouveaux anticoagulants oraux se fait majoritairement par voie rénale. Or l'insuffisance rénale est plus fréquente chez les sujets âgés : 50% des patients présentaient une altération de la fonction rénale [131]. Enfin, leur coût est pour l'instant dix à vingt fois supérieur à celui des AVK.

L'adhésion, l'éducation thérapeutique et le suivi : Les études montrent que ces molécules présentent autant de réduction des risques thromboemboliques et hémorragiques que la warfarine. Par contre cela a été montré dans le cadre d'études avec des patients fortement encadrés pour obtenir la meilleure adhésion possible.

Par contre qu'elle est l'éducation thérapeutique prévue pour ces patients ?

Sera-t-elle aussi importante que celle prévue pour une éducation sur les AVK car les risques d'évènements thromboemboliques restent les mêmes en cas de mauvaise adhésion ?

Avec les AVK on a un moyen de surveiller l'adhésion et l'efficacité du traitement grâce à l'INR mais là on ne possède aucun moyen pour vérifier la prise correcte ou l'efficacité de celui-ci.

Surdosage : Actuellement il n'existe aucun antidote pour les inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa contrairement aux AVK où l'on pouvait administrer la préparation PPSB ou de la vitamine K.

L'ensemble de ces arguments nous semble limiter considérablement l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux au sein d'une population de sujets âgés, polymédiquée, à la fonction rénale souvent altérée, soumise à un risque hémorragique particulier lié notamment à la fréquence des chutes. Les AVK constituent encore aujourd'hui la classe thérapeutique de

référence dans le traitement et la prévention des accidents thrombotiques et sont responsables d'une iatrogénie conséquente. A ce titre, toute méthode pouvant contribuer à améliorer leurs conditions d'utilisation, notamment l'utilisation de dispositifs de mesure capillaire de l'INR, mérite d'être envisagée.



CONCLUSION



Les antivitamines K sont des médicaments indispensables à l'arsenal thérapeutique de la thrombose veineuse. Ils restent néanmoins responsables de nombreux effets iatrogènes. Un suivi régulier associé à une éducation thérapeutique appropriée sont nécessaires à la réduction des risques iatrogènes.

L'objectif de ce travail était d'une part de montrer la validité de la procédure utilisant des plasmas calibrants à travers 15 ans de confrontations françaises impliquant un grand nombre de laboratoires et de nombreuses combinaisons thromboplastine/appareil et d'autre part d'opérer une revue de la littérature sur l'intérêt de l'automesure de l'INR. Six méta-analyses ont été identifiées et complétées par une recherche manuelle ciblée.

En juillet 2008, des appareils d'automesure de l'INR ont été commercialisés en France. Ces appareils permettent un contrôle ambulatoire de l'INR.

Les différentes études montrent que leur utilisation permettrait une réduction médiane des risques thromboemboliques, des risques d'hémorragies majeures et des risques de mortalité. La fréquence des contrôles d'INR est supérieure à celle observée en suivi classique et pourrait être associée à une meilleure stabilisation de l'INR. L'utilisation de l'automesure améliore la qualité de vie perçue par le patient et le rend plus impliqué et autonome dans son traitement tout en renforçant sa relation avec le médecin.

En revanche, suivant les études observées, l'éducation thérapeutique faite aux patients et le suivi très rapproché dont ils bénéficiaient sembleraient être le facteur prédominant dans la réduction des événements iatrogènes. En effet, on sait que lorsque des patients ont reçu une éducation thérapeutique poussée sur leur traitement, cela a un impact direct sur la qualité de leur adhésion thérapeutique.

L'arrivée sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux représente une avancée. Ils ne présentent pas plus d'effets indésirables que les AVK et ne nécessitent aucun suivi. En revanche, l'absence de moyens de contrôles sur l'adhésion et l'efficacité du traitement via la mesure de l'INR, leur coût d'acquisition et l'absence d'antidote spécifique posent encore beaucoup de questions sur leur place dans la stratégie thérapeutique.



RESUMES



RESUME

Intitulé de la thèse : International Normalized Ratio (INR) : aspects techniques suivi thérapeutique et actualités

Directeur de la thèse : Professeur BENKIRANE Souad

Auteur : BELMOKADEM Chaimae

Mots clés : Standardisation d'INR ; automesure ; nouveaux anticoagulants oraux.

Résumé :

Introduction :

Les antivitamines K sont des médicaments indispensables à l'arsenal thérapeutique de la thrombose veineuse. Ils restent néanmoins responsables de nombreux effets iatrogènes. Un suivi régulier associé à une éducation thérapeutique appropriée sont nécessaires à la réduction des risques iatrogènes. L'objectif de ce travail est d'une part de montrer la validité de la procédure utilisant des plasmas calibrants et d'autre part d'opérer une revue de la littérature sur l'intérêt de l'automesure de l'INR.

Matériel et Méthodes :

Base de données bibliographiques (Medline, Science direct ...) La stratégie de recherche a été faite en utilisant des termes combinés entre eux. Il s'agit d'une revue de littérature ciblée sur les méta-analyses existantes ayant été effectuées, puis complétées par une recherche manuelle. Les études analysées ont été présentées sous forme de tableaux.

Résultat :

L'étude a montré la validité de la procédure de calibration utilisant des plasmas lyophilisés d'origine AVK à travers 15 ans de confrontations françaises impliquant un grand nombre de laboratoires et de nombreuses combinaisons thromboplastine/appareil et son efficacité par rapport à la procédure conventionnelle ISI fabriquant .

D'autre part l'étude a montré l'intérêt que peut apporter l'automesure de l'INR surtout à l'aide d'une éducation thérapeutique pour le suivi des patients sous Antivitamines K

Conclusion :

Une meilleure surveillance des AVK passe par une standardisation de la mesure de l'INR intra et inter laboratoire. L'automesure de l'INR peut constituer une alternative pour assurer l'adhésion des patients dans leur prise en charge de même que les nouveaux anticoagulants oraux.

ABSTRACT

Title: International Normalized Ratio (INR): technical aspects, therapeutic follow and news

Author : Chaimae BELMOKADEM

Keys words : INR standardization; self-measurement; new anticoagulants

Abstract

Introduction:

Anti Vitamin K are essential drugs of venous thrombosis. They nevertheless remain responsible for many iatrogenic effects. Regular follow along with appropriate patient education are needed to reduce iatrogenic risks. The objective of this work is firstly to show the validity of the procedure using plasma calibrators and secondly to make a review of the literature on the importance of self-measurement of INR.

Material and Methods:

The search strategy was made using words combined together in different bibliographic database (Medline, direct Science ...). It is a review of literature having as a target existing metaanalyses that have been performed, and then supplemented by a manual search. The studies were presented in tables.

Result:

The study showed the validity of the calibration procedure using original lyophilized plasmas AVK through 15 years of French confrontations involving a large number of laboratories and many combinations thromboplastin / instruments. And its efficiency compared to the conventional procedure Manufacturer ISI.

On the other hand the study showed the importance of self-measurement of INR especially with the help of a therapeutic education for monitoring patients on anticoagulants.

Conclusion:

Better monitoring of Anti Vitamin K requires a standardization of the INR measurement within and between laboratories. Self-measurement of INR can be an alternative to ensure adherence of the patients in their care as well as the new oral anticoagulants.

ملخص

العنوان: مقياس مدى السيولة الدم: الجوانب التقنية المتابعة العلاجية و المستجندات

المؤطر: الأستاذة سعاد بنكيران

من طرف: شيماء بلققدم

الكلمات الأساسية: التوحيد القياسي لمقياس تخثر الدم، قياس الذات ومضادات التخثر الجديدة

ملخص

مقدمة

مضادات فيتامين ك من الأدوية الأساسية للعلاج مع ذلك تفضل مسؤولية عن العديد من الأمراض العلاجية المنشأ لذلك هناك حاجة إلى متابعة منتظمة إلى جانب التعليم المناسب للمريض للحد من المخاطر العلاجية المنشأ. الهدف من هذا العمل هو أولا إظهار صلاحية إجراء معايرة البلازما وثانيا مراجعة الأدبيات للبرهنة على أهمية القياس الذاتي.

الطرق و الأساليب

قاعدة البيانات الببليوغرافية المستخدمة (ميدلاين، العلوم المباشرة ...). تمت إستراتيجية البحث باستخدام كلمات أساسية و بحوث إحصائية وتمت تكملتها ببحوث يدوية . وقدمت الدراسات على شكل جداول.

النتيجة

وأظهرت الدراسة صلاحية إجراء المعايرة باستخدام البلازما مجفف بالتجميد من خلال 15 سنة من المواجهات الفرنسية التي تضم عددا كبيرا من المختبرات والعديد من تركيبات تجلط الدم / جهاز و كفاءته بالنسبة للإجراء التقليدي. من ناحية

أخرى أظهرت الدراسة الفائدة التي يمكن أن يجلبها القياس الذاتي لاسيما مع مساعدة من التعليم العلاجي للمرضى الذين يأخذون مضادات التخثر الدموية.

الخلاصة

رصد أفضل لمضادات تخثر الدم يمر بتوحيد لمقياس تخثر الدم داخل و بين المختبرات. القياس الذاتي لمقياس تخثر الدم و اخذ مضادات التخثر الجديدة يمكن أن يكونا بديلا لضمان انضمام المرضى للعناية بصحتهم.



REFERENCES



1. . RA O' Reilly. Piccin. 2000. Médicaments utilisés dans les troubles de la coagulation. Pharmacologie fondamentale et clinique (7^{ème} édition) : 5704.
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) Traitement anticoagulant par anti-vitamines K(AVK): améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK; l'iatrogénie médicamenteuse.; 2001.
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) Traitement anticoagulant par anti-vitamines K(AVK): améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK; l'iatrogénie médicamenteuse.; 2001.
4. Pr. Hafid Akoudad Chef du service de Cardiologie, CHU Hassan II – Fès Editorial.
<http://www.moroccanjournalofcardiology.org/Edition-5/Editorial.pdf>
5. Heneghan CJ, Ward AM, Perera R, and The Self-Monitoring Trialist Collaboration. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):322–34.
6. Goguel A.F., Roussi J.H., Houbouyan L.L., A new approach in one-stage prothrombin time standardization: use of calibrated control plasmas, in: Coccheri S., *Proceedings of the Vth International Congress on thrombo-embolic diseases*, Coccheri S., Bologna, Italy, *Quaderni della Coagulazione*, 1980:322-324.
7. Zucker S., Cathey M.J.H., West B., Preparation of quality control specimens for coagulation, *Am. J. Clin. Pathol.* 1970, 53 :924-927.
8. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. United States; 2011:472-82.
9. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003839.
10. Ward AM HC, Perera R. What are the basic self-monitoring components for cardiovascular risk management? *BMC Med Res Methodol* 2010;10:105.
11. Connock M , Sevens C, Fry-Smith A, et al. Clinical effectiveness and cost effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modeling *Health Technol Assess*. England; 2007:iii-iv,ix-66
12. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2007;118:54-61.
13. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. England; 2006:404-11.

14. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608-20.
15. Laurence C, Moss J, Briggs N, Beilby J, Group PTM. The cost-effectiveness of point of care testing in a general practice setting: results from a randomised controlled trial. *BMC Health Services Research* 2010;10:165.
16. Ryan F, O'Shea S, Byrne S. The 'carry-over' effects of patient self-testing: positive effects on usual care management by an anticoagulation management service. *Thromb Res. United States: 2010Elsevier Ltd; 2010:e345-8.*
17. Bauman ME, Black K, Bauman ML, et al. EMPoWarMENT: Edmonton pediatric warfarin self-management pilot study in children with primarily cardiac disease. *Thromb Res. United States:2010 Elsevier Ltd; 2010:e110-5.*
18. Dauphin C, Legault B, Jaffeux P, et al. Comparison of INR stability between self-monitoring and standard laboratory method: preliminary results of a prospective study in 67 mechanical heart valve patients. *Arch Cardiovasc Dis. Netherlands; 2008:753-61.*
19. Pernod G, Labarere J, Yver J, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen InternMed* 2008;23:1441-6.
20. Lalonde L, Martineau J, Blais N, et al. Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial. *Am Heart J. United States; 2008:148-54.*
21. Gialamas A, Yelland L, Ryan P, et al. Does point-of-care testing lead to the same or better adherence to medication? A randomised controlled trial: the PoCT in General Practice Trial. *Med JAust* 2009;191:487 - 91.
22. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol. England; 2004:557-64.*
23. Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost. England; 2004:584-91.*
24. Gardiner C, Longair I, Pescott MA, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: does it work outside trial conditions? In: *J Clin Pathol. England; 2009:168-71.*

25. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol. Ireland*; 2005:37-45.
26. MASSON Christelle Enquête téléphonique réalisée auprès de 200 médecins généralistes des Yvelines concernant le suivi des personnes âgées sous antivitamines K. Thèse d'exercice : Médecine : Paris 5 Cochin Descartes
27. Virginie Siguret , Laboratoire d'hématologie, groupe hospitalier Charles-Foix – Jean-Rostand Vitamine K : métabolisme, élément de physiopathologie Volume 12, numéro 6, Novembre-Décembre 2006
28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport thématique. Les anticoagulants en France en 2012. Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012.
29. SIMONNET V, CAMBUS JP, LÉGER P, BONEU B. Antivitamines K : utilisation pratique. *Encycl Méd Chir, Hématologie*, 13-022-D, 2003.
30. EBERLE F CoaguChek® XS Plus : document de formation réservé aux professionnels de santé. Laboratoire Roche, Février 2008.
31. HELFT G, BLACHER J. Automesure de l'INR : pour quels patients ?
Press Med 2008 ; 37 (6) : 1069-1072.
32. Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose. Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante.
http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/UtilisationsAntivitaminesK_pratique2000.pdf
33. Drouet L, Fiessinger JN, Boneu b, et al. Mobilisation pour les antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2000 ;12 :347-9.
34. Gras-Champel V, Pannier M, Tellier V, et al. Hémorragies intracrâniennes associées à un traitement anticoagulant oral : analyse de 38 observations. *Thérapie* 2002; 57(3):297-301.
35. Levine MN; Raskob G; Beyth RJ. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment : the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126 (3)Suppl:287S-310S.
36. Finazzi, G, Brancaccio, V, Schinco, P, et al A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3:848-853.

37. Casais, P, Luceros, AS, Meschengieser, S, et al Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol* 2000;63:192-196.
38. Torn M, Bollen WL, Van der Meer FJ et al Risks of anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005 Jul 11;165(13):1527-32.
39. Debray M, Pautas E, Couturier P, et al. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Rev Med Inter* 2003; 24:107-117.
40. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-99.
41. Penning van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR et al. Characteristics of anticoagulation therapy and comorbidity related to over anticoagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:569-7.
42. White, RH, Beyth, RJ, Zhou, H, et al Major bleeding after hospitalization for deep vein thrombosis. *Am J Med* 1999;107:414-424.
43. Potapov, EV, Ignatenko, S, Nasser, BA, et al Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. *Ann Thorac Surg* 2004;77:869-874
44. Shireman, TI, Howard, PA, Kresowik, TF, et al Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362-2367
45. Rothberg, MB, Celestin, C, Fiore, LD, et al Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143,241-250
46. Lévesque H. Risques hémorragiques sous antivitamine K au cours de la maladie thrombo-embolique veineuse. *J Mal Vasc* 2002 Jun ;27(3):129-36.
47. Broekmans A, Bertina R, Loeliger E, Hofman V, Klingemann H. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*.1983;49(3):251.
48. Grimaudo V, Guissaz F, Hauert J, Sarraj A, Kruithof E, Bachmann F. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S. *British Medical Journal*.1989;298(6668):233-4.
49. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1095-106.

50. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al Interaction between paracetamol and warfarin in patients : a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica*. 2006;91(12):1621–7.
51. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs J, Bégaud B, the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions : a cross sectional study in medical departments. *British Medical Journal*. 2000;320:1036.
52. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les médicaments antivitamine K (AVK). Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque. Saint-Denis : AFSSAPS; 2004.
<http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Etudes-et-enquetessur-les-AVK/%28offset%29/4>
53. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux ; 2007.
<http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-lesprofessionnels-de-sante/>
54. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. ANSM ; 2012.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-lesprofessionnels-de-sante/%28offset%29/2>
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Schéma commun des autorisations de mise sur le marché des spécialités antivitamine K (AVK). Saint-Denis : AFSSAPS; 2011 <http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-lesprofessionnels-de-sante/%28offset%29/2>
55. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G,
« Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) », dans *Chest*, vol. 133, no 6 Suppl, juin 2008:160S–198S.
56. N. El Khorb, I. Lahlou, L. Ouaha, H. Akoudad Le journal marocain de cardiologie V (2011) Service de Cardiologie, CHU Hassan II, Fès Utilisation pratique des AVK
57. Organisation Mondiale de la Santé. Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Série de rapports techniques, N°687. 1983.

58. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antivitamines K (AVK). Saint-Denis : AFSSAPS; 2009. <http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/%28offset%29/2>
59. Hirsh J., Oral anticoagulant therapy. Urgent need for standardization, *Circulation* 86 (1992) 1332-1335.
60. Ng V.L., Levin J., Corash L., Gottfried E.L., Failure of the international normalized ratio to generate consistent results within a local medical community, *Am. J. Clin. Pathol.* 9 (1993) :689-694.
61. Swaim W.R., Prothrombin time reporting and the international normalized ratio system. Improvements are needed, *Am. J. Clin. Pathol.* 99 (1993) : 653-655.
62. Triplett D.A., Brandt J., International normalized ratio. Has their time come, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 117 (1993) : 590-592.
63. Critchfield G.C., Bennett S.T., The influence of the reference mean prothrombin time on the international normalized ratio, *Am. J. Clin. Pathol.* 102 (1994) : 806-810.
64. Peters R.H.M., Van den Besselaar A.M.H.P., Olthuis F.M.F.G., Determination of the mean normal prothrombin time for assessment of international normalized ratio: usefulness of lyophilized plasma, *Thromb. Haemostasis* 66 (1991) :442-445.
65. Van den Besselaar A.M.H.P., Comparison of lyophilized plasmas with fresh plasmas for calibration of thromboplastin reagent in oral anticoagulant, *Brit. J. Haematol.* 93 (1996) : 437-444.
66. Cunningham M.T., Johnson G.F., Pennell B.J., Olson J.D., The reliability of manufacturer-determined instrument-specific international sensitivity index values for calculating the international normalized ratio, *Am. J. Clin. Pathol.* 102 (1994) : 128-133.
67. Van den Besselaar A.M.H.P., Bertina R.M., Multicenter study of thromboplastin calibration precision. Influence of reagent species, composition and international sensitivity index (ISI), *Thromb. Haemostasis* 69 (1993) :35-40.
68. Holland L.J., Lawrie A.S., Hunt B.J., Evidence of discrepant commercial ISI assignment, *Blood Coagul. Fibrinolysis* 3 (1992) :493-494
69. Becker D.M., Humphries J.E., Walker F.B. et al., Standardizing the prothrombin time. Calibrating coagulation instruments as well as thromboplastin, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 117 (1993):602-605.
70. Chantarangkul V., Tripodi A., Mannucci P.M., Bianchi-Bonomi A., The effect of instrumentation on thromboplastin calibration, *Thromb. Haemostasis* 67 (1992) :588-589.

71. Evatt B.L., Brogan D., Triplett D.A., Waters G., Effect of thromboplastin and instrumentation on the prothrombin time test, *Clin.Lab. Haematol.* 3 (1981) :331-342.
72. Poggio M., Van den Besselaar A.M.H.P., Van der Velde E.A., Bertina R.M., The effect of some instruments for Prothrombin Time testing on the international sensitivity index (ISI) of two rabbit tissue thromboplastin reagents, *Thromb. Haemostasis* 62 (1989) : 868-874.
73. Ray M.J., Smith I.R., The dependence of the International Sensitivity Index on the coagulometer used to perform the prothrombin time, *Thromb. Haemostasis* 63 (1990) : 424-429.
74. WHO Expert Committee on biological standardization. 33rd Report. Requirements for thromboplastin and plasma used to control oral anticoagulant therapy, *WHO Techn. Rep. Ser.* 687(1983) : 81-105.
75. Goguel A.F., Houbouyan L.L., Roussi J.H., Calibrated plasma procedure and INR for prothrombin time standardisation. Data from the French etalonorme quality control surveys, *Thromb. Haemostasis* 58 (1987) :296 (abstract).
76. Goguel A.F., Roussi J.H., Houbouyan L.L., A new approach in one-stage prothrombin time standardization: use of calibrated control plasmas, in: Coccheri S., *Proceedings of the Vth International Congress on thrombo-embolic diseases*, Coccheri S., Bologna, Italy, *Quaderni della Coagulazione*, 1980: 322-324
77. Houbouyan L.L., Les plasmas de référence calibrés : un moyen simple et efficace de standardiser le temps de Quick, these, Université de Rouen, France, 1983.
78. Houbouyan L.L., Goguel A.F., Procedures of reference calibrated plasmas for prothrombin time standardisation: data from French interlaboratory surveys. *Thromb. Haemostasis* 69 (1993) :663.
79. Houbouyan L.L., Goguel A.F., Long-term french experience in INR standardization by a procedure using plasma calibrants, *Am. J. Clin. Pathol.* 108 (1997) :83-89.
80. Kazama M., Suzuki S., Abe T. et al., Evaluation of international normalized ratios by a controlled field survey with 4 different reagents, *Thromb. Haemostasis* 64 (1990) : 535-541.
81. Pi D.W., Raboud J.M., Filby C., Carter C.J., Effect of thromboplastin and coagulometer interaction on the precision of the international normalized ratio, *J. Clin. Pathol.* 48 (1995) : 13-17
82. Evatt B.L., Brogan D., Triplett D.A., Waters G., Effect of thromboplastin and instrumentation on the prothrombin time test, *Clin.Lab. Haematol.* 3 (1981) :331-342.

83. Van den Besselaar A.M.H.P., Evatt B.L., Brogan D.R., Triplett D.A., Proficiency testing and standardization of prothrombin time: effect of thromboplastin, instrumentation and plasma, *Am. J. Clin. Pathol.* 82 (1984) :688-699.
84. Koepke J., Use of survey validated plasmas as a means of prothrombin time standardisation of the coagulation assays, Triplett D.A., Skokie, Illinois, College of American Pathologists, 1982:105-112.
85. Miale J.B., Kent J.W., Standardisation of the therapeutic range for oral anticoagulants based on standard reference plasmas, *Am. J. Clin. Pathol.* 60 (1972) : 453-457.
86. Miale J.B., Loeliger E.A., 'Reference plasmas' in the laboratory control of oral anticoagulants, *Thromb. Diath. Haemorrh.* 33(1975) : 163-164.
87. Goguel A.F., in: Triplett D.A. (Ed.), Standardization of coagulation assays: An overview, Triplett D.A., Skokie, Illinois, College of American Pathologists, 1982: 120-124.
88. Goguel A.F., 1~ditoriaux, tableaux de r6sultats trimestriels et commentaires, in : *Annales du contr6le de qualit6 national en h6matolo-gig Laboratoire national de la sante, Paris/Agence du medicament, Saint-Denis, France.*
89. Clarke K., Taberner D.A., Thomson J.M., Morris J.A., Poller L., Assessment of value of calibrated lyophilised plasmas to determine international sensitivity index for coagulometers, *J. Clin. Pathol.* 45(1992) :58-60.
90. Poller L., Thomson J.M., Taberner D.A., Clarke D.K., The correction of coagulometer effects on international normalized ratios. A multicentre evaluation, *Br. J. Haematol.* 86 (1994) : 112-117.
91. Poller L., Triplett D.A., Hirsh J., Carroll J., Clarke K., The value of plasma calibrants in correcting coagulometer effects on international normalized ratio. An international multicenter study, *Am. J. Clin. Pathol.* 103 (1995) :358-365.
92. Van den Besselaar A.M.H.P., Comparison of lyophilized plasmas with fresh plasmas for calibration of thromboplastin reagent in oral anticoagulant, *Brit. J. Haematol.* 93 (1996) : 437-444.
93. Tripodi A., Chantarangkul V., Manotti C. et al., A Simplified procedure for thromboplastin calibration. The usefulness of lyophilized plasmas assessed in a collaborative study, *Thromb. Haemostasis* 75 (1996) :309-312.
94. Hubbard A.R., Margetts S.M.L., Barrowcliffe T.W., INR determination using calibrated reference plasmas, *Br. J. Haematol.* 98(1997) :74-78.

95. Stevenson K., Craig s., Dufty J.M.K., Taberner D., System ISicalibration: a universally applicable scheme is possible only whencoumarin plasma calibrants are used, Br. J. Haematol. 96 (1997) :435-441.
96. Houbouyan L., Bonvarlet M.N., Comby S. et al., INR standardization by the calibrated plasma procedure (CPP), ThrombHaemostasis 73 (1995) :1238 (abstract). CoaguChek XS System - Manuel d'utilisation. consulté le 2 octobre 201: URL: http://www.poc.roche.com/en_US/pdf/DC-ART-04837991001WEB.pdf.
97. HAS. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé - Avis de la commssion du 12 juillet 2011.
98. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par les antivitamines K. Octobre 2008. URL: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200902/synthese_inr_1437.pdf.
99. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. Health Technol Assess. England; 2007:iii-iv, ix-66.
100. Murray ET, Fitzmaurice DA, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now? British Journal of Haematology. 2004 Nov;127(4):373-8.
101. Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvelier B, Geoffroy E, Dauphin C, Dubray C, et al. Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio. The Journal of heart valve disease. 2011 Sep;20(5):518-25.
102. HELFT G, BLACHER J. Automesure de l'INR : pour quels patients ? Press Med 2008 ; 37 (6) : 1069-1072.
103. COSMI B, PALARETI G, MOIA M, CARPENEDO M, PENGO V, BIASIOLO A et al. Accuracy of a Portable Prothrombin Time Monitor (CoaguChek®) in Patients on Chronic Oral Anticoagulant Therapy : A prospective Multicenter Study. Thromb Res 2000; 100 (9): 279-286.
104. ANSELL J, JACOBSON A, LEVY J, VÖLLER H, HASENKAM JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. Int J Cardiol 2005; 99 (1) : 37-45.

105. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Dossierthématique AVK – informations pour les patients.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-lespatients-10-questions-pour-eviter-un-accident/%28offset%29/1>
106. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Schéma commun desautorisation de mise sur le marché des spécialités antivitamine K (AVK). Saint Denis :AFSSAPS; 2011.
<http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-lesprofessionnels-de-sante/%28offset%29/2>
107. Quizz sur les anticoagulants de la famille des antivitamine K : dix questions pouréviter les accidents.<http://www.automesure.com/Pages/avertisset.html>
108. SOBIERAJ-TEAGUE M, DANIEL D, FARRELLY B, COGHLAN D, GALLUS A.Accuracy and clinical usefulness of the CoaguChek® S and XS Point of Care devices when starting warfarin in a hospital outreach setting
109. TABOULET P., FEUGEAS JP.Biologie délocalisée ou centralisée? Introduction au concept de biotest-dépendance.J Eur Urgences 2006 ; 19 (1) : 21-27.
110. FERMANN GJ, SUYAMA J.Point of care testing in the emergency department. J Emerg med 2002; 22 (4): 393-404
- AFSSaPS. Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance dujeudi 24 mars 2011. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Pointspresse/Points-dinformation-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-24-mars-2011-Communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Pointspresse/Points-dinformation-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-24-mars-2011-Communique/(language)/fre-FR).
111. AFSSaPS. autorisation de mise sur le marché du Xarelto. consultation le 28 septembre 2011:
<http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-dune-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-demedicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-lacommercialisation/XARELTO-R>
112. AFSSAPS. Autorisation de mise sur le marché du Pradaxa. consulté le 28 septembre 2011:[http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-dune-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-demedicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-lacommercialisation/PRADAXA-R/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-dune-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-demedicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-lacommercialisation/PRADAXA-R/(language)/fre-FR)

113. AFFSAPS. Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM
Séance du jeudi 28 avril 2011
114. Medscape education. Coagulation Simplified : Newer Oral Anticoagulant Agents.
http://www.medscape.org/viewarticle/725813_9.
115. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
116. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
117. EMA. Pradaxa - Summary of product characteristics.
118. EMA. XALERTO- Summary of product characteristics
119. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res. United States*: 2010 Elsevier Ltd; 2010:175-82.
120. Landman GW, Gans RO. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2011;364:1178; author reply
121. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
122. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
123. HAS. Avis de la commission de transparence sur le Xarelto - CT 6017. 21 janvier 2009.
124. HAS. Avis de la commission de transparence sur le Pradaxa - CT 5528. 16 juillet 2008.
125. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. ANSM ; 2012.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/%28offset%29/2>
126. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
127. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

128. Medscape education. Coagulation Simplified : Newer Oral Anticoagulant Agents:http://www.medscape.org/viewarticle/725813_

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتنتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس الرباط
كلية الطب والصيدلة - بالرباط

أطروحة رقم : 15

سنة : 2015

**مقياس مدى السيولة الدم : الجوانب التقنية،
المتابعة العلاجية و المستجدات
أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : شيماء بلمقدم

المزداة في 06 يناير 1991 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مدى السيولة الدم, التوحيد القياسي , قياس الذات ومضادات التخثر
الجديدة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد القادر بلمكي أستاذ علم الدم
مشرف	السيدة: سعاد بنكيران أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي
أعضاء	السيد: عز العرب مسرار أستاذ علم الدم البيولوجي
	السيدة: نزهة مسعودي أستاذة علم الدم