

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2014

Thèse N° 122/014

**Automesure de l'INR :  
Evaluation du dispositif qLabs®  
(A propos de 26 Cas)**

THESE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/11/2014

PAR  
Mlle.SLASSI SENNOU KENZA  
Née le 15/09/1989 à Fès  
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Automesure – INR – qLabs®

JURY

M. AKOUDAD HAFID..... PRESIDENT et RAPPORTEUR  
Professeur de Cardiologie  
Mme. LAHLOU IKRAM ..... } JUGES  
Professeur de Cardiologie  
Mme . OUAHA LATIFA..... }  
Professeur de Cardiologie

# PLAN

INTRODUCTION.....	9
MATERIEL ET METHODE.....	12
I–Patients inclus : .....	13
1–Critères d'inclusion : .....	13
2–Critères d'exclusion : .....	13
II–Matériel : .....	14
1–L'électromètre qLabs® : .....	14
2–Laboratoire d'hémostase du CHU Hassan II de Fès : .....	19
3–Mode de recueil des données : .....	20
III–METHODE : .....	22
1–Plan expérimental : .....	22
2– Analyse Statistique : .....	23
RESULTATS .....	26
I–Analyse épidémiologique : .....	27
1–Répartition selon le sexe : .....	27
2–Répartition selon l'âge : .....	27
II–Répartition en fonction de l'indication du traitement AVK : .....	28
III– Equilibre thérapeutique sous AVK : .....	29
IV–Analyse statistique : .....	30
1–Test de Bland Altman : .....	30
2–Régression de Passing Bablok : .....	32
3– Fiabilité des résultats en fonction de la décision thérapeutique : .....	33
NOTRE ETUDE EN BREF .....	34
DISCUSSION.....	35
I–Généralités sur les AVK : .....	36
1–Physiologie de l'hémostase : .....	36
2–Historique des AVK (9) : .....	41
3–Propriétés pharmacologiques : .....	42
4–Facteurs influençant l'efficacité d'un traitement par AVK : .....	45

5- Indications :	49
6-Contre indications :	51
7-Effets indésirables :	54
8-Instauration du traitement par AVK :	56
9- Education thérapeutique :	57
10-AVK disponibles au Maroc :	58
II- Surveillance de l'efficacité thérapeutique des AVK : Place de l'INR.	59
1 -Le Rapport International Normalisé :	59
2- INR : Modalités du laboratoire (33 ; 34).	62
3 - INR capillaire par moniteur portable :	66
4-Rythme de surveillance:	67
III- L'automesure de l'INR :	68
1-Présentation des dispositifs d'automesure de l'INR :	69
2- Deux possibilités : l'automesure et l'autogestion.	73
3-Avantages de l'INR capillaire :	76
4-Automesure de l'INR : pour quels patients ?	79
5-L'intérêt aux urgences :	79
6-Diffusion des dispositifs d'automesure :	82
IV- Evaluation du dispositif qLabs® :	85
1-Comparaison de notre travail avec la littérature :	85
2-Evaluation de la concordance qLabs® / Laboratoire :	86
3- A propos d'autres moniteurs portables :	87
4-Origine des différences de mesure entre moniteur portable et automate de laboratoire :	90
V-Limites de notre étude :	92
VI- Perspectives ultérieures :	93
CONCLUSION	97
RESUMES	100
Bibliographies	104

## Liste des Tables

Tableau 1 : Résultats d'INR pour chaque patient.....	30
Tableau 2 : Facteurs et protéines de la coagulation.....	38
Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques des différents AVK .....	44
Tableau 4 : Liste non exhaustive des aliments pouvant faire varier l'INR .....	47
Tableau 5 : Principaux médicaments potentialisant l'action des AVK .....	48
Tableau 6 : Principales interactions médicamenteuses des AVK .....	49
Tableau 7 : Récapitulatif des Recommandations 2007 concernant les prélèvements destinés aux tests d'Hémostase .GEHT .....	65
Tableau 8 : Caractéristiques de quelques appareils d'automesure de l'INR .....	70
Tableau 9: Comparaison des corrélations.....	87

# Liste des Figures

Figure 1 : Le système qLabs®. 2012 Micropoint Biotechnologies, Inc. ....	14
Figure 2 : Etape 1 – Allumer l'appareil. ....	15
Figure 3 : Etape 2 – Insérer la bandelette réactive. ....	15
Figure 4 : Etape 3 – Modifier et/ou valider le code de la bandelette. ....	15
Figure 5 : Etape 4 – Attendre la mise en température de l'appareil. ....	16
Figures 6,7 : Etape 5 –Ajouter une goutte de sang capillaire (>10 µl). ....	16
Figure 8 : Etape 6 – Analyse de l'échantillon (2 minutes). ....	17
Figure 9 : Etape 7 –Lire le résultat. ....	17
Figure 10: Bandelette réactive qLabs®. ....	18
Figure 11 ; Fiche d'exploitation : Dosage de l'INR chez les patients sous AVK.....	21
Figure 12: Répartition des patients en fonction du sexe. ....	27
Figure 13: Répartition des patients en fonction de l'âge. ....	28
Figure 14: Répartition des patients en fonction de l'indication du traitement AVK. ....	29
Figure 15: Répartition des patients en fonction de leur équilibre thérapeutique. ....	29
Figure 16: Graphique de Bland Altman. ....	31
Figure 17: Régression de Passing Bablok.....	32
Figure 18: Schéma de l'hémostase primaire et liens avec la coagulation ....	37
Figure 19: Schéma de la coagulation . ....	40
Figure 20 : Mécanisme d'action des AVK ....	43
Figure 21 : Présentation du Sintrom®.....	59
Figure 22: Paramètres explorés par leTP ....	60
Figure 23 : Appareil qLabs®. ....	71
Figure 24: PRINCIPAUX MODÈLES D'ORGANISATION DES SERVICES POUR LE SUIVI DE L'ACO	75
Figure 25: Corrélation entre qLabs et Sysmex CA-500. ....	87

# ABREVIATIONS

**Ac C:** Anticoagulants Circulants

**ACC:** American College of Cardiology

**ACFA :** Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

**ADP :** Adénosine di-Phosphate

**AFSSAPS :** Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AHA :** American Heart Association

**AINS :** Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

**ANSES :** Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

**ATP :** Adénosine Triphosphate

**AVC :** Accident Vasculaire Cérébral

**AVCI :** Accident Vasculaire Cérébral Ischémique

**AVK :** Antivitamine K

**Ca:** Calcium

**CE :** Conforme aux Exigences

**CHU :** Centre Hospitalier Universitaire

**CMD :** Cardiomyopathie Dilatée

**CP :** Culot Plaquettaire

**CQ :** Contrôle Qualité

**CTAD:** Citrate, Theophylline, Adenosine, and Dipyridamole

**CYP :** Cytochrome

**DT :** Décision Thérapeutique

**EP :** Embolie Pulmonaire

**ESC:** European Society of Cardiology

**FA:** Fibrillation Auriculaire

**FT:** Facteur Tissulaire

**GBEA** : Guide de Bonne Exécution des Analyses

**GEHT** : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

**GP** : Glycoprotéine

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IDM** : Infarctus du Myocarde

**INR** : International Normalized Ratio

**ISI** : Indice de Sensibilité International

**ISMAAP**: International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients

**ISO** : International Organization of Standardization

**KHPM** : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

**LA** : Lupus Anticoagulant

**Mg** : Magnésium

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PET** : Polyéthylène Téréphtalate

**PIVKA** : Protein Induced by Vitamin K Absence

**QC** : Quality Control

**RIN** : Rapport International Normalisé

**RTF** : Recombinant Tissue Factor

**rt-PA** : Recombinant Tissue Plasminogen Activator

**SD** : Standard Deviation

**SFC** : Société Française de Cardiologie

**TCA** : Temps de Céphaline Activée

**TE** : Thromboembolique

**TFPI**: Tissue Factor Pathway Inhibitor

**TP**: Taux de Prothrombine

**t-PA** : Tissue plasminogen activator

**VG** : Ventricule Gauche

**Vit**: Vitamine

**WHO**: World Health Organization

# INTRODUCTION

Depuis plus de 50 ans, l'anticoagulation orale par antivitamine K (AVK) est devenue le traitement de référence des pathologies thrombotiques.

En effet, les AVK sont utilisés dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et pour la prévention chez les malades à risque thromboembolique (arythmie complète par fibrillation auriculaire, sujets porteurs de valve cardiaque, thrombophilie biologique constitutionnelle...).

Néanmoins, l'efficacité des AVK est indissociable de leur principal risque : la survenue d'évènements hémorragiques parfois graves. De plus, du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques complexes et de leurs nombreuses interactions médicamenteuses, ils sont marqués par une variabilité inter et intra-individuelle imposant le recours à une surveillance biologique de l'effet anticoagulant obtenu.

Par la même occasion, cette thérapeutique requiert d'importantes ressources du système de soins et implique un certain nombre de contraintes aux patients (prélèvements veineux réguliers, observance irréprochable, précautions alimentaires...).

Sans aucun doute, les patients recevant un traitement AVK à long terme doivent être soigneusement contrôlés et être très compliants. Un système optimal doit permettre de les surveiller régulièrement, de réaliser des mesures précises avec une adaptation rapide des doses si nécessaire.

Le paramètre biologique mesuré est l'International Normalized Ratio (INR). Jusqu'ici, cette mesure nécessite une ponction veineuse et le prélèvement doit être analysé au laboratoire. Les résultats peuvent être influencés par la mauvaise qualité du prélèvement ou un trop long délai (transport et analyse).

Dans les années 1980, des systèmes de mesures de l' INR par un moniteur portable se sont développés, offrant plusieurs avantages : obtenir des résultats en deux minutes par analyse de sang capillaire après ponction du bout de doigt, éviter la ponction veineuse, et adapter la posologie du médicament immédiatement, diminuant ainsi les complications du traitement anticoagulant.

Simple d'utilisation, ces coagulomètres portables apporteraient une certaine autonomie au patient. Ce dernier pourrait adhérer à une stratégie d'automesure, où il réaliserait le test puis communiquerait le résultat à son médecin qui s'occuperait de l'ajustement posologique. Mais également, s'inscrire dans une stratégie d'autocontrôle, où il assurerait en prime cette adaptation thérapeutique.

En bref, le but de ces moniteurs portables, comme pour les glycémies capillaires, est d'améliorer la prise en charge des patients sous AVK et de faciliter la surveillance de leur traitement.

L'objectif de notre travail, réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès, est d'étudier la concordance des mesures d'INR sur sang capillaire obtenues grâce à un dispositif portatif ; à savoir l'appareil qLabs®PT-INR de la société Micropoint ; avec celles du laboratoire d'hémostase du même CHU, et ceci chez des patients sous AVK depuis plus de quatre semaines.

# **MATERIEL ET METHODE**

Notre étude est une étude prospective, réalisée au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès, du 10/09/2014 au 26/09/2014, chez une population de patients sous AVK.

L'objectif de notre travail est d'évaluer la validité de l'INR capillaire réalisé par un professionnel de santé, et mesuré grâce au coagulomètre qLabs®, par comparaison avec une mesure classique par prélèvement veineux.

## **I-Patients inclus :**

Notre étude a intéressé des patients hospitalisés auparavant au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, et suivis régulièrement en consultation ambulatoire.

Tous nos patients ont bénéficié d'un interrogatoire et d'une analyse de leur dossier médical, afin de relever les principales informations médico-administratives et de les consigner sur une fiche de recueil de données spécialement conçue pour ce travail.

### **1-Critères d'inclusion :**

Les patients inclus dans notre étude répondent aux critères suivants :

- Ils sont âgés de plus de 18 ans.
- Ils sont sous traitement AVK depuis plus de 4 semaines.
- Ils sont tous sous acénocoumarol: Sintrom®.
- Ils sont tous suivis par un INR.

### **2-Critères d'exclusion :**

Sont exclus de ce travail :

- Les patients ayant refusé de participer à l'étude.
- Les patients avec un taux d'hématocrite non compris entre 30 % et 55%.
- Les patients dont le lecteur qLabs® a affiché « TEST ERROR » en guise de résultat, signalant un consommable défectueux.

## II-Matériel :

### 1-L'électromètre qLabs® :



Figure 1 : Le système qLabs®. 2012 Micropoint Biotechnologies, Inc.

#### 1-1-Le système qLabs® comprend les composants suivants:

- Un coagulomètre qLabs®.
- Des bandelettes réactives qLabs®.
- Un appareil de ponction pour le prélèvement de sang capillaire.

#### 1-2-Modalités d'utilisation :

Les modalités d'utilisation du qLabs® respectaient les préconisations du fabricant, à savoir :



Figure 2 : Etape 1 – Allumer l'appareil.



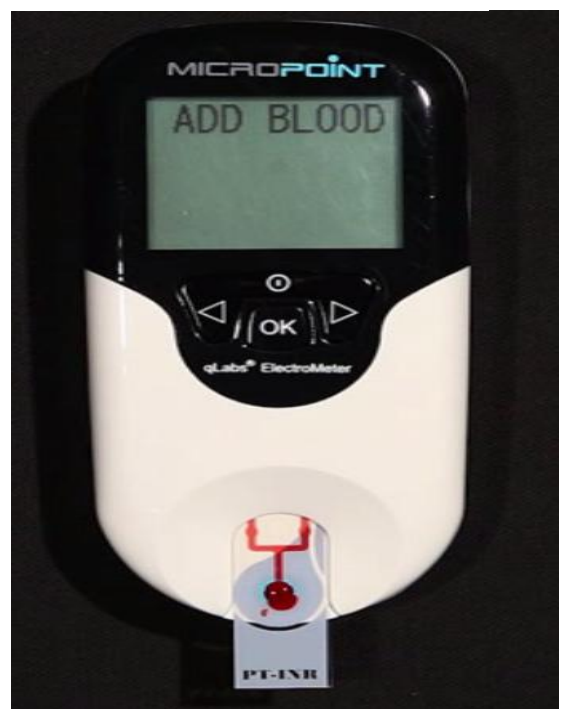
Figure 3 : Etape 2 – Insérer la bandelette réactive.



Figure 4 : Etape 3 – Modifier et/ou valider le code de la bandelette.



Figure 5 : Etape 4 – Attendre la mise en température de l'appareil.



Figures 6,7 : Etape 5 –Ajouter une goutte de sang capillaire. (>10 µl).



Figure 8 : Etape 6 – Analyse de l'échantillon (2 minutes).



Figure 9 : Etape 7 –Lire le résultat.

### 1-3- La ponction capillaire :

La ponction capillaire a été réalisée par le même professionnel de santé, entraîné à l'utilisation du dispositif qLabs®.

Après désinfection des mains par une solution hydro-alcoolique, l'opérateur stérilise soigneusement le site de ponction par un produit antiseptique.

La ponction doit se faire sur le bord externe (jamais la pulpe, pour préserver la sensibilité) de la dernière phalange des 3 derniers doigts (jamais le pouce ni l'index) et sans utiliser de pression répétitive forte pour prélever l'échantillon.

Enfin, ce dernier est appliqué directement du doigt sur le puits échantillon de la bandelette réactive.

Le résultat apparaît en tant que valeur de Temps de Prothrombine (PT), de Rapport International Normalisé (INR) et de Contrôle Qualité (QC), avec la date et l'heure.

#### 1-4-Principe de l'analyse :

L'électromètre qLabs® détecte automatiquement l'insertion de la carte test et la porte jusqu'à une température prédéfinie en quelques secondes. Une fois qu'une goutte de sang est appliquée au puits échantillon, les canaux capillaires transportent le sang vers les zones de réaction, où il se mélange aux réactifs pré-imprimés et commence à coaguler. Chaque bandelette comprend deux zones de réaction : la zone d'analyse et la zone de contrôle. Chaque zone de réaction contient une paire d'électrodes auxquelles une tension constante est appliquée par l'électromètre qLabs®. Au moment de la coagulation du sang, il y a une variation du courant contrôlée entre les deux électrodes. L'électromètre qLabs® détecte cette variation dans la zone d'analyse et détermine les résultats de TQ et d'INR.

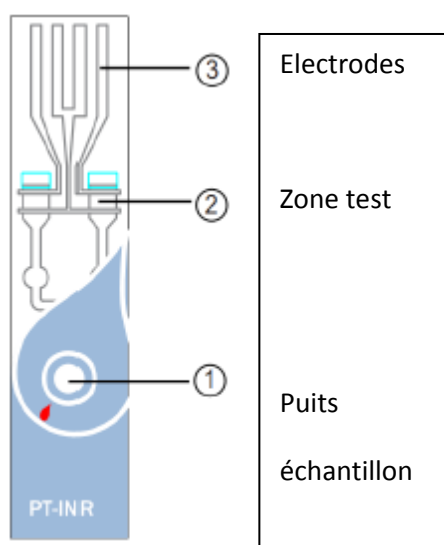


Figure 10: Bandelette réactive qLabs®.

#### 1-5-Contrôle de qualité de l'appareil :

Le dispositif qLabs® surveille également la variation du courant dans la zone de contrôle. Si le résultat de la zone de contrôle ne tombe pas dans une plage prédéfinie, le lecteur affiche un message « TEST ERROR » au lieu de présenter un résultat de TQ- INR éventuellement faux. Cette mesure de sécurité protège

l'utilisateur des situations dans lesquelles la bandelette réactive aurait pu être soumise à de mauvaises conditions de stockage ou de manipulation.

## 2-Laboratoire d'hémostase du CHU Hassan II de Fès :

Le TQ explore la voie extrinsèque de la coagulation. C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté dépourvu de plaquettes et recalifié en présence d'une grande quantité de thromboplastine tissulaire. L'INR permet de communiquer le TQ d'une manière standardisée.

En effet, l'  $INR = \left( \frac{TQ_{Patient}}{TQ_{Témoin}} \right)^{ISI}$  . Le laboratoire d'hémostase du CHU Hassan

II de Fès dispose de 3 automates pour son analyse: l'ACL TOP<sup>®</sup>, l'ELITE PRO<sup>®</sup>, et le SYSMEX<sup>®</sup>

Le réactif RecombiPlasTin 2G est la thromboplastine utilisée pour la détermination de l'INR par l'ACL TOP<sup>®</sup> et l'ELITE PRO<sup>®</sup>. C'est une thromboplastine de haute sensibilité (ISI=1,01 pour le couple ACL TOP/ RecombiPlastin 2G, et à 1,02 pour le couple ELITE PRO/ RecombiPlastin 2G) dont le constituant de base est un facteur tissulaire humain recombinant (RTF). A chaque lot de réactif correspond un ISI distinct. Chaque lot de réactif RecombiPlasTin 2G est calibré en comparaison d'un réactif standard interne avec un ISI certifié à l'aide du Standard International de Référence. Les valeurs ISI propres au réactifs sont indiquées dans chaque notice de celui-ci .Elles ont été déterminées pour des systèmes analytiques IL complets (instruments /réactifs). Les résultats en INR sont donnés automatiquement par les analyseurs de coagulation IL (après avoir programmé la valeur correspondante d'ISI).

Chaque jour, un contrôle qualité est effectué afin de s'assurer de la validité des résultats fournis par les automates.

La majorité de nos échantillons veineux (22/26) ont été analysés par l'ACL TOP®. Tandis que 4 prélèvements ont été étudiés par un automate distinct. (Panne de l'ACL TOP® au cours de l'étude obligeant d'avoir recours à un autre automate).

Comme tout test de coagulation, la phase pré-analytique doit être irréprochable.

Le sang a été prélevé dans un tube bouchon bleu (citrate de sodium 3.2 %) par ponction franche en utilisant des seringues jetables dotées d'une aiguille de 21gauge.

Les tubes ont été acheminés au laboratoire dans un délai maximal de 60 minutes à partir du moment de la réalisation du prélèvement veineux.

### **3-Mode de recueil des données :**

Le recueil des données a été effectué d'une manière prospective à l'aide d'une fiche d'exploitation remplie par le médecin au fur et à mesure des inclusions. Elle comprenait les principales informations médico-administratives des patients inclus, à savoir : l'identité du patient, l'indication du traitement anticoagulant, et le résultat de la mesure INR capillaire et veineuse.



Fiche d'exploitation  
Dosage de l'INR chez les  
patients sous AVK

DATE :

Identité :

Nom : Prénom : Age :

IP : N° d'ordre : Tél :

Taux d'hématocrite :

Indication de l'AVK :

Prothèse valvulaire  ACFA  MVTE

Dysfonction VG  Autres :

Dose AVK :

Cible thérapeutique :

Autres médicaments prescrits :

Principales comorbidités :

Heure du prélèvement et résultats :

	Laboratoire CHU	Bandelette
Heure du prélèvement		
INR		

CHU Hassan II - Fès -

Figure 11 : Fiche d'exploitation : Dosage de l'INR chez les patients sous AVK.

### **III-METHODE :**

#### **1-Plan expérimental :**

##### **1-1-Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective, d'équivalence des deux méthodes de mesure d'INR: mesure sur sang capillaire, au moyen du qLabs®, et mesure conventionnelle au laboratoire d'hémostase du CHU Hassan II, sur sang veineux.

##### **1-2-Protocole de l'étude :**

Nous avons d'abord effectué la ponction capillaire, puis immédiatement réalisé le prélèvement veineux sur un tube citraté pour la détermination au laboratoire du CHU.

Le protocole d'étiquetage des tubes a été celui utilisé en routine pour les prélèvements à destination du laboratoire.

Les tubes sont parvenus à ce dernier dans un délai maximal de 60 mn à compter du moment du prélèvement veineux.

Tous les prélèvements capillaires ont été réalisés par le même professionnel de santé.

Tandis que les prélèvements veineux ont été réalisés par deux opérateurs différents.

##### **1-3-Lieu de l'étude :**

Les prélèvements capillaires et veineux ont été réalisés au sein du service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès.

Les prélèvements veineux ont été traités au niveau du laboratoire d'hémostase du CHU Hassan II de Fès.

## **2- Analyse Statistique :**

Pour évaluer l'accord entre la mesure INR capillaire et INR veineux, nous avons utilisé le logiciel *MedCalc* qui nous a permis d'analyser:

- Le test de Bland et Altman.
- La régression de Passing Bablok.

En effet, dès 1996, les « *Annals of Clinical Biochemistry* » annonçaient, dans un éditorial (1), que les comparaisons de méthodes analytiques utilisant la régression linéaire et le test du coefficient de corrélation n'étaient plus tolérées. Seule la méthode de Bland et Altman (2) serait acceptée. En 1998, dans un éditorial plus nuancé (3), « *Clinical Chemistry* » distinguait différentes situations analytiques et soulignait l'intérêt des méthodes de Deming et de Passing-Bablok.

Notre étude consiste à comparer deux mesures quantitatives d'une même grandeur mesurées par deux instruments différents pour savoir si les deux instruments concordent. Et ceci dans un souci de valider une nouvelle méthode de mesure par rapport à une méthode de référence.

Les sources de différences entre les deux mesures viennent de la variabilité de chaque mesure. La variabilité d'une mesure quantitative a deux sources principales : la méthode elle-même (variabilité analytique) et l'individu (variabilités inter ou intra-sujet). La variabilité analytique dépend de l'exactitude de la mesure (écart éventuel à la « vraie valeur » ou tout du moins à la valeur obtenue par la méthode de référence) et de sa précision (ou reproductibilité de la mesure).

### **2-1- Méthode de Bland et Altman :**

La première étape pour évaluer l'exactitude d'une mesure par rapport à la mesure de référence est d'examiner graphiquement les données en traçant le nuage de point de la différence entre les deux mesures en fonction de leur moyenne.

A partir de ce graphique, il est aisé de se rendre compte si la moyenne des différences est différente ou non de zéro et si la différence entre les deux mesures varie en fonction du niveau de la mesure (différences importantes dans les valeurs extrêmes par exemple) (4).

Cette procédure a été décrite par Bland et Altman. Leur méthode graphique évalue la concordance entre deux mesures d'une même grandeur, mais elle laisse à l'utilisateur le soin de décider si cette concordance le satisfait ou non (et, en particulier, de décider si la différence entre les deux mesures est ou non cliniquement acceptable) (4).

Nous avons donc utilisé cette méthode pour comparer la mesure d'INR obtenue sur sang capillaire grâce à l'appareil portatif par rapport à la mesure obtenue sur sang veineux avec le laboratoire.

#### **2-2-Régression de Passing Bablok :**

La méthode de Bland et Altman ne permet pas de procurer un résultat chiffré de la comparaison. Il est possible d'affecter des chiffres statistiques à la comparaison de deux méthodes, mais il faut éviter certains pièges. Le premier d'entre eux consiste à se fonder sur le coefficient de corrélation pour évaluer la concordance. En effet, les résultats de deux méthodes de mesures peuvent être étroitement corrélés mais systématiquement différents. Ceci provient du fait que la concordance entre deux mesures suppose non seulement une relation linéaire entre elles (comme la corrélation), mais encore que la pente de la relation soit égale à 1 et l'intercept à l'abscisse soit égal à 1. De plus, le coefficient de corrélation est affecté par la variabilité de la mesure : pour un même niveau d'agrément, le coefficient de corrélation sera d'autant plus élevé que la variabilité entre sujets sera importante. Enfin, la régression linéaire néglige la variabilité de la méthode de mesure de référence (4).

Pour contourner les obstacles décrits ci-dessus, deux procédures de régression ont été spécifiquement mises au point pour comparer deux mesures. La première est la régression de Deming : cette procédure prend en compte la variabilité des deux mesures en utilisant le rapport des deux variances analytiques. Toutefois elle suppose que les erreurs de mesures (quelle que soit la méthode) suivent une distribution normale, ce que l'on ignore généralement et qui tend à ne pas être vérifié pour de nombreuses variables biologiques.

La seconde méthode est la régression de Passing-Bablok. Il s'agit d'une méthode non paramétrique d'estimation de la pente de la relation entre les deux mesures comparées et de l'ordonnée à l'origine de cette relation. Cette méthode a l'avantage d'être moins sensible aux données extrêmes et de ne pas faire d'hypothèse sur la distribution des erreurs. Si l'intervalle de confiance à 95 % de la pente de la relation inclut 1 et celui de l'intercept à l'abscisse 0, on considère qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes (4).

Nous avons donc utilisé cette régression pour l'analyse de nos données.

# RESULTATS

## I-Analyse épidémiologique :

Entre le 10 et le 26 Septembre 2014, 30 patients sous AVK, auparavant hospitalisés au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, ont été convoqués (après leur consentement) au service afin de participer à l'étude.

Sur les 30 patients, 4 furent exclus de l'étude. (1 patient avait un taux d'hématocrite inférieur à 30%, 2 patients avaient un message « TEST ERROR » en guise de résultat affiché par le lecteur, et 1 patient avait un taux d'hématocrite inférieur à 30% en plus d'un résultat « TEST ERROR »).

Au total donc, ont été analysés les paramètres de 26 patients (N=26).

### 1-Répartition selon le sexe :

Dans notre série 54% des patients sont des femmes versus 46% d'hommes, avec un sexe ratio de 1,16.

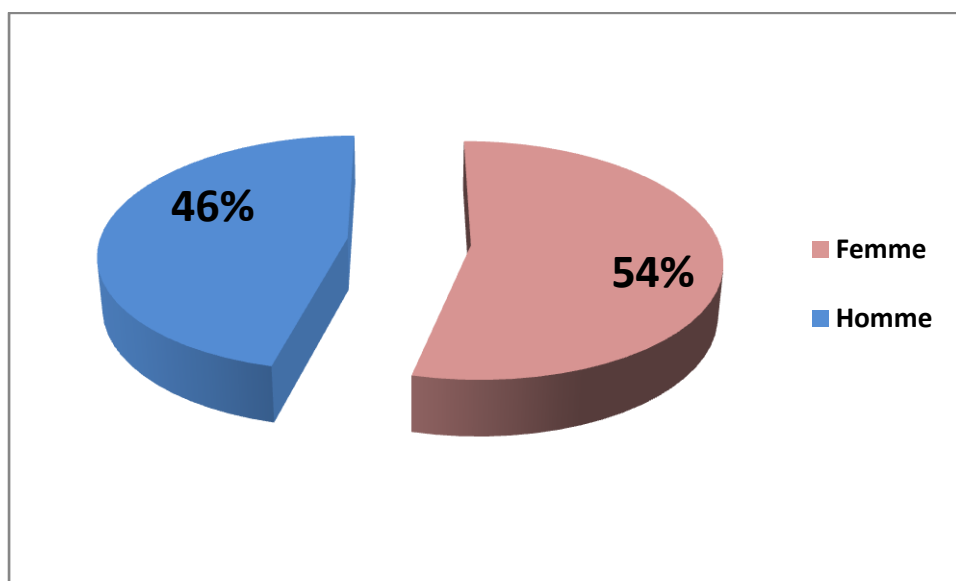


Figure 12: Répartition des patients en fonction du sexe.

### 2-Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 58 ans avec des extrêmes d'âge entre 34 et 81 ans.

La majorité de notre population (42,31%) est âgée entre 50 et 65 ans.

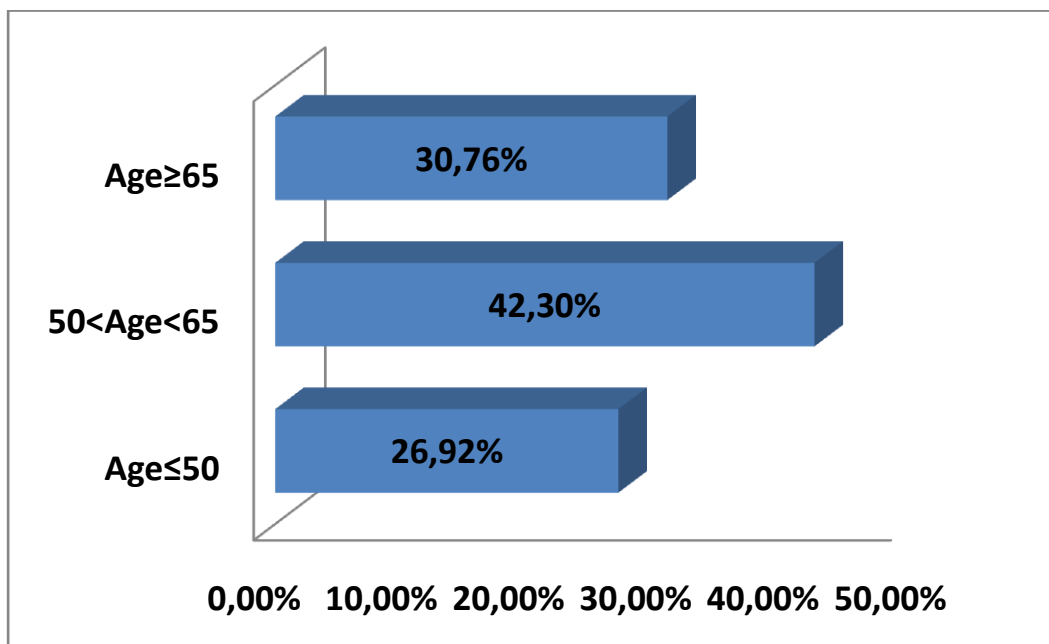


Figure 13: Répartition des patients en fonction de l'âge.

## II-Répartition en fonction de l'indication du traitement AVK :

Chez nos patients, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire représente de loin la première indication d'un traitement par AVK avec 42% des cas (12 patients/26), suivie par la prévention des événements thromboemboliques artériels après un infarctus du myocarde compliqué d'un événement à risque thrombotique (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, anévrisme ventriculaire gauche ) avec 28% des cas . Puis, vient au troisième rang les l'existence de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques avec 24% des cas (7patients /26). Enfin, partagent le dernier rang, le traitement par AVK pour embolie pulmonaire et pour cardiomyopathie dilatée en dysfonction VG sévère avec 3% des patients chacune (1patient /26).

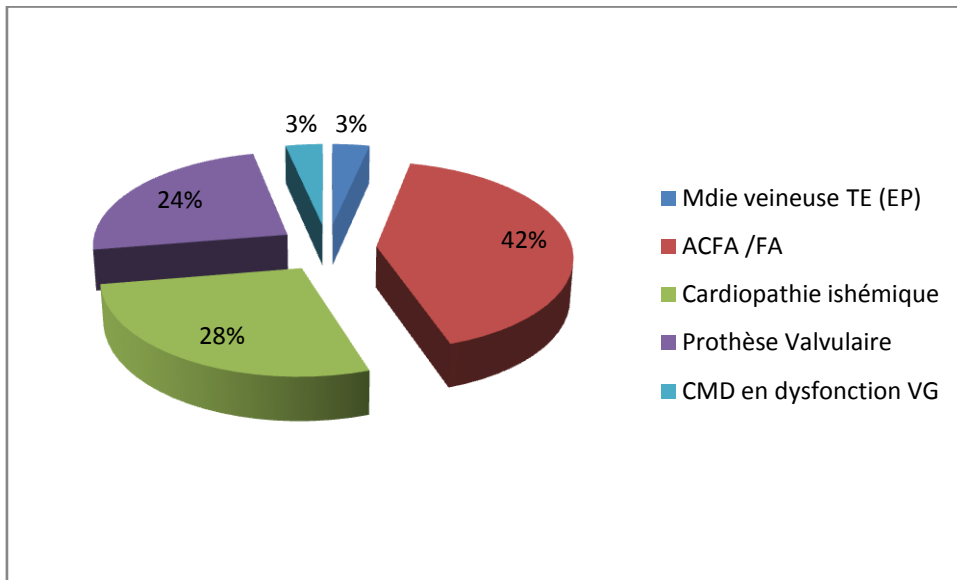


Figure 14: Répartition des patients en fonction de l'indication du traitement AVK.

### III- Equilibre thérapeutique sous AVK :

En se basant sur les mesures INR laboratoire, 35% (9 /26) de nos patients seulement étaient équilibrés sous AVK. 42% (11 /26) de nos malades avaient un INR au dessous de la zone thérapeutique, alors que 23% (6/26) étaient en surdosage asymptomatique.

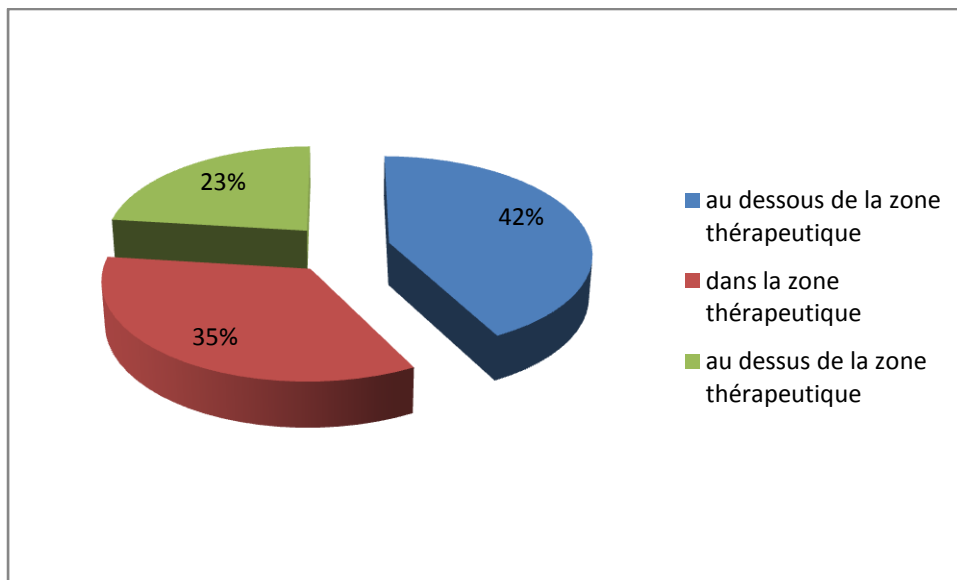


Figure 15: Répartition des patients en fonction de leur équilibre thérapeutique.

## IV-Analyse statistique :

Nous avons comparé les résultats d'INR obtenus par la méthode classique, à ceux obtenus par la méthode capillaire.

Le tableau suivant représente les valeurs d'INR pour chaque patient, la différence des deux mesures et leur moyenne.

Patient	Mesure INR qLabs®	Mesure INR Laboratoire	Moyenne	Différence
1	1,3	1,26	1,28	0,04
2	1,3	1,06	1,18	0,24
3	0,9	1	0,95	-0,1
4	1,7	1,99	1,845	-0,29
5	2,1	2,19	2,145	-0,09
6	5,9	7,7	6,8	-1,8
7	2,4	2,75	2,575	-0,35
8	6,4	5,51	5,955	0,89
9	2,2	2,73	2,465	-0,53
10	1,6	1,71	1,655	-0,11
11	1,4	2,14	1,77	-0,74
12	1,3	1,19	1,245	0,11
13	2,3	2,42	2,36	-0,12
14	2,3	2,09	2,195	0,21
15	2,7	2,63	2,665	0,07
16	2,6	4,02	3,31	-1,42
17	1,7	2,99	2,345	-1,29
18	2	3,01	2,505	-1,01
19	1,6	1,69	1,645	-0,09
20	2,1	3,15	2,625	-1,05
21	6,4	4,84	5,62	1,56
22	1,2	1,07	1,135	0,13
23	1,3	1,19	1,245	0,11
24	4,4	4,97	4,685	-0,57
25	1,8	1,88	1,84	-0,08
26	1,4	1,43	1,415	-0,03

Tableau 1: Résultats d'INR pour chaque patient.

## 1-Test de Bland Altman :

Nous avons appliqué la méthode de Bland et Altman pour étudier la concordance des mesures d'INR entre le qLabs® et le laboratoire chez nos patients.

Sur le graphique suivant, on retrouve la distribution, en nuage de points de la différence des deux mesures en fonction de leur moyenne.

En ordonnée est représentée la différence numérique entre les deux valeurs, alors que la moyenne de celles-ci est représentée en abscisse.

On remarque que la moyenne de biais entre les mesures INR qLabs® et INR laboratoire est de -0,24, et que les mesures INR qLabs® étaient différentes de l'INR laboratoire dans un intervalle allant de - 1,62 à + 1,13 unité d'INR (95% CI: 0,77-0,94). Avec des extrêmes à +1,56 et -1,8.

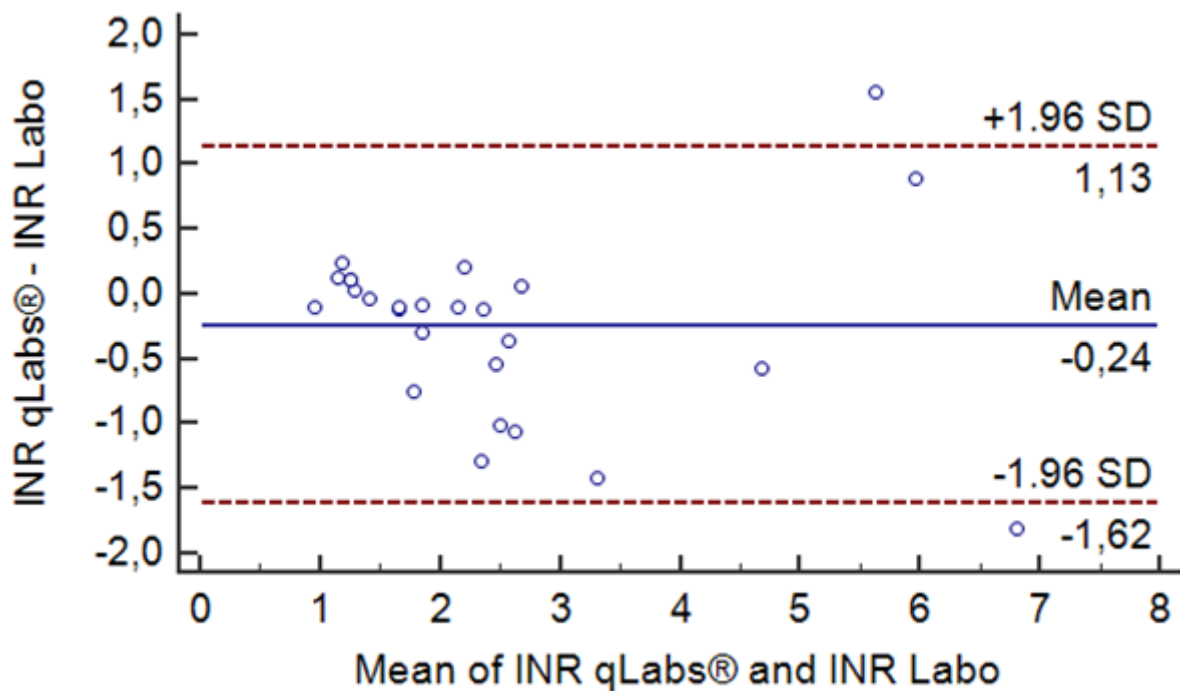


Figure 16: Graphique de Bland Altman.

La ligne continue indique la moyenne des différences des mesures INR entre les 2 méthodes.

Les lignes discontinues représentent la différence moyenne + /- 1,96 déviation standard.

On constate que :

- Quinze patients sur vingt six (57,69%) ont des INR entre plus ou moins 0,3 unité d'INR par rapport au laboratoire.
- Un seul patient (3,84%) a une différence entre 0,3 et 0,5 unité d'INR entre les deux mesures.
- Quatre patients sur vingt six (15,38%) ont des INR qLabs® entre plus ou moins 0,5 et 1 unité d'INR par rapport au laboratoire.

- Six patients sur vingt six (23,07%) ont des différences d'INR supérieures à 1 unité entre les deux mesures.

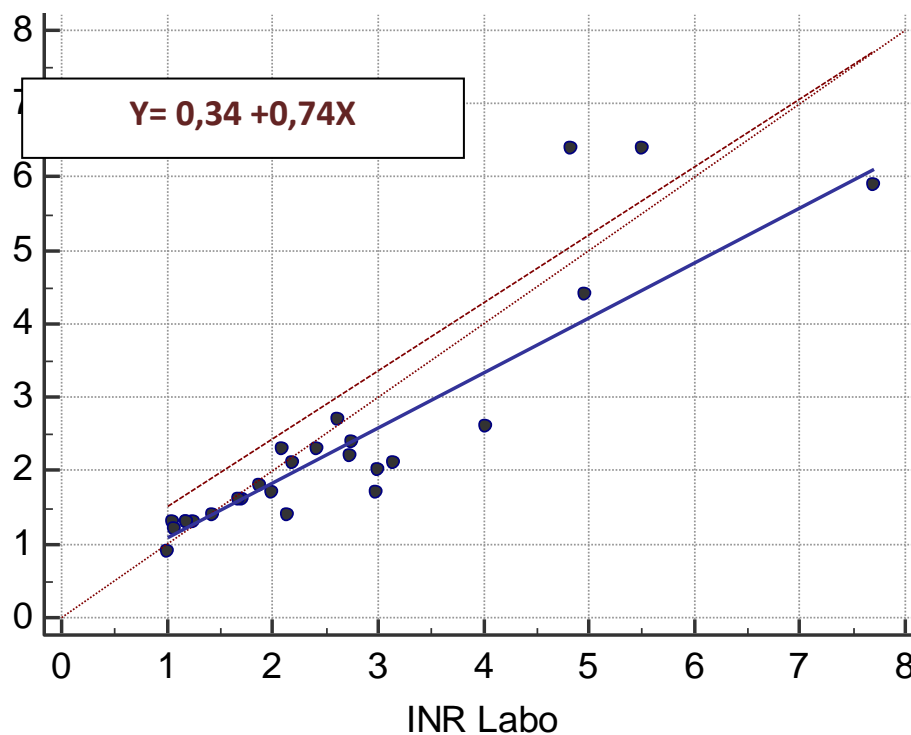
## 2-Régression de Passing Bablok :

Sur le graphique suivant, on retrouve la distribution des valeurs en nuage de points selon la droite de régression de Passing Bablok.

Chaque nuage de points correspond à un échantillon.

Sur l'axe des ordonnées est représenté la valeur INR qLabs®, sur l'axe des abscisses la valeur INR Laboratoire, la relation mathématique entre les deux est représentée par la droite de régression.

Avec  $r = 0,8926$ , on déduit qu'il existe une bonne corrélation entre les mesures d'INR faites au laboratoire et par le qLabs®.



**Figure 17:** Régression de *Passing Bablok*.

La ligne continue indique la droite de régression.

Les lignes discontinues représentent l'intervalle de confiance à 95%.

Sur un total de 26 mesures, la pente de la droite de régression est de 0,74.

L'intervalle de confiance à 95% de cette pente est de 0,6024 à 0,9259. Cet intervalle n'inclut pas 1, donc on ne peut pas considérer qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 méthodes.

### **3- Fiabilité des résultats en fonction de la décision thérapeutique :**

- Chez 22/26 patients (84,61% des cas), des décisions thérapeutiques similaires (maintient de la même posologie d'AVK, augmentation ou réduction des doses) auraient été prises que l'on s'est basé sur l'INR qLabs® ou l'INR Laboratoire.
- Ceci dit, pour trois patients dont les deux valeurs d'INR capillaire et veineux étaient supérieures à la fourchette thérapeutique, des attitudes distinctes auraient été menées pour prendre en charge ce surdosage asymptomatique selon les recommandations de la HAS (5).
- En effet, il était recommandé de sauter une prise, sans prescrire de vitamine K chez deux sur trois de ces patients en considérant l'INR Laboratoire, alors que l'INR qLabs® poussait à un arrêt du traitement avec apport de vitamine K orale. Paradoxalement, chez un patient sur ces trois, le traitement anticoagulant aurait été arrêté et de la vitamine K orale administrée en se fiant à l'INR Laboratoire, alors qu'on se serait contenté de sauter une prise en considérant l'INR qLabs®.
- Chez quatre patients sur vingt six (15,38% des cas) des attitudes thérapeutiques discordantes auraient été établies.
- Effectivement, pour deux de nos patients, l'INR qLabs® indiquait qu'une augmentation de la posologie d'AVK était nécessaire, alors que l'INR Laboratoire se situait dans la zone thérapeutique souhaitée. Tandis que pour 2 autres, l'INR qLabs® était au sein de la fourchette thérapeutique alors que l'INR Laboratoire voulait une diminution de la dose d'AVK.

# NOTRE ETUDE EN BREF ....

Sur les 26 patients sous traitement anticoagulant oral chronique par AVK, et qui ont bénéficié d'une double mesure de l'INR (sur prélèvement capillaire par le dispositif qLabs®, et par prélèvement veineux traité au laboratoire) :

- 54% sont des femmes.
- L'âge moyen est de 58 ans avec des extrêmes d'âge entre 34 et 81 ans.
- L'indication principale de la thérapeutique AVK est l'ACFA avec 42% des cas.
- 34 % seulement de nos patients étaient équilibrés sous AVK.

La confrontation des résultats d'INR obtenus par le qLabs® et ceux fournis par le laboratoire a révélé les données suivantes :

- Une bonne corrélation entre les 2 mesures avec  $r = 0,8926$ .
- L'équation de la droite de régression de Passing-Bablok est :  $Y = 0,34 + 0,74X$ .
- La pente = 0,74, son intervalle de confiance à 95% est de 0,6024 à 0,9259.
- Cet intervalle ne comprend pas le 1, donc on ne peut considérer qu'il n'y ait pas de différence significative entre les 2 méthodes.
- La moyenne de biais entre les mesures INR qLabs® et INR laboratoire est de -0,24 unité d'INR.
- Chez 84% de nos patients, les mêmes attitudes thérapeutiques auraient été prises à partir des deux mesures.

# DISCUSSION

# **I-Généralités sur les AVK :**

## **1-Physiologie de l'hémostase :**

Grâce à une très grande capacité d'adaptation régulatrice, le système de l'hémostase contrôle la fluidité du sang à l'intérieur de l'arbre vasculaire et l'arrêt du saignement lors d'une blessure vasculaire. Il s'agit d'un des systèmes enzymatiques et cellulaires les plus complexes de l'organisme, visant à maintenir un équilibre fragile prévenant à la fois la thrombose et l'hémorragie. Des anomalies acquises ou héréditaires ainsi que des agents thérapeutiques peuvent modifier cet équilibre (6).

### **1-1-L'hémostase primaire :**

Ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation, aboutissant à la formation du « thrombus blanc » ou clou plaquettaire, secondairement consolidé par la mise en œuvre du processus de la coagulation. On lui reconnaît les étapes suivantes :

#### **a- Le temps vasculaire :**

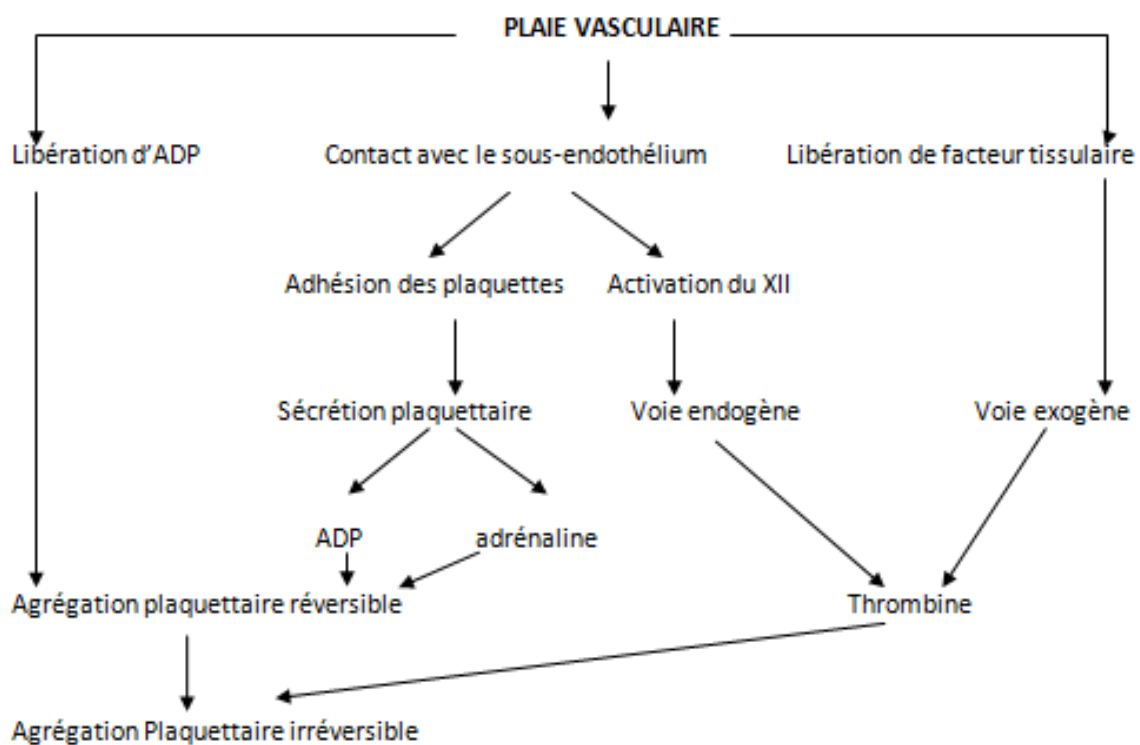
Etape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire, il en résulte une vasoconstriction localisée ralentissant le flux sanguin, diminuant les pertes sanguines et modifiant les conditions hémodynamiques favorisant ainsi les différentes étapes de l'hémostase.

#### **b- Le temps plaquettaire :**

- Adhésion plaquettaire : L'endothélium vasculaire n'est pas thrombogène. La mise à nu du sous endothélium ; thrombogène ; par une lésion vasculaire permet le contact entre celui-ci et les plaquettes circulantes .Cette adhésion se produit en grande partie par la GPIB qui se colle au sous endothélium grâce au facteur Willebrand servant de ciment.
- Activation plaquettaire : Processus actif, sollicitant de l'ATP et des ions calcium. L'activation plaquettaire se déclenche grâce à l'adhésion des

plaquettes .Ces dernières deviennent alors sphériques et forment des pseudopodes. Les granules plaquettaires se regroupent, fusionnent puis libèrent leur contenu dans le milieu sanguin. Les phospholipides membranaires se remanient permettant à ceux chargés négativement, particulièrement la phosphatidylsérine, de s'extérioriser et de devenir disponible pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.

- Agrégation plaquettaire : Les GPIIb/IIIa de surface subissent lors de l'activation plaquettaire une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. Ainsi, sont créés de véritables ponts adhésifs inter-plaquettaires conduisant au clou plaquettaire hémostatique.



**Figure 18:** Schéma de l'hémostase primaire et liens avec la coagulation (7).

## 1-2- La coagulation :

Le processus de coagulation permet la transformation du fibrinogène soluble en un gel de fibrine insoluble suite à une cascade de réactions enzymatiques. L'enzyme clef de ce processus est la thrombine.

a-Facteurs de la coagulation :

Protéines plasmatiques, dont on distingue trois groupes différents : les protéines à activité enzymatique, les protéines dénuées d'activités enzymatiques mais servant de cofacteurs et les protéines ayant un rôle de substrat (8).

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
<b>Facteurs de la coagulation</b>				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccéléline	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
Facteur tissulaire		Récepteur VII a	Multicellulaire	
<b>Facteurs inhibiteurs</b>				
Antithrombine		Inhibiteur	Foie	
Protéine C		Zymogène	Foie	+
Protéine S		Cofacteur	Foie	+
Thrombomoduline		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

**Tableau 2 : Facteurs et protéines de la coagulation.**

b-Déroulement de la coagulation in vivo :

La coagulation in vivo se déroule en plusieurs étapes qui sont intriquées avec les différentes phases de l'hémostase primaire.

- Initiation de la coagulation : voie extrinsèque (9).

Une lésion vasculaire libère le facteur tissulaire (FT) qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation. Ce complexe FT/FVIIa active préférentiellement le facteur X, mais aussi le facteur IX (permettant une interaction entre voies extrinsèque et intrinsèque).

- Amplification de la coagulation : Voie intrinsèque (9).

Cette voie fait intervenir les facteurs contacts, le facteur XII et le KHPM, qui se fixent sur les surfaces chargées électro-négativement. La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse. Le facteur XII active le facteur XI. Celui-ci active, en présence de calcium, le facteur IX, qui lui-même complexé avec le facteur VIII a, active le facteur X. Le facteur Xa activé est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque. La prékallicréine activée en kallicréine par le facteur XII a amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XII a.

- Génération de la thrombine et formation de la fibrine (9):

Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Les traces de thrombine produites activent le facteur VIII et le facteur V, amplifiant ainsi la génération de thrombine.

La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII.

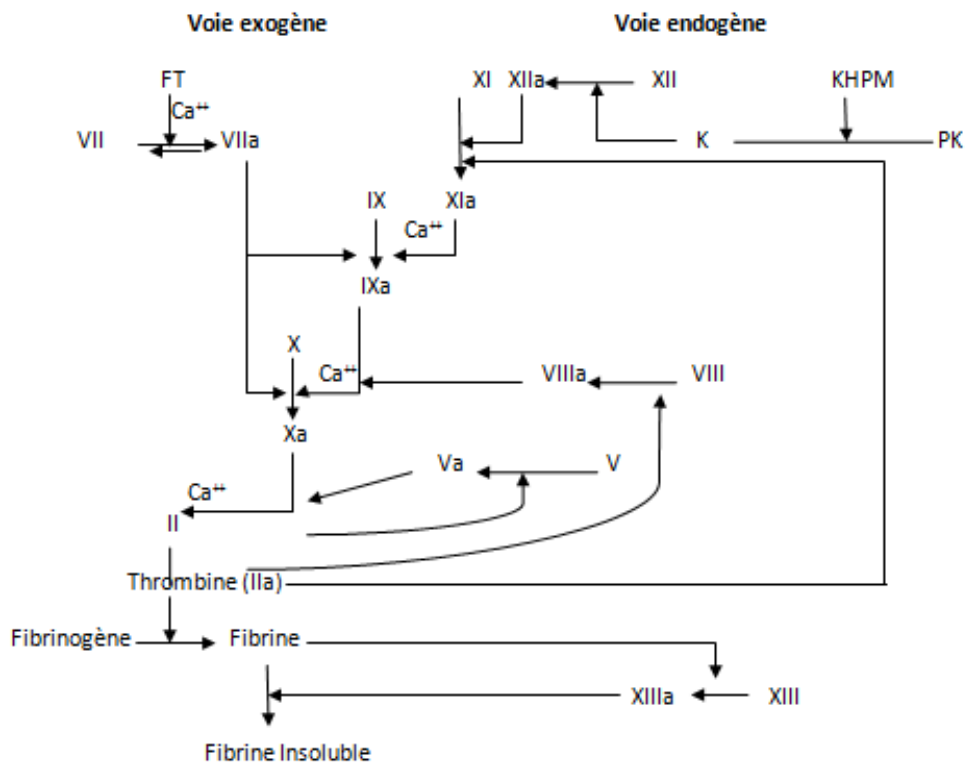


Figure 19: Schéma de la coagulation (7).

c-Régulation de la coagulation :

On connaît trois systèmes inhibiteurs de la coagulation :

- L'antithrombine : Inhibe surtout le facteur IIa (thrombine) mais aussi les facteurs de la coagulation à activité enzymatique : VIIa, IXa, Xa.
- Le système protéine C-protéine S : La Protéine C et la Protéine S sont des facteurs vitamine K dépendants. La protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale. En présence de son cofacteur, la protéine S, elle inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIII a ralentissant ainsi considérablement la vitesse de génération de la thrombine.
- Le TFPI: régule la voie extrinsèque de la coagulation. Il forme d'abord un complexe binaire avec le facteur Xa. Lequel complexe se lie au complexe facteur VIIa/facteur tissulaire formant un complexe quaternaire facteur

Xa/TFPI/facteurVIIa/facteur tissulaire, au sein duquel le facteur Xa, le facteur VIIa et le facteur tissulaire n'ont plus d'activité.

### **1-3-La fibrinolyse :**

Processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine pour reperméabiliser les vaisseaux réparés et empêcher la formation de thrombose.

Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA qui active le plasminogène en plasmine. Ce dernier protéolyse le fibrinogène et la fibrine en produits de dégradation de la fibrine. De même, la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase, puissant activateur du plasminogène.

Il existe des systèmes inhibiteurs de la fibrinolyse, notamment l'alpha 2 anti-plasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

### **2-Historique des AVK (9) :**

Durant les années 1920, les vétérinaires de la région de l'Alberta au Canada, et du Nord-Dakota aux USA avaient été confrontés à une maladie hémorragique des veaux. Schefield et Roderick avaient montré que cette maladie était due à l'ingestion de mélilot avarié, d'où le nom de « maladie du mélilot ». D'autre part, dans les années 30, Dam en Hollande avait également observé que des poulets, soumis à un régime inadéquat, développaient une maladie carencielle provoquant des hémorragies spontanées, dues à une faible teneur du sang en prothrombine. Si les animaux recevaient dans leur nourriture une substance appelée plutard vitamine K (pour Koagulation), les phénomènes hémorragiques pouvaient être prévenus.

Avec les veaux morts de syndrome hémorragique du à l'ingestion de mélilot avarié, commence la fascinante histoire du docteur K.P. Link et de la thérapeutique anticoagulante orale, mais ce n'est qu'en 1940-1941 que la synthèse et l'évaluation pharmacologique du dicoumarol ou « Melitoxin » ont pu être réalisés. Dans les deux

ans qui ont suivi cette synthèse originale, plus de 100 dérivés hydroxycoumariniques ont été préparés dans le laboratoire du docteur Link.

### **3-Propriétés pharmacologiques :**

#### **3-1- Structure et mécanisme d'action :**

a- Structure :

Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K. On distingue 2 classes: Les hydroxy-coumariniques et les indanediones.

b- Mécanisme d'action :

La vitamine K réduite est le cofacteur d'une enzyme hépatique responsable de l'activation des précurseurs des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéine C et protéine S de la coagulation) par leur carboxylation.

Or, les AVK se fixent par analogie structurale sur les enzymes vitamines K réductases, empêchant la réduction de la vitamine K époxyde, et bloquant ainsi l'activation des facteurs de la coagulation.

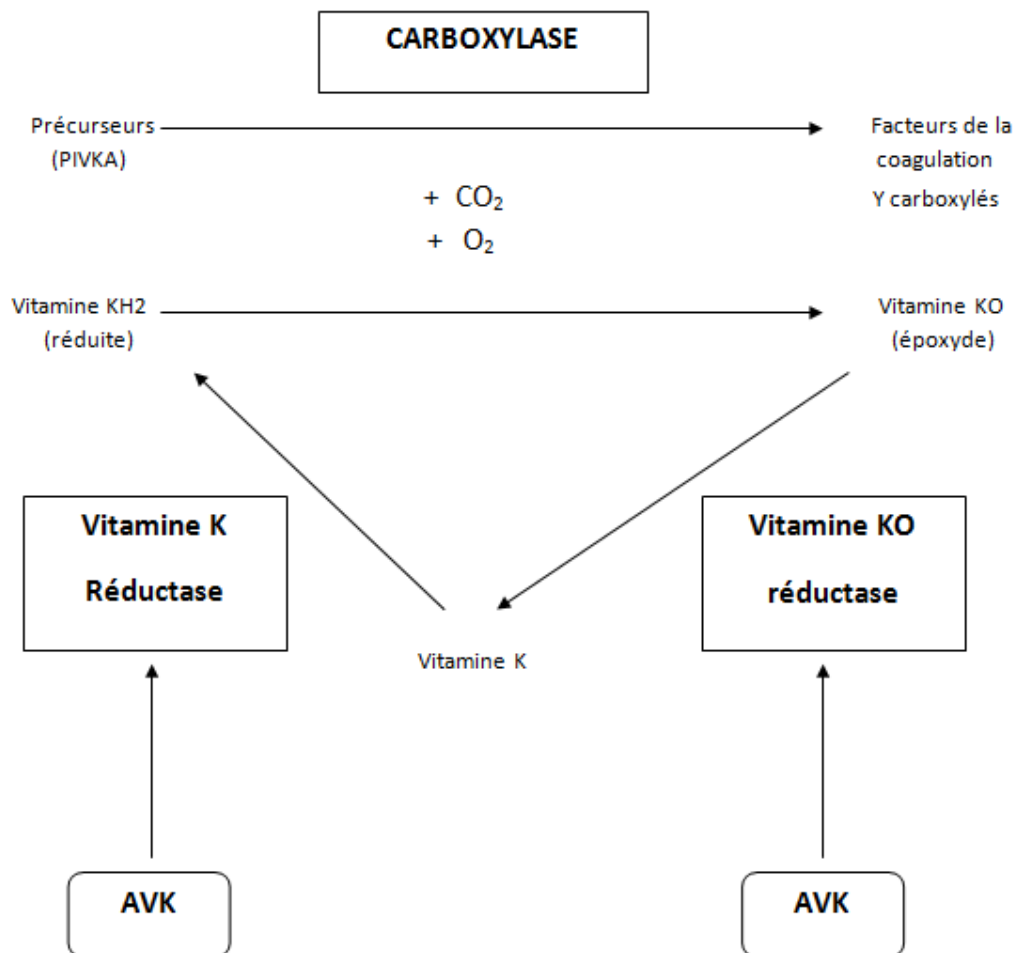


Figure 20 : Mécanisme d'action des AVK (10).

### 3-2-Pharmacocinétique :

Pour tous les types d'AVK, l'absorption digestive est rapide et complète. La liaison à l'albumine plasmatique est très importante et varie entre 90 et 99%. L'élimination est principalement urinaire, sous forme de métabolites généralement inactifs. Les AVK franchissent la barrière placentaire. Ils se retrouvent dans le lait maternel à des concentrations très inférieures aux concentrations plasmatiques.

La principale différence entre les diverses AVK est la durée de leur demi-vie plasmatique, variable de 2.5 heures à plus de 35 heures.

	AVK	Liaison à l'albumine	Élimination urinaire	Traversée de la barrière placentaire	Demi-vie plasmatique (heures)	Durée d'action (heures)
<i>Dérivés de l'indanedione</i>	Phényl-indanedione ( <i>Pindione</i> )	90%	Métabolites colorés	+	5 – 10 heures	24 – 48 heures
	Fluindione ( <i>Previscan</i> )	95 %	Métabolites 65 % Forme non transformée 35 %	+	32 heures	48 heures
<i>Dérivés Coumariniques</i>	Acénocoumarol ( <i>Sintrom</i> )	97 %	Métabolites hydroxylés ou aminés	+	8,7 heures	36 – 48 heures
	Biscoumacétate d'éthyle ( <i>Tromexane</i> )	90 %	Métabolites inactifs	+	2,5 heures	24 – 48 heures
	Tioclomarol ( <i>Apegmone</i> )	95 %	Métabolites urinaires + élimination intestinale partielle	+	24 heures	48 – 96 heures
	Warfarine ( <i>Coumadine</i> )	97 %	Métabolites	+	35,6 heures	96 – 120 heures

**Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques des différents AVK (9)**

## 4-Facteurs influençant l'efficacité d'un traitement par AVK :

### 4-1 Facteurs physiologiques :

#### a-Facteurs sociodémographiques :

Ce sont notamment l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle. On observe une diminution de l'ordre de 10 % par décennie de la dose à l'équilibre : si les trentenaires nécessitent des doses quotidiennes de warfarine de l'ordre de 6 mg, les patients de 70 ans nécessitent des doses d'environ 4 mg et les sujets de 85 ans des doses moyennes de 3,5 mg(11). Il semblerait également que le sexe des individus soit un critère modulant la réponse aux AVK, les femmes nécessitant des doses plus faibles que les hommes. Une corrélation significative entre le poids du patient et la dose à l'équilibre a été démontrée dans certaines études, expliquant en partie la variabilité de la réponse aux AVK.

#### b-Facteurs génétiques :

Deux gènes sont principalement impliqués : l'un codant pour la vitamine K époxyde réductase, VKORC1, cible pharmacologique des AVK, et l'autre codant pour le CYP2C9, responsable du métabolisme des AVK coumariniques en dérivés inactifs. Les polymorphismes de VKORC1 et CYP2C9 sont très fréquents dans la population générale et varient en fonction de l'origine ethnique. Les patients porteurs de ces polymorphismes présentent une hypersensibilité aux AVK, qui se traduit par une dose faible à l'équilibre, une réponse précoce à l'instauration du traitement et un risque de surdosage majoré par rapport aux patients « sauvages » (11). Plus récemment, d'autres gènes, comme celui codant pour le cytochrome P450 4F2 (CYP4F2), impliqué dans l'hydroxylation de la vitamine K, ont été également identifiés comme associés à la variabilité interindividuelle de la dose à l'équilibre d'AVK. Par ailleurs, des cas rares de résistance aux AVK sont expliqués par des mutations dans le gène VKORC1(11).

#### 4-2-Alimentation :

La synthèse de différents facteurs de la coagulation utilise la vitamine K présente dans l'alimentation. Une consommation irrégulière ou faible de cette vitamine provoquerait une instabilité de l'INR. En effet, Un régime carencé, stabilisé en Vit K, apportant 20 – 40 µg/j, restaure un équilibre chez les patients auparavant déséquilibrés sous AVK (8).

Par ailleurs, des apports en Vit K  $\geq$  250 µg/j induisent une résistance relative aux AVK avec la nécessité de posologies plus importantes pour maintenir un INR thérapeutique.

Il ne s'agit donc pas de supprimer tout apport de vitamines K alimentaires, mais plutôt recevoir une éducation encourageant un apport en vitamine K régulier et stable au quotidien, permettant aux patients de faciliter leur choix alimentaire et d'obtenir un meilleur équilibre de leur traitement (9).

+ ↑	Teneur en vitamine K (µg/100 g)	Laits et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produ its Carné s	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et Ovo- produits	Poissons, mollusqu es et crustacés
	100 -1 000				Brocoli, chou vert, laitue, cresson, persil, huile de colza, huile de soja, épinard, choux de Bruxelles		
	10-100				Haricot vert, fève, chou rouge, chou-fleur, concombre, reine- claude, poireau, margarine, huile d'olive, pois		
	1-10	Crème, beurre, fromage	Orge, avoine, pain complet, son de blé, céréales de petit déjeuner	Bœuf haché, foie de géniss e et d'agne au	Pomme, aubergine, myrtille, carotte, céleri, huile de maïs, courgette, datte, figue, raisin, huile de palme, pêche, prune, rhubarbe, fraise, tomate, huile de tournesol		
-	0,1-1,0	Lait de vache, yaourt	Maïs, pain blanc, spaghetti, riz complet, farine blanche, pétale de maïs	Bifteck , cuisse de poulet , sauciss e bœuf,	Avocat, banane, huile de coprah, pomelo, mangue, melon, pastèque, champignon, orange, navet, cacahuète, ananas, pomme de terre	Œuf	Sardines en consERVE, saumon en consERVE, thon en consERVE

**Tableau 4** : Liste non exhaustive des aliments pouvant faire varier l'INR (13).

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Tableau non exhaustif réalisé à partir des données mises à jour par le CIQUAL le 23/03/01.

#### 4-3-Interactions médicamenteuses :

Un grand nombre de médicaments interfère avec la pharmacocinétique des AVK. Certains médicaments les potentialisent, d'autres diminuent leurs effets, d'où la nécessité de contrôler systématiquement l'INR en cas de modification des traitements associés (14).

- |   |
|---|
| <p>I. Créant un risque hémorragique éventuellement grave. Associations contre-indiquées :</p> <p>Phénylbutazone* (Butazolidine)<br/>Miconazole* (Daktarin)<br/>Les antibiotiques actifs sur la flore intestinale : tétracyclines et dérivés</p> <p>II. Nécessitant un contrôle de l'INR et ajustement des doses d'AVK pour éviter une hypocoagulabilité excessive :</p> <p>Érythromycine*<br/>(Érythrocline, Abboticine, Biolid, Ery 500, Erycocci, Propiocine, Pédiazole)</p> <p>Cisapride (Prépuksid)<br/>Cotrimoxazole (Bactrim, Eusaprim, Bactekod)<br/>Fluconazole* (Triflucan)<br/>Isoniazide* (Rimifon, Dexambutol-INH, Rifater, Rifinan)<br/>Métronidazole (Flagyl, Rodogyl)<br/>Chloramphénicol (Tifomycine, Cébénicol, Cébédexacol)<br/>Amiodarone* (Cordarone, Corbionax)†<br/>Cimétidine* (Tagamet)<br/>Alcool*‡<br/>Propafénone* (Rythmol)<br/>Clofibrate* (Lipavlon) et les autres fibrates (Lipanthyl, Secalip, Befizal, Lipanor, Bilipanor, Lipénan, Lipur)<br/>Oméprazole* (Mopral, Zoltum)<br/>Allopurinol (Zyloric, Xantéric, Désatura)<br/>Propranolol*§ (Avlocardyl)</p> |
|---|

\* : degré d'évidence I ; † : peu fréquent ; ‡ : seulement si atteinte hépatique ; § : sans conséquence en pratique courante.

**Tableau 5 : Principaux médicaments potentialisant l'action des AVK (15)**

Cholestyramine\* (Questran)  
Griséofulvine\* (Griséfuline, Fulcine forte)  
Rifampicine\* (Rifadine, Rimactan, Rifater, Rifinan)  
Barbituriques\* (Gardéнал, etc.)  
Chlordiazépine\* (Librium, Librax)  
Sucralfate\* (Ulcар, Kéal)  
Carbamazépine\* (Tégrétol)  
Aliments riches en vitamine K (choux, feuilles vertes) ou s'opposant à l'action des AVK (avocats en grande quantité\*)

\* : degré d'évidence I.

**Tableau 6** : Principales interactions médicamenteuses des AVK (15).

## **5- Indications :**

Les AVK sont les anticoagulants oraux de référence depuis les années 1950.

Leurs principales indications validées par des études cliniques ou par un consensus professionnel sont les suivantes :

- ✓ Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certaines cardiopathies emboligènes :
- Les troubles de rythme supra-ventriculaire :
  - La fibrillation auriculaire valvulaire, ou non valvulaire avec un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$ , après évaluation du risque thrombotique, et indépendamment du caractère paroxystique, permanent, ou persistant de la FA (16).
  - Le flutter auriculaire : avec les mêmes recommandations de traitement antithrombotique que la FA (16).
- Valvulopathies :
  - Le rétrécissement mitral : associé à une fibrillation auriculaire, un antécédent d'événement thromboembolique, un thrombus auriculaire gauche, une oreillette gauche d'un diamètre supérieur à 50 mm, un aspect

- de contraste spontané au niveau de l'oreillette ou de l'auricule gauche, ou une sténose mitrale serrée (16,17).
- L'insuffisance mitrale : associée à une FA ou à un des facteurs de risque thromboemboliques sus-cités, ou encore à une dysfonction VG (15).
  - Le prolapsus de la valve mitrale avec récurrence embolique chez un patient déjà sous aspirine (15).
  - Le rétrécissement aortique : avec FA ou antécédent d'accident thromboembolique (15).
  - Prothèses valvulaires cardiaques (17) :
    - Biologiques : pour une période de 3 mois.
    - Mécaniques : à vie.
  - ✓ Maladie thromboembolique veineuse :
    - Traitement curatif (en relais de l'héparine) et préventif des récurrences des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (18, 19), ainsi que dans la prévention de la maladie veineuse TE en chirurgie de hanche (20).
  - ✓ Infarctus du myocarde :
    - Prévention des complications TE des infarctus compliqués de: Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, anévrisme ventriculaire gauche en relais de l'héparine, ou en cas d'IDM avec antécédent d'embolie pulmonaire ou systémique, ou chez un malade en FA (15).
  - ✓ Cardiomyopathie dilatée : prescription d'AVK discutée, mais impérative si FA associée (15).

Par ailleurs, d'après les nouvelles recommandations (16 ; 17 ; 18), la zone thérapeutique de l'INR pour l'ensemble des indications est entre 2 et 3.

Enfin, le traitement par AVK s'inscrit dans un cadre chronique pour la majorité des indications. Une prescription de 3 à 6 mois est préconisée dans le traitement préventif ou curatif de la maladie veineuse thromboembolique.

## **6-Contre indications :**

### **6-1 Prédiposition aux hémorragies :**

Les manifestations hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves générées par les AVK.

La survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage.

Les facteurs de risque hémorragique sous AVK peuvent schématiquement être classés en deux groupes :

✓ Facteurs de risque liés au patient :

- L'âge avancé : particulièrement à partir de 75 ans, une association statistique avec les hémorragies sous AVK a été démontré par des études, notamment l'étude SPAF II qui a déduit que le taux annuel d'hémorragies majeures sous Warfarine pour une FA était de 4,2 % chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans et de 1,7 % pour les patients plus jeunes (21).
- L'hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- L'insuffisance rénale grave.
- L'insuffisance hépatique.
- L'insuffisance cardiaque avancée.
- La pathologie cancéreuse.
- L'existence d'une maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

- Certains polymorphismes génétiques non recherchés en routine (par exemple, le polymorphisme du cytochrome P450 lié au métabolisme des AVK, mais les données sont encore limitées).
- Présence d'une cause locale de saignement: varices œsophagiennes, lésion de l'arbre urinaire, chirurgie récente, AVC ischémique récent ou hémorragique, ulcère gastrique ou duodéal évolutif, rétinopathie diabétique non traitée, fibrome utérin hémorragique.
- Les chutes fréquentes.
- ✓ Facteurs de risque liés au traitement :
  - L'intensité du traitement par AVK, en d'autres termes, l'INR : L'intensité de coagulation cible est un facteur de risque hémorragique dans les essais cliniques comparant 2 intensités d'anticoagulation pour une même indication, mais pas dans les études de cohorte prospectives où différentes pathologies sont regroupées. Aussi, les données disponibles dans la littérature n'apportent pas la preuve d'un rôle du type d'AVK dans la survenue de complications hémorragiques (21).
  - La durée du traitement anticoagulant : Selon les études, les 6 premiers mois du début du traitement constituent une phase à risque accru d'accidents hémorragiques. En effet, dans l'étude ACTIVE W publiée en 2006 dans le Lancet et comparant la Warfarine à l'association aspirine + Clopidogrel chez les patients avec une FA, 2627 patients déjà sous Warfarine à l'inclusion et randomisés pour continuer le traitement AVK avaient un taux annuel d'hémorragies majeures de 2,02% alors que les 744 patients naïfs de tout traitement AVK présentaient un risque d'hémorragies majeures de 2,92 %/an (21).

- L'utilisation concomitante de molécules interférant avec l'hémostase, comme les AINS , le Clopidogrel, entre autres.

Le score du risque hémorragique HAS BLED, conçu spécifiquement à partir d'une population de patients avec fibrillation auriculaire, permet d'aider à la détermination du risque hémorragique chez les patients en FA non valvulaire. Il n'interfère pas dans la décision initiale d'anti-coaguler un patient, mais sert plutôt à établir un certain niveau de surveillance. En effet, un niveau élevé de risque hémorragique, à partir de 3 points, ne contre indique pas une anticoagulation, mais implique une surveillance plus étroite.

### **6-2 Contexte psychosocial :**

En raison des contraintes liées au traitement, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient, à son contexte psychologique et social. En effet, quand les contraintes des AVK ne sont pas gérables par les patients dont les fonctions cognitives ou psychiques sont altérées, c'est souvent leur entourage qui doit gérer au quotidien le traitement et son suivi.

Pour ce, il est préférable de ne pas prescrire d'AVK quand les conditions d'une bonne gestion du traitement ne sont pas réunies.

### **6-3 Grossesse :**

Du fait de leur masse moléculaire, les AVK traversent la barrière placentaire, faisant courir au fœtus un risque hémorragique, mais également un risque tératogène. Ils devront être évités si possible toute la durée de la grossesse. Autrement, les patientes sont traitées par héparine jusqu'à la 13<sup>ème</sup> semaine, un relais AVK est réalisé jusqu'au milieu du 3<sup>ème</sup> trimestre et l'héparine est reprise jusqu'à l'accouchement avec un nouveau relais AVK en post-partum.

## **7-Effets indésirables :**

### **7-1-Complications hémorragiques :**

Les accidents hémorragiques aux AVK sont la première cause d'hospitalisation iatrogène. Pour ce, la décision de débiter ou de continuer le traitement doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation.

A l'hôpital Avicenne de Rabat, les hémorragies sous AVK ont représenté 0,32% des admissions, toutes causes confondues, durant une période de 15 ans, de l'année 1990 à l'année 2005 (22). Il est à signaler que les données nationales concernant le nombre d'accidents par rapport à l'effectif de patients sous AVK ne sont pas disponibles à ce jour.

Une étude rétrospective (23) , réalisée au service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, chez 30 patients sous AVK, hospitalisés pour des accidents de type hémorragique, a retrouvé les résultats suivants : Le saignement par le tractus gastro-intestinal était le plus fréquent (44%) mais d'autres motifs d'admission figuraient : Les signes neurologiques (23 %) ; le Coma (17%) ; les traumatismes (10%); l'anémie profonde (3 %) et l'hématome de la paroi (3 %) .

L'hémorragie était extériorisée dans 54 % des cas et interne dans les 43 % restants.

Par ailleurs, une autre étude rétrospective réalisée aux services de réanimation et de cardiologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès durant les années 2007 - 2008, concernant 14 cas d'accidents hémorragiques sous AVK, a objectivé les résultats suivants : 9 patients (64%) ont été admis pour un saignement extériorisé (mélénas, rectorragies, gingivorragies, épistaxis, hématurie) ; 4 patients (28%) pour AVC hémorragique (déficit neurologique, altération de l'état de conscience) ; 3 patients (21%) pour hémopéritoine (tableau d'abdomen chirurgical) et 2 patients (14%) pour hématome des mollets (grosse jambe aigue douloureuse) (22).

Néanmoins, l'étude de Constans J. rapporte que les complications les plus fréquentes sont les hématomes musculaires, suivis par les hématomes sous-cutanés, les hémorragies digestives, puis les hématuries et enfin les hémorragies intracérébrales (24).

La classification des saignements sous AVK manque d'uniformité et est variable en fonction des auteurs.

Selon la HAS, une hémorragie grave ou potentiellement grave, chez un patient sous AVK, est définie par la présence d'au moins un des critères suivants (5)

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg, ou tout signe de choc.
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.

Nécessité de transfusion de culots globulaires.

Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple:

- Hémorragie intracrânienne et intraspinale.
- Hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire.
- Hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde.
- Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge.
- Hémorragie digestive aiguë.
- Hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

La survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage. Dans ce dernier cas, cela pourrait être liée au fait que, sur une période de temps donnée, le malade passe un pourcentage élevé du temps en dehors de la fourchette d'INR désirée. Une enquête diligentée par l'AFSSAPS en

2001, auprès d'un échantillon représentatif de laboratoires d'analyses médicales français, a montré que pour une fourchette d'INR souhaitée comprise entre 2 et 3, seulement 43% des patients ont un INR correct, 24% ont un INR insuffisant et 33% ont un INR trop élevé (21).

### **7-2- Complications cutanées :**

Des nécroses cutanées ont été observées à l'introduction du traitement AVK, en relation avec une déplétion rapide des taux de protéine C circulante bien avant que le taux des facteurs IX, X et II ne diminue, accentuant de ce fait le déséquilibre entre les facteurs procoagulants et le système inhibiteur, et aboutissant à la formation de microthromboses au niveau des capillaires. Ces phénomènes sont surtout observés en cas de déficit acquis ou constitutionnel en protéine C.

### **7-3- Autres effets indésirables :**

Certains effets secondaires non hémorragiques sont spécifiques à certaines familles d'AVK.

Les indanediones peuvent entraîner des accidents immuno-allergiques non dose dépendants (25).

L'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle suivi d'une guérison sans séquelles. Il est contre indiqué de réadministrer un dérivé de l'indanedione (réaction croisée).

Avec les coumariniques, des effets immuno-allergiques ont également été décrits à type d'éruptions cutanées allergiques réversibles après arrêt immédiat du traitement, plus rarement une vascularite ou une atteinte hépatique.

## **8-Instauration du traitement par AVK :**

Avant l'initiation du traitement, un bilan d'hémostase pré-thérapeutique est nécessaire (NFS, TP, TCA) afin de détecter d'éventuels troubles de l'hémostase pouvant contre indiquer la prescription d'AVK.

De même, les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère, un bilan biologique rénale et hépatique pré-thérapeutique s'avère donc indispensable (14).

La dose initiale doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre et dépend de la spécialité AVK utilisée. Si le traitement se fait en une seule prise quotidienne, celle-ci s'effectue de préférence le soir.

En relais de l'héparine, les AVK sont co-prescrits dès les 2 premiers jours de l'héparinothérapie et pendant au minimum 5 jours. Tant que l'INR cible n'est pas atteint, l'héparine est maintenue à dose adaptée et arrêtée lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique après deux contrôles à 24h d'intervalle.

Par ailleurs, l'instauration d'un traitement par AVK ne se conçoit que dans les indications validées, après avoir analysé le risque thrombotique et le risque de complication hémorragique, et évalué l'aptitude du patient, son contexte psychologique et social.

## **9- Education thérapeutique :**

La prescription d'un traitement par AVK est conditionnée par une éducation thérapeutique expliquant au patient le but de l'anticoagulation, les risques éventuels, la nécessité d'une prise régulière du traitement, chaque jour et à la même heure, l'importance d'une surveillance biologique régulière de l'INR, l'INR cible, ainsi que les situations exposant à un déséquilibre du traitement et les signes évocateurs de surdosage. Il faudra également évoquer les interactions médicamenteuses, l'alimentation et la conduite à tenir en cas de saignement ou de maladie intercurrente. De plus, il est impératif de mentionner certains interdits, à savoir : la pratique de sports violents, les injections intramusculaires, entre autres.

Selon la HAS, les enquêtes françaises réalisées chez les patients traités par AVK ont montré que le manque d'information et d'éducation des patients sur leur

pathologie et leur traitement anticoagulant impacte sur la surveillance de leur traitement :un quart des patients ne réalisent pas leur test INR au moins une fois par mois, environ 40% des patients déclarent ne pas connaître leur INR cible, plus de la moitié ne connaît pas les signes annonciateurs d'un surdosage et le pourcentage de temps passé en dehors de la zone thérapeutique est d'environ 40% (26).

Il est recommandé dans la littérature d'effectuer des sessions d'éducation thérapeutique, en groupes de 3 à5 personnes, ce qui permet aussi des échanges entre les familles. Chaque session d'éducation thérapeutique doit se conclure par un test des connaissances de chaque patient, afin d'évaluer son niveau de compréhension. Il est également recommandé que ces connaissances soient régulièrement réévaluées (27).

Un carnet de suivi du traitement par AVK devra être remis à tous les patients, permettant la meilleure prise en charge possible du patient par les différents médecins et par le patient lui-même.

### **10-AVK disponibles au Maroc :**

A l'heure actuelle, l'acénocoumarol : Sintrom® 4mg est le seul AVK disponible au Maroc. Il est présenté en comprimé quadrisécable dosée de 4mg, administré par voie orale. En pratique courante, le traitement est initié à 1/4 de cp, la posologie est adaptée ensuite en fonction des résultats de l'INR, et l'augmentation de la dose se fait par pallier de 1 mg.

Le Sintrom® peut être prescrit en 1 ou 2 prises par jour à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique, il est préférable que celle ci ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR. En cas d'oubli d'une prise, le médicament peut être pris si le retard ne dépasse pas 8 heures. Au delà de ce délai, il ne faut pas prendre la dose oubliée et la dose habituelle doit être prise le lendemain et non une double dose.

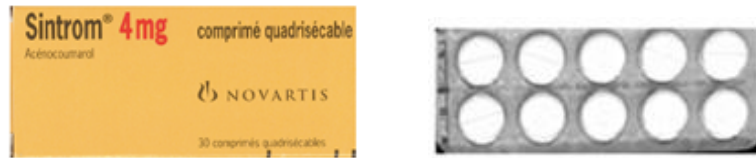


Figure 21 : Présentation du Sintrom®.

## II– Surveillance de l’efficacité thérapeutique des AVK : Place de l’INR.

### 1 –Le Rapport International Normalisé :

La problématique des AVK repose sur une fenêtre thérapeutique étroite et sur de nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses. Une observance régulière et la surveillance de la coagulation sont des éléments importants dans la conduite d’un traitement par AVK.

La surveillance biologique des AVK se fait par la mesure régulière de l’International Normalized Ratio : INR (15; 17 ; 28 ; 29 ; 30).

#### 1-1 Définition :

L’INR est le mode d’expression standardisé du Temps de Quick destiné à remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d’analyses. Il a été introduit depuis 1983 par la WHO : World Health Organization (33).

Il est calculé à partir du temps de Quick, en comparant le temps de coagulation du patient à celui d’un témoin :

Il est défini par la formule suivante :

$$INR = \left( \frac{TQ_{Patient}}{TQ_{Témoin}} \right)^{ISI}$$

INR= International Normalized Ratio

TP = temps de prothrombine

ISI = Index de Sensibilité International de la thromboplastine utilisée.

En dehors, de tout traitement par AVK et de toute anomalie de la coagulation, l'INR d'un sujet normal est  $\leq 1,2$  (30).

### 1-2 Le temps de Quick :

Le temps de Quick ou temps de thromboplastine ou taux de prothrombine est le reflet de l'activité extrinsèque (facteur VII), et de la voie commune (facteurs I, II, V et X) de la coagulation. C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqué après adjonction de thromboplastine (activateur de la coagulation contenant du facteur tissulaire [FT] et des phospholipides procoagulants) et de calcium. Il est exprimé en pourcentage par rapport à une droite d'étalonnage ou en secondes. Le temps de Quick normal se situe entre 12 et 15 secondes.

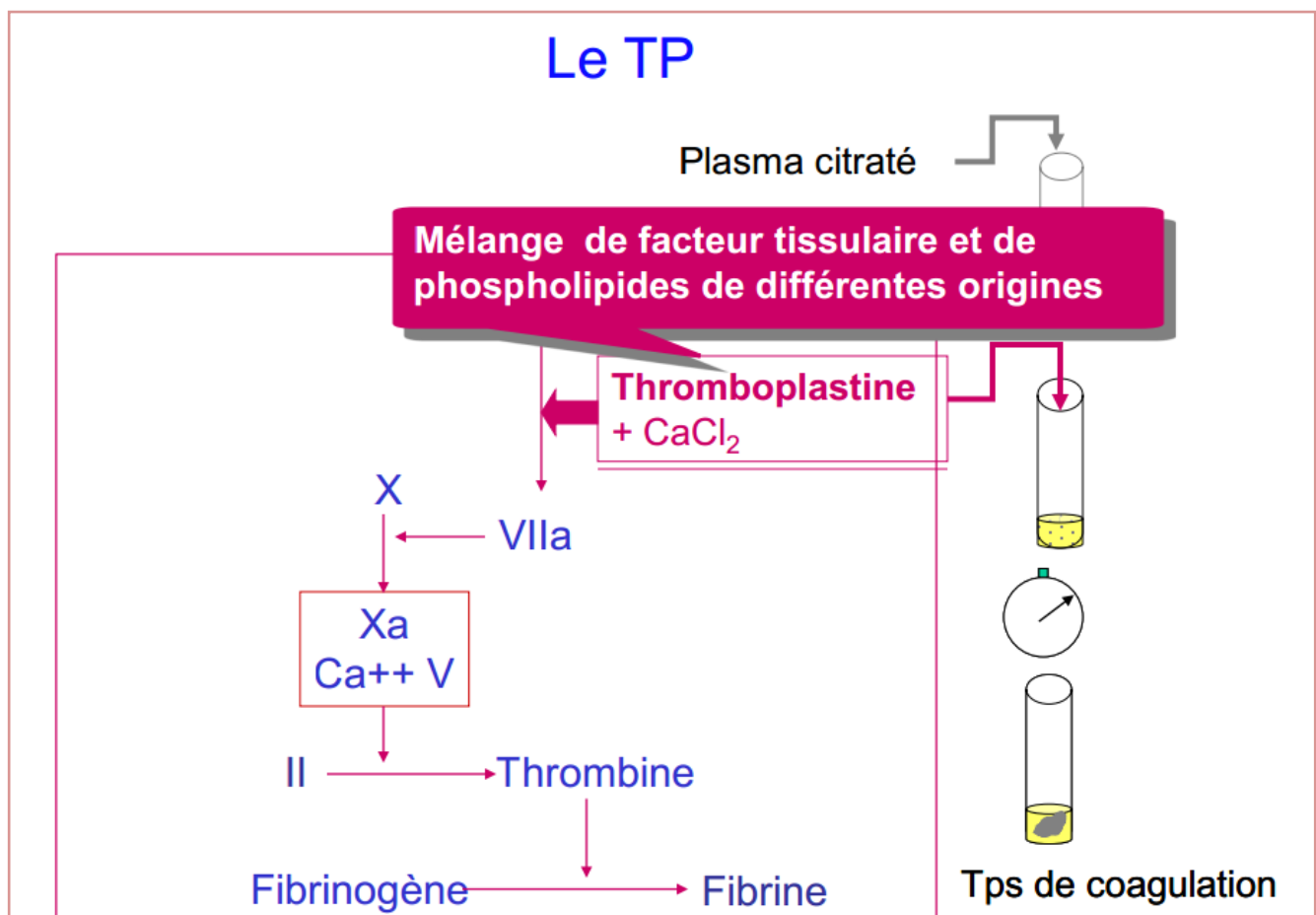


Figure 22: Paramètres explorés par le TP (32)

### **1-3 La thromboplastine :**

Le facteur tissulaire est un récepteur transmembranaire qui se lie au facteur VIIa pour activer le facteur X .Il doit être associé aux phospholipides coagulants pour exprimer pleinement sa fonction de cofacteur.

La thromboplastine est un réactif qui comprend du facteur tissulaire et des phospholipides coagulants. Les thromboplastines commercialisées sont extraites de tissus mammifères contenant du facteur tissulaire et ces phospholipides.

On distingue les thromboplastines humaines, bovines, ou de lapins, extraites de tissu cérébral, pulmonaire, ou de placenta humain.

### **1-4 L'index international de sensibilité de la thromboplastine : ISI.**

L'ISI est mesuré par le fabricant en comparant son réactif à la thromboplastine de référence de l'OMS correspondante (humaine, bovine, de lapin) et dont l'ISI est par définition égal à 1 .Pour un même lot de thromboplastine, l'ISI peut varier d'un type d'appareil à un autre. En effet, il devrait être déterminé par chaque laboratoire pour chaque couple- réactif appareil.

On comprend que l'ISI est d'autant plus proche de 1 que la thromboplastine est moins procoagulante et par conséquent, plus sensible au déficit des facteurs concernés.

Une valeur ISI comprise entre 0,9 et 1,7 est recommandée par de nombreux spécialistes pour réduire le coefficient de variation des mesures (31).

### **1-5 Moyens de mesure :**

Généralement effectuée au laboratoire à partir d'un prélèvement sanguin veineux, cette surveillance est désormais possible grâce à des dispositifs d'automesure. Ceux-ci permettent la mesure de l'INR en dehors des laboratoires, à partir d'un prélèvement capillaire (17).

## **2- INR : Modalités du laboratoire (33 ; 34).**

### **2-1- Recueil de l'échantillon :**

Comme tout prélèvement biologique, les conditions pré-analytiques doivent être irréprochables.

#### **2-1-1-Nature et concentration de l'anticoagulant :**

La mesure du temps de Quick, convertie en INR, est réalisée sur plasma. Le sang est prélevé dans un tube contenant du citrate de sodium ou le mélange CTAD (citrate, théophiline, adénosine, dipyridamole) qui s'oppose à l'activation plaquettaire. Les recommandations internationales conseillent d'utiliser du citrate 0,109 mole (3,2%).

Le citrate doit être tamponné pour maintenir le pH entre 5,1 et 5,3 pour garantir un pH du plasma entre 7,3 et 7,45.

#### **2-1-2- Choix des tubes et aiguilles de prélèvement :**

Il est recommandé d'utiliser un tube à prélèvement sous vide. Le verre siliconé et le PET « étanchéifié » sont également recommandés. Les qualités du tube doivent être documentées et reconnues par un marquage CE.

De même, le GEHT (groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose) recommande l'utilisation d'une aiguille de diamètre compris entre 0,7 mm et 1 mm.

#### **2-1-3 - Prélèvement sanguin et rapport volume anticoagulant /prélèvement :**

Le prélèvement doit préférentiellement être effectué au pli du coude, par ponction franche et garrot peu serré maintenu moins d'une minute. Si les veines sont fines ou difficiles, le garrot doit être laissé en place et modérément serré. Avec les tubes sous vide, dès que le sang afflue dans le tube, le garrot doit être desserré. Le maintenir serré longtemps risquerait d'entraîner une hémococoncentration et /ou une augmentation de l'activité fibrinolytique.

Si plusieurs tubes sont prélevés, il est recommandé de prélever le flacon d'hémostase en seconde position. Il doit être parfaitement rempli (9 volumes de sang pour un volume de citrate) pour éviter une dilution excessive par la solution anticoagulante, ce qui aurait pour effet d'augmenter l'INR : ce dernier est modifié lorsque le remplissage du tube est inférieur à 80%. En outre, le rapport anticoagulant /volume sanguin est sous la dépendance de l'hématocrite du patient. Un hématocrite élevé s'accompagne en effet d'un rapport anticoagulant / volume du plasma plus élevé et inversement. L'utilisation d'un tube à prélèvement sous vide rend impossible la modification du volume d'anticoagulant en fonction de l'hématocrite. Pour ce, des réserves doivent être émises pour les résultats si l'hématocrite est inférieur à 30% ou supérieur à 55%.

Selon les règles du guide de bonne exécution des analyses (GBEA), l'identification du prélèvement doit être effectuée au moment du prélèvement et en présence du patient.

#### **2-1-4 –Précautions avant l'envoi du tube, et transport au laboratoire :**

Les échantillons doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire et traités dans les plus brefs délais. Ils devront être analysés au maximum dans les 4 heures suivant les prélèvements .Il est conseillé de transporter les tubes en position verticale, en évitant toute agitation pendant le transport, qui risquerait d'activer la coagulation et /ou les plaquettes. La température de transport et de conservation des échantillons avant la réalisation des tests doit être comprise entre 18°C et 22°C.

#### **2-2-Traitement des échantillons :**

Le tube doit subir une centrifugation à 2000g pendant 15 minutes. Le test doit être effectué dans un délai de 4 heures si le tube a été centrifugé immédiatement, sinon dans un délai de 2 heures. Avant analyse, le flacon doit être conservé à

température ambiante (18–22°C). Une température excessive a pour effet d'augmenter l'INR. La réfrigération à 4°C diminue immédiatement l'INR (activation du facteur VII par la prékallicroïne). La congélation du plasma entraîne une augmentation progressive de l'INR.

**2-3- Récapitulatif des Recommandations 2007 concernant les prélèvements destinés aux tests d'hémostase, selon le groupe d'étude d'hémostase et de thrombose :**

<b>PROTOCOLE STANDARD POUR LES TESTS COURANTS D'HEMOSTASE</b>			
	<b>Recommandé</b>	<b>Acceptable</b>	<b>Non conforme</b>
<b>Tube</b>	Tube sous "vide", stérile, verre siliconé ou PET étanche, bouchon inerte, volume résiduel d'air <20%.		Autres
<b>Anticoagulant</b>	Citrate 0,109M (3,2%) CTAD 0,105M	citrate 0,129M (3,8%)	Autres
<b>PH plasma anticoagulé</b>	7,3 à 7,45		<7,3 OU >7,45
<b>Hématocrite l/l</b>	0,30 à 0,55	Résultats sous réserve si >0,55 ou <0,30	
<b>Taille de l'aiguille</b>	19 à 22 gauge	23 gauge en pédiatrie tubulure avec volume mort <150microL	Autres
<b>Garrot</b>	<1 min		>3min
<b>Site de ponction</b>	Veineux	Artériel	Autres
	Eloigné de toute perfusion	prélèvement sur cathéter après rejet de 5 à 10ml	

<b>Place du tube</b>	2ème tube après tube de "purge" ou tube sec sans activateur	1er tube	Après tube sec avec activateur ou anticoagulant autre que citrate
<b>Remplissage</b>	>90%		<80%
<b>Transport</b>	18 à 22°C, position verticale si possible		<4°C ou >30°C
<b>Délai avant le test</b>	<2h <4h si CTAD	<4h <6h pour TQ	>4h >6h pour TQ
<b>Centrifugation</b>	2000 à 2500g, 15 min	4500-11000g, 2 min	<1500g <10 min
<b>Double centrifugation</b>	pour les ACC -LA, RPCa et avant congélation		
<b>Température de centrifugation</b>	Thermostatée 18 à 22°C		Non Thermostatée
<b>Congélation</b>	Rapide à -70°C	Rapide à -20°C	
<b>Conservation</b>	-70°C tube non mouillable avec bouchons à vis capacité adaptée au volume	-20°C (<15 jours)	> -20°C
<b>Transport d'échantillon congelé</b>	Carboglace		
<b>Décongélation</b>	Rapide à 37°C		Température ambiante ou >37°C

Tableau 7: Récapitulatif des Recommandations 2007 concernant les prélèvements destinés aux tests d'Hémostase .GEHT (34).

### **3 – INR capillaire par moniteur portable :**

La prise de traitement anticoagulant impose classiquement une surveillance rigoureuse et régulière de l'INR par ponction veineuse au laboratoire. Cela suppose d'aller régulièrement à ce dernier, où 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.

La mesure de l'INR capillaire se fait grâce aux appareils d'automesure. Ces moniteurs portables sont destinés à être utilisés par le patient à domicile. En milieu hospitalier cette mesure est confiée aux professionnels de santé qui doivent suivre scrupuleusement le mode d'emploi.

En effet, la société française de biologie clinique définit la biologie délocalisée comme étant l'ensemble des «analyses effectuées dans des établissements de soins publics ou privés par les médecins non biologistes ou le personnel soignant en dehors des locaux spécifiquement dédiés à la biologie médicale » (35).

Plusieurs dispositifs d'automesure de l'INR existent depuis près de 20 ans, leur mode d'utilisation est codifié et, leur utilisation est rapide, facile et simple (20).

Après friction des mains par solution hydro-alcoolique, et désinfection du site prévu pour la ponction, le prélèvement capillaire est réalisé. Certains points sont importants dans le mécanisme du dépôt de la goutte. Cette dernière, obtenue grâce à un autopiqueur, doit avoir un volume d'au moins 10  $\mu$ L de sang et doit être déposée au sein du puits échantillon (après chauffe et calibrage de l'appareil).Le délai entre la pique et le dépôt est court. Par ailleurs, il ne faut pas appuyer sur le doigt pour faire venir la goutte, ni écraser celle-ci .D'où la nécessité d'avoir les mains chaudes et de les avoir massé au préalable. Enfin, l'appareil doit être déposé sur une surface plane : c'est le doigt qui va à l'appareil et non l'inverse.

Au final, et après une analyse de deux minutes environ, une méthode de mesure électrochimique ou optique permet d'afficher la valeur de la coagulation exprimée en INR.

En ce qui concerne l'optimisation du suivi, certains dispositifs disposent d'un logiciel permettant de créer une interface avec l'ordinateur et de récolter les relevés d'INR. On peut ainsi suivre la fréquence d'automesure et obtenir le pourcentage de temps passé dans l'INR cible.

#### **4-Rythme de surveillance:**

Chez les patients démarrant un traitement AVK, il est recommandé de démarrer la surveillance de l'INR après les 2 ou 3 premières doses (36).

L'ajustement de la posologie s'effectue par paliers, en contrôlant l'INR tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de sa valeur sur deux contrôles successifs.

L'INR cible est variable en fonction de la situation clinique et correspond au niveau d'anticoagulation ayant la meilleure balance bénéfices–risques (37). Quand il est atteint et stabilisé, la posologie d'AVK doit être maintenue. Les contrôles de l'INR sont alors progressivement espacés de quelques semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois (36).

En automesure, le rythme de contrôle pourrait être différent .En effet, dans les législations relatives à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR CoaguChek XS® dans la liste des produits et prestations remboursables en France, le rythme de mesure suivant est proposé (38) :

- De l'initiation du traitement jusqu'à la fin de la première semaine de traitement:

INR par automesure une fois tous les deux jours. L'automesure sera associée durant cette période à un contrôle de l'INR, si nécessaire, en laboratoire d'analyse médicale.

- Du premier jour de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement jusqu'à la fin de la 12<sup>e</sup> semaine de traitement :

INR par automesure une fois par semaine puis une fois toutes les deux semaines dès que la stabilité dans la zone thérapeutique est jugée suffisante. L'automesure sera associée durant cette période à un contrôle de l'INR, si nécessaire, en laboratoire d'analyse médicale.

- A partir de la 13<sup>e</sup> semaine de traitement :

INR par automesure une fois toutes les deux semaines. L'automesure sera associée à un contrôle de l'INR une fois tous les 6 mois en laboratoire d'analyse médicale.

- Il faut réaliser un contrôle par le lecteur 48h après chaque changement de posologie ou tout autre événement susceptible de modifier l'INR ou devant l'apparition de signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

### **III- L'automesure de l'INR :**

L'utilisation au long cours d'un traitement anticoagulant est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital. Une surveillance biologique régulière, reposant sur la mesure de la coagulation du sang exprimée en INR est indispensable.

Réalisée dans les laboratoires d'analyses médicales à partir d'un prélèvement veineux, la mesure de l'INR est désormais possible par automesure, venant simplifier et améliorer le traitement anticoagulant.

L'automesure de l'INR est la mesure de l'INR par le patient lui-même à l'aide d'un dispositif portatif, à domicile, permettant d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient, à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt.

## **1-Présentation des dispositifs d'automesure de l'INR :**

### **1-1- Principe :**

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 capillaire, appliqué sur une bandelette insérée dans le lecteur.

Le fonctionnement de ces coagulomètres repose sur la détection ; optique ou électrochimique ; du caillot formé par l'utilisation de thromboplastine pour initier son élaboration.

### **1-2 -Les appareils d'automesure :**

Depuis plus de vingt ans, plusieurs générations d'appareils d'automesure de l'INR ont vu le jour. Les appareils actuellement disponibles sur le marché dans de très nombreux pays sont fiables et reproductibles (39). Cette fiabilité est assurée par différents procédés de contrôle de qualité internes et externes de l'appareil lui-même et des consommables (bandelettes).

Au Maroc, ces dispositifs ne sont pas encore commercialisés et nous disposons pour la première fois, au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, de l'appareil qLabs ®PT-INR, faisant l'objet de ce travail.







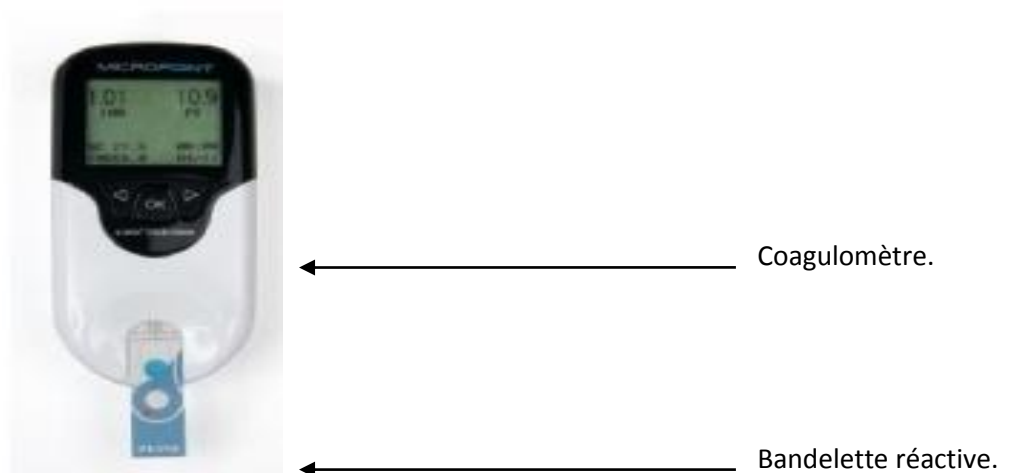
Appareils	Firme	Technique	Illustrations
CoaguChek XS	Roche	Détection électrochimique Thromboplastine recombinante humaine	
INRatio2	HemoSense	Détection électrochimique Thromboplastine recombinante humaine	
Pro Time System	ITC	Détection optique Thromboplastine de lapin	
Hemocron Signature Plus	ITC	Détection optique Thromboplastine de lapin	
i-stat	Abbott	Détection électrochimique Thromboplastine recombinante humaine	
qLabs	Micropoint	Détection électrochimique Thromboplastine recombinante humaine	

Tableau 8 : Caractéristiques de quelques appareils d'automesure de l'INR

### 1-3 Présentation du qLabs® (40):



**Figure 23 :** Appareil qLabs®.

Le système d'analyse de TQ-RIN qLabs® (titulaire du marquage CE) est commercialisé depuis l'année 2012. Il comprend un électromètre et une bandelette réactive. Il fournit des mesures quantitatives du temps de Quick et du rapport international normalisé à partir de sang frais d'origine capillaire ou veineux. Ce système peut aussi bien être utilisé par les professionnels de santé que par les personnes effectuant elles-mêmes les analyses chez elles.

#### 1-3-1- Principe de l'analyse :

Les bandelettes réactives sont utilisées conjointement avec l'électromètre. Ce dernier détecte automatiquement l'insertion de la bandelette et la chauffe jusqu'à une température prédéfinie. Une fois qu'une goutte de sang a été appliquée à la bandelette, les canaux capillaires transportent le sang vers les zones de réaction où il se mélange aux réactifs pré-imprimés et commence à coaguler. Chaque bandelette comprend deux zones de réaction : la zone d'analyse et la zone de contrôle. Chaque zone de réaction contient une paire d'électrodes auxquelles une tension constante est appliquée par l'électromètre qLabs®. Alors que le sang coagule, le courant entre les électrodes varie, cette variation permet au qLabs® de déterminer les résultats du TQ puis les convertir en valeurs d'INR correctes.

### **1-3-2- Contrôle qualité :**

Le dispositif qLabs® surveille la variation du courant dans la zone de contrôle. Lorsque les résultats n'entrent pas dans les valeurs prédéterminées, un message d'erreur s'affiche à l'écran. Cette mesure de sécurité préserve l'opérateur contre l'utilisation d'une carte test qui aurait subi des dommages (exposition à une température élevée, humidité...).

### **1-3-3- Matériel fourni :**

Chaque bandelette réactive contient :

- Au niveau du canal de réactifs : Thromboplastine humaine recombinante.
- Au niveau du canal de contrôle : Thrombine pour donner les temps de coagulation prédéterminés pour le contrôle.
- Au niveau des deux canaux : Réactif de neutralisation d'héparine.

### **1-3-4- Procédure de l'analyse :**

Mis sous tension, l'électromètre qLabs® entre en mode d'analyse et invite à insérer une bandelette réactive. Une fois celle-ci insérée dans le guide de bandelette réactive de l'appareil, le code de bandelette (code numérique à 7 chiffres) doit être modifié et ou simplement validé s'il correspond à celui affiché sur la pochette de la bandelette. Ensuite, l'appareil monte automatiquement en température, et émet un bip lorsqu'il est prêt, invitant ainsi l'utilisateur à appliquer l'échantillon de sang. Ce dernier doit être d'un volume minimal de 10 µl. Enfin, l'électromètre effectue l'analyse du TQ et la convertit en INR. Les résultats apparaissent en tant que valeur de TP, CQ et INR, avec la date et l'heure.

L'analyse achevée, l'électromètre s'éteindra automatiquement au bout de 5 minutes si aucun bouton n'est manipulé.

### **1-3-5- Résultats :**

Les résultats pour le sang normal ont été déterminés en examinant 120 patients qui n'ont pas pris d'anticoagulant. La plage révélée pour l'INR était : 0,7 – 1,4.

Il est confirmé que le système qLabs® fonctionne de manière fiable avec le sang présentant des valeurs d'hématocrite comprises entre 30 et 55%. Les échantillons de sang en dehors de cette plage peuvent donner des valeurs de TQ exceptionnellement long.

Lorsque le lecteur affiche des résultats inattendus, il est recommandé de répéter l'analyse avec une nouvelle bandelette, voire de consulter immédiatement un professionnel de santé si ce même résultat apparaît une seconde fois.

### **1-3-6- Logiciel de gestion des données :**

La mémoire interne du dispositif conserve les 200 derniers résultats. Ce qui est très utile pour le suivi et l'archivage des données.

## **2- Deux possibilités : l'automesure et l'autogestion.**

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

- Stratégie d'« automesure isolée » : le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et communique le résultat au professionnel de santé qui assurera l'ajustement thérapeutique.
- Stratégie d'« autocontrôle » ou d'« autogestion » : le patient ajuste en plus la posologie d'AVK en fonction du résultat du test et selon un algorithme préétabli.
- Stratégie d'utilisation de ces dispositifs par les professionnels de santé ; toutefois ce mode d'utilisation sort du cadre de l'autosurveillance. Néanmoins, il permet une gestion plus rapide et moins invasive de

l'anticoagulation. En effet, le résultat et les modifications de posologie des AVK peuvent être discutés immédiatement avec le patient et la ponction capillaire est souvent préférée par ce dernier, notamment en cas de ponction veineuse difficile

Dans les pays où l'autosurveillance est mise en place, l'utilisation de ces dispositifs est couplée à un programme de formation et d'éducation des patients au suivi de leur traitement (sélection des patients par des professionnels de santé, entraînement à l'utilisation des dispositifs d'automesure ,évaluation de leur capacité d'autogestion et de suivi de leur traitement ,etc....).Dans ces pays, la formation et l'éducation des patients sont réalisées dans le cadre d'une prise en charge globale au sein de structures existantes , généralement en cliniques d'anticoagulants .En règle générale, deux ou trois sessions de deux heures sont nécessaires (26).

La stratégie de surveillance fondée sur l'automesure semble, dans un premier temps, plus facile à instaurer que l'autocontrôle (26).

La figure suivante représente le modèle proposé par le Groupe de travail sur l'assurance qualité en anticoagulothérapie au Québec, il repose essentiellement sur l'utilisation du coagulomètre portable par une infirmière qui se rend au domicile du patient.

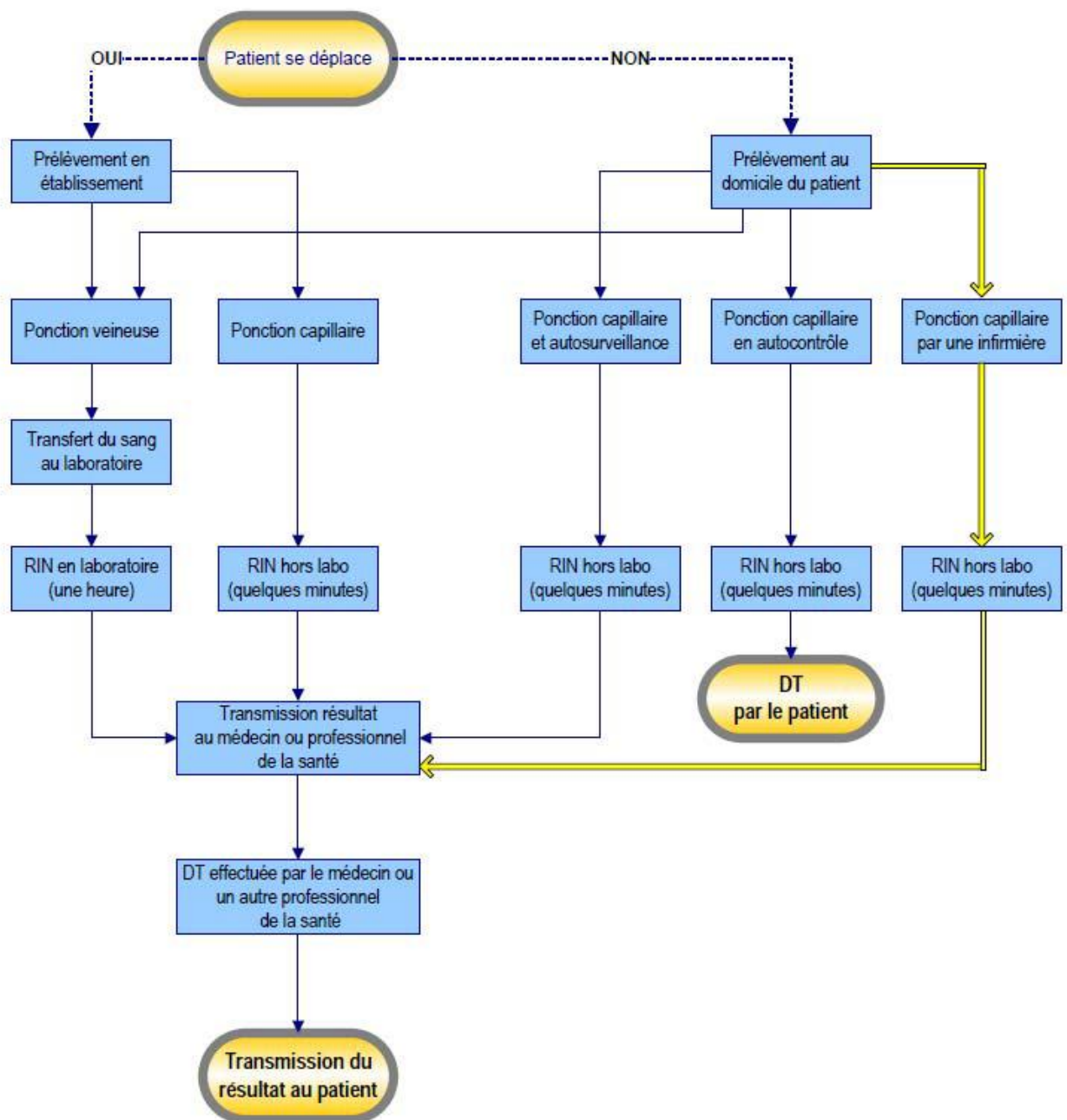


Figure 24: PRINCIPAUX MODÈLES D'ORGANISATION DES SERVICES POUR LE SUIVI DE L'ACO (41).

DT : Décision thérapeutique

➡ : Modèle envisagé par le Groupe de travail sur l'assurance qualité en anticoagulothérapie.

Source : adapté de Gailly (2009)

### **3-Avantages de l'INR capillaire :**

Il existerait une forte relation entre le temps passé dans la zone thérapeutique et la diminution du taux de complications hémorragiques et thromboemboliques, quelle que soit la population testée, la cible thérapeutique et le système d'éducation thérapeutique (42).

La puissante méta-analyse de Heneghan et coll. (43), basée sur quatorze études internationales randomisées incluant un total de 3049 patients ambulatoires sous AVK pour toutes indications aux AVK, souligne que l'utilisation de ces appareils améliore la qualité de l'anticoagulation en termes de proportion de l'INR dans la zone thérapeutique, d'amélioration de la sécurité thérapeutique : diminution des événements thromboemboliques de 55%, des hémorragies de 33% et des décès. L'âge moyen des patients dans les études prises en compte, selon les essais considérés, allait de 46 à 75 ans .L'âge moyen de nos patients était de 58 ans avec des extrêmes allant de 34 à 81 ans.

Une autre considérable méta-analyse est celle de Heneghan et Ward (44). Elle a inclus 11 essais thérapeutiques intéressant un total de 6417 participants et 12800 personnes-années de suivi .La méta-analyse a rapporté une réduction significative des événements thromboemboliques dans le groupe automesure, mais pas pour les hémorragies sévères ni pour le taux de décès. Par ailleurs, l'étude affirme que l'automesure dans ses deux aspects, automesure proprement dite et autocontrôle, est une option fiable et sûre chez des patients sous AVK, éligibles, de tout âge. L'option de l'autogestion du traitement anticoagulant oral avec un support professionnel référent devrait être offerte à ces patients.

En effet, il semble bien que l'augmentation de la fréquence de la mesure de l'INR, offerte par l'utilisation de ces dispositifs, augmente le temps passé dans la zone thérapeutique, avec tous les avantages que ceci représente (45).

Aussi, Van Walraven et al ont montré que l'automesure de l'INR augmente de 7% le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (46).

Dans le même ordre d'idée, une étude française réalisée dans le cadre du PHRC (Programme Hospitalier en Recherche Clinique), menée au CHU de Clermont-Ferrand dans le service de chirurgie cardio-vasculaire du Pr Charles de Riberolles, a porté sur 200 patients opérés de prothèse valvulaire mécanique : 102 dans le groupe contrôle et 90 en automesure. Les résultats définitifs ont été présentés aux Journées européennes 2009 de la SFC. Les principales conclusions sont les suivantes : bonne corrélation entre l'« INR automesure » et l'« INR laboratoire d'analyses médicales », amélioration significative du temps passé dans la zone cible grâce à l'automesure, diminution significative des hémorragies sévères et d'accidents thromboemboliques (39).

Ajoutons que parmi la multitude d'avantages offerts par les dispositifs d'automesure, on retrouve la réduction de la distance éventuelle que parcourra le patient pour contrôler son traitement anticoagulant. En effet, qu'ils permettent de réaliser ce contrôle à domicile pour certains, ou qu'ils raccourcissent le trajet pour d'autres (Malades habitants des régions ne disposant pas de laboratoire d'analyse médicales, et qui pourraient bénéficier d'une mesure par coagulomètre portable dans des structures avisées), ces moniteurs portables allègent l'une des grandes contraintes de l'anticoagulation au long cours.

Enfin, un des avantages de l'INR capillaire et pas des moindres, est la satisfaction des patients vis-à-vis de ces dispositifs. Comme le démontre une étude prospective (46) incluant 40 patients sous anticoagulants oraux, âgés de 25 à 74

ans, et suivis de 6 à 24 mois par INR capillaire et veineux, les malades préfèrent de loin l'usage du moniteur portable pour surveiller leur anticoagulation. Effectivement, 34 patients sur 40 ont affirmé favoriser l'utilisation du moniteur portable, 1 patient seulement a opté pour la mesure conventionnelle au laboratoire, et 5 patients n'ont pas exprimé de préférence. Néanmoins, 38 patients sur 40 ont déclaré souhaiter utiliser le dispositif d'automesure pour monitorer leur traitement au futur, les 2 patients restants n'ayant pas exprimé de préférence.

Impliqué dans la stratégie d'autosurveillance, conscient de l'intérêt du traitement, de la nécessité d'obtention du meilleur équilibre possible, des facteurs pouvant déstabiliser cet équilibre et des complications du traitement, le patient devient acteur de sa propre prise en charge, améliorant ainsi sa compliance thérapeutique et le rapport bénéfices /risques.

En somme, les principes d'automesure permettent :

- Une amélioration significative du temps passé dans l'intervalle thérapeutique.
- Une diminution significative des hémorragies sévères et d'accidents thromboemboliques.
- Une meilleure observance et compliance thérapeutiques de la part du patient.
- D'éviter :
  - Des prélèvements sanguins répétés et douloureux
  - Des déplacements aux laboratoires.
  - Des pertes de temps, de journée de travail, d'absentéisme.

#### **4-Automesure de l'INR : pour quels patients ?**

L'automesure de l'INR devrait être proposée à tout patient sous AVK au long cours. Elle serait réalisable chez la plupart des patients autonomes quels que soient leur statut social et leur niveau d'éducation (45). En effet, une méta analyse (44) réalisée en 2011, sur l'autosurveillance de l'anticoagulation orale, incluant 11 essais comprenant 6417 participants et 12800 années -personnes de suivi, a montré que l'auto- contrôle et l'auto - gestion de l'anticoagulation orale sont une option sûre pour les patients appropriés de tout âge. Ainsi, l'option d'autosurveillance avec un appui médical approprié devrait être offerte à ces patients.

Il est cependant nécessaire d'avoir la capacité intellectuelle de comprendre le concept du traitement anticoagulant oral et ses risques potentiels. Une volonté de participer activement à son traitement .Une dextérité manuelle suffisante et une acuité visuelle minimale sont également nécessaires (45 ; 48).

Si le patient est incapable d'assurer lui-même l'autosurveillance, un membre de la famille ou un ami peut l'assurer, à condition qu'il ait reçu la formation requise pour la gestion du système d'autosurveillance (48).

Effectivement, l'éducation sur les aspects théoriques et pratiques est fondamentale pour l'information des patients à l'utilisation de ces dispositifs. Leur formation varie dans son organisation et comprend généralement 3 leçons de 90 minutes environ. Il est également très important de former les futurs formateurs qu'ils soient médecins ou infirmiers (45).

#### **5-L'intérêt aux urgences :**

Le temps de séjour aux urgences pour un patient donné dépend de nombreux facteurs : données issues du patient (âge, pathologie, gravité), et autres variables : temps passé pour les examens radiologiques, intervention des autres spécialistes, raisonnement et prescription médicale et soins infirmiers, temps passé pour les

résultats biologiques... Ce dernier paramètre peut être décomposé en différentes étapes : prescription médicale, prélèvements proprement dits, identification, étiquetage, acheminement, analyse en laboratoire central, validation technique et biologique, retour du résultat et interprétation, et finalement incorporation dans la démarche diagnostique ou thérapeutique. Certaines études ont montré que le temps d'analyse biologique (au laboratoire) proprement dit représente de 19 à 47 min, un délai variable selon les analyses demandées et l'activité (jour ou garde) (49).

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 une minute versus 60 à 90 minutes par les méthodes standards (50).

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

- Les accidents vasculaires fibrinolytiques.
- Les accidents hémorragiques chez les patients sous AVK.

#### **5-1- Les accidents vasculaires fibrinolytiques :**

Dans les pays occidentaux, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer (30 % des démences sont entièrement ou en partie dues à des AVC) et la troisième cause de mortalité (51).

La thrombolyse intraveineuse par rt-PA (altéplase) des infarctus cérébraux est recommandée jusqu'à 4 heures 30 après l'apparition des premiers symptômes d'infarctus cérébral, chez les patients éligibles (52). Néanmoins, ce délai est limité à 3 heures pour les patients sous AVK.

Or, chez ces derniers, les recommandations préconisent de mesurer l'INR puisqu'une thrombolyse par Actilyse® n'est réalisable qu'avec un INR inférieur à 1,7(54) tout en respectant les autres conditions exigées.

Tout compte fait, cette mesure doit être effectuée le plus précocement possible (51 ;52) .D'où l'intérêt d'obtenir le plus rapidement possible un INR : l'utilisation d'un appareil d'automesure dans ce cas trouve pleinement sa place.

### **5-2-Les accidents hémorragiques chez les patients sous AVK :**

La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement grave et non rare. En effet, il s'agit de la première cause d'hospitalisation pour cause iatrogène en France (17 000/an) et de la troisième au Royaume Uni (53,54). L'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 7%, et celle des saignements fatals à 1% (55).

La stratégie de prise en charge des accidents des anticoagulants apparaît donc comme un impératif de santé publique

Les recommandations pour la pratique clinique de l'HAS avril 2008 (5) permettent de clarifier une situation encore mal appréhendée par de nombreux praticiens. Dans ces recommandations, la mesure de l'INR en urgence est primordiale. Evidemment, un résultat rapide d'INR est souhaitable, avec un contrôle dans les 30 minutes après initiation du traitement. De là découle tout l'intérêt de l'utilisation d'un appareil d'automesure pour une prise en charge optimale.

### **5-3 -Pour conclure...**

Nous n'avons cité dans ce chapitre que deux situations cliniques au cours desquelles il serait judicieux d'utiliser les appareils d'automesure dans un contexte d'urgence. Mais, il existe de nombreuses autres suggestions. Citons par exemple les patients sous AVK, accueillis aux urgences dans le cadre de troubles de conscience ou dans un tableau d'accident vasculaire cérébral, l'obtention d'un INR rapide, par un dispositif d'automesure, permettrait instantanément de s'orienter vers l'origine ischémique ou thromboembolique de l'accident cérébral, et ainsi d'anticiper et perfectionner la prise en charge.

Il nous semble donc important, à l'heure actuelle, d'encourager l'utilisation de ces appareils aux urgences, même si sur le marché apparaissent de nouveaux traitements anticoagulants oraux ne nécessitant plus de surveillance biologique, le coût de l'appareil restant raisonnable en regard du bénéfice potentiel escompté.

## **6-Diffusion des dispositifs d'automesure :**

### **6-1-A l'étranger :**

Selon l'International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients (ISMAAP), près de 250 000 patients dans le monde utilisent un dispositif d'automesure de l'INR pour la surveillance de leur traitement anticoagulant oral (56).

A l'échelle internationale, le développement de ce type de surveillance dépend essentiellement des conditions de prise en charge financière par le système d'assurance maladie du pays concerné.

Le remboursement des dispositifs et des bandelettes, parfois associé à la prise en charge de séances d'éducation thérapeutique, permet de généraliser l'automesure et l'autocontrôle pour les patients concernés (Allemagne, Autriche, Danemark, Grèce, Suisse, Luxembourg, Suède, république Tchèque, Pays-Bas, Etats-Unis). Lorsque seules les bandelettes sont remboursées (Grande-Bretagne, Espagne...), c'est l'utilisation par les professionnels de santé qui se développe de façon préférentielle, les patients n'ayant pas forcément les moyens d'amortir le coût du coagulomètre portable.

En France, le système d'automesure de l'INR, est remboursé depuis 2008 (38) pour les enfants (moins de 18 ans) ayant un traitement anticoagulant au long cours, notamment en cas de :

- Port de prothèses valvulaires mécaniques.
- Dérivations cavo-pulmonaires.
- Anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki.

- Hypertension artérielle pulmonaire.
- Prévention des thromboses intra-cavitaires dans les cardiomyopathies.
- Thromboses veineuses ou artérielles.

Selon les directives de la HAS (38), la prescription, la formation et le suivi des patients doivent être assurés par un service de cardiologie ou de pédiatrie ayant une activité cardio-pédiatrique congénitale. Ce service doit être formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique et aux dispositifs d'automesure de l'INR. Il doit également disposer d'une astreinte disponible 24h/24.

La formation initiale de l'enfant et/ou d'un membre de son entourage doit comprendre une formation théorique aux traitements par AVK et au remplissage du carnet de suivi ainsi qu'une formation pratique à l'auto-piqûre et à l'utilisation du dispositif d'automesure.

Un contrôle vérifie que la famille ou l'enfant ont bien compris les principes du traitement, du dispositif d'automesure, ont bien assimilé la formation pratique avec une bonne qualité du prélèvement, et savent quelles personnes contacter en cas d'alerte. Un contrôle continu des connaissances pour le renouvellement de la prescription des bandelettes doit être réalisé 12 semaines après la première délivrance, puis tous les 6 mois. Les résultats de l'INR seront transmis au service référent. Le médecin du service référent fait l'ajustement thérapeutique, indique au patient la date du prochain contrôle et informe le médecin traitant des enfants.

Toutefois, la prise en charge des dispositifs s'automesure de l'INR, dans le cadre d'une autosurveillance des patients adultes traités par AVK, est encore débattue en France .En effet, la HAS affirme que l'offre de soins concernant les laboratoires d'analyse médicale en France ne peut pas être considérée comme une problématique justifiant le développement de l'utilisation de dispositifs

d'automesure de l'INR comme cela peut être le cas dans d'autres pays (Allemagne, Canada, Finlande, etc.) et insiste sur l'éducation thérapeutique comme outil d'amélioration de la qualité de l'anticoagulation (26).

### 6-2 Au Maroc :

Vu l'intérêt que suscite les dispositifs d'automesure d'INR dans la gestion du traitement AVK, et malgré leur non commercialisation au Maroc, leur place dans notre contexte se doit d'être discutée.

Comme nous l'avons largement développé, les AVK se distinguent par un index thérapeutique étroit, une surveillance biologique par mesure de l'INR est capitale. Or, dans certaines régions du Maroc, l'indisponibilité de laboratoires d'analyses médicales à proximité des patients présentant une indication au traitement par AVK constitue un frein non seulement à la prescription, mais aussi un obstacle au suivi. Confrontant ainsi nos patients aux complications thromboemboliques et/ ou hémorragiques qui peuvent émaner d'un défaut de surveillance.

Les dispositifs d'automesure trouvent ainsi leur place. Soit dans le cadre d'une utilisation par les patients eux-mêmes, après des séances d'éducation et de formation, et dans une stratégie d'automesure, voir d'autocontrôle. Soit, en vue d'une utilisation par les professionnels de santé, au sein de structures hospitalières ne disposant pas d'un laboratoire de biologie médicale, ou de structures sanitaires de premier niveau, pour procurer une surveillance routinière adaptée, ou pour doser en urgence l'INR devant la survenue de complication hémorragique ou thromboembolique.

## **IV- Evaluation du dispositif qLabs® :**

La validité de la mesure de l'INR par la méthode capillaire a été largement démontrée ces dernières années par de nombreux essais cliniques. Les études publiées ce sont intéressées à des populations différentes et à des coagulomètres portables variés.

### **1-Comparaison de notre travail avec la littérature :**

En comparant notre étude avec la littérature, on retrouve plusieurs points originaux :

- La plupart des publications s'intéressent essentiellement à des patients sous warfarine. Dans notre travail, tous nos patients sont sous acénocoumarol (Sintrom®), vu que c'est le seul AVK commercialisé au Maroc.
- La plus grande partie des essais évaluant la validité de l'INR capillaire ont eu recours aux dispositifs CoaguChek®. Notre travail s'est intéressé au coagulomètre qLabs®, et nous n'avons trouvé aucun travail étudiant ce moniteur portable, hormis les investigations effectuées par le fabricant lui-même.
- Dans notre étude, un seul opérateur a manipulé le moniteur portable limitant ainsi les variabilités inter-individuelles rencontrées dans la plupart des travaux.

Par ailleurs, on retrouve également des similitudes:

- Pour étudier la concordance entre notre coagulomètre et les automates de laboratoire, nous avons utilisé le test de Bland Altman et la régression de Passing Bablok, comme dans beaucoup d'études et en tenant compte des recommandations (1 ; 3).

- Comme la plupart des études nous nous sommes intéressés à une population hétérogène quant à l'indication de la prescription de l'AVK.
- L'arythmie complète par fibrillation auriculaire est l'indication pionnière aux AVK chez notre population, rejoignant ainsi la littérature.

## **2-Evaluation de la concordance qLabs® / Laboratoire :**

Une étude réalisée par la société Micropoint (57) a inclus 13 sujets, dont 4 étaient sous AVK et 9 des volontaires sains, notre travail a inclus 26 patients, tous sous AVK.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la reproductibilité et la précision du qLabs®, en comparant les mesures d'INR obtenues par celui-ci à celles procurées par méthode conventionnelle au laboratoire utilisant l'automate Sysmex CA-500, mais aussi avec autres dispositifs d'automates, à savoir : le CoaguChek® XS, et l'INRatio®. Notre travail a analysé cette précision en confrontant les mesures qLabs® à celles obtenues par les automates du laboratoire d'hémostase du CHU Hassan II.

Les résultats de l'étude ont démontré que le qLabs® détient une reproductibilité équivalente à celle du CoaguChek XS, et meilleure à celle de l'INRatio 2. Cette reproductibilité n'a pas été évaluée dans notre travail.

De même, cette étude a révélé une excellente corrélation entre le qLabs® et le Sysmex CA-500 avec une pente plus proche du 1(1,043) que celle du CoaguChek XS (1,2) et de l'INRatio (1,244). Toutefois, le coefficient de corrélation  $R^2$  (entre INR capillaire et INR veineux) était intermédiaire (0,977) entre celui du CoaguChek (0,984) et celui de l'INRatio (0,904). Le coefficient de corrélation retrouvé dans notre travail est de 0,892, quoique les régressions utilisées dans les deux travaux ne fussent pas les mêmes (régression linéaire dans la première étude, régression de Passing Bablok dans la nôtre).

System vs Sysmex	Slope	Intercept	R <sup>2</sup>
qLabs	1,043	-0,037	0,977
CoaguChek	1,200	-0,108	0,984
INRatio 2	1,244	-0,074	0,904

Tableau 9: Comparaison des corrélations (n=13) (57)

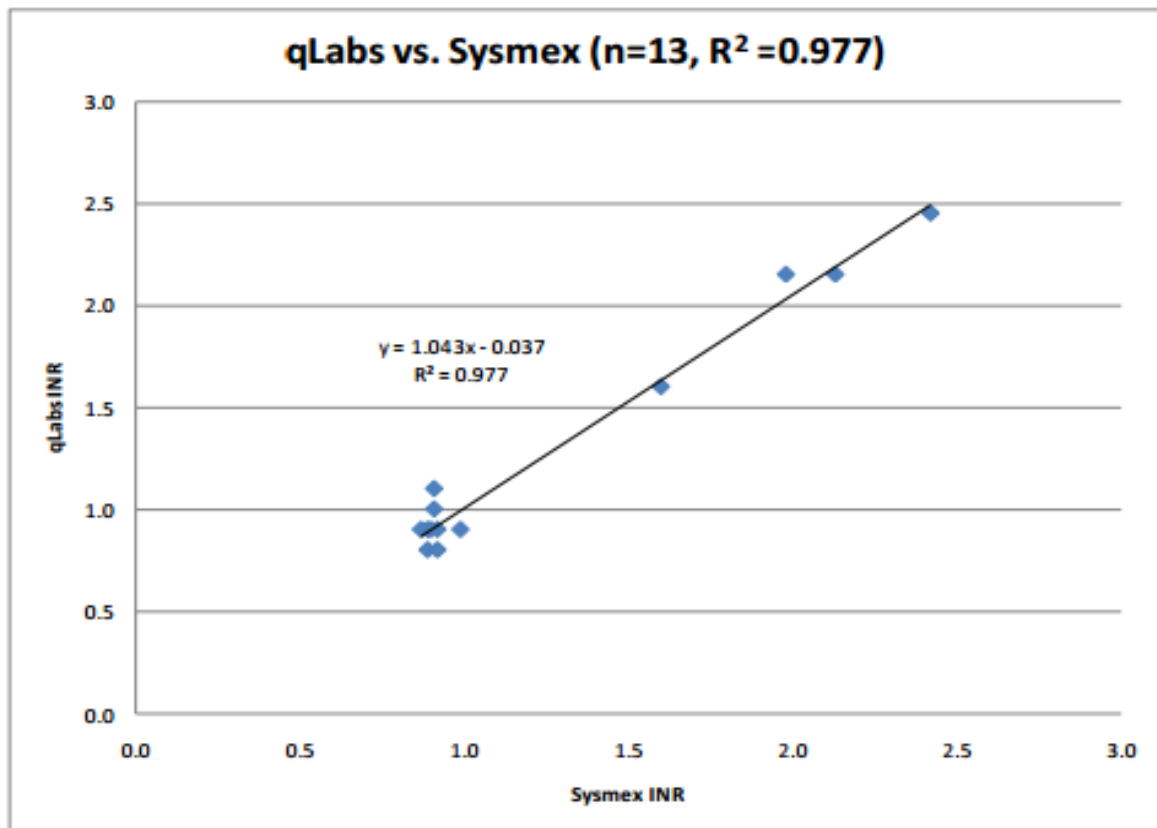


Figure 25: Corrélation entre qLabs et Sysmex CA-500. (57)

### 3- A propos d'autres moniteurs portables :

De nombreuses études évaluant les performances de dispositifs d'automesure d'INR, se sont intéressées au moniteur CoaguChek®. En effet, ce dernier est le premier système d'automesure d'INR ayant vu le jour. Il est également le plus commercialisé.

En confrontant nos résultats à l'étude de Mina Hur et Hanah Kim (58), qui ont comparé les résultats de la mesure d'INR entre le CoaguChek XS Plus et l'automate

STA-R, en utilisant les mêmes outils statistiques et le même logiciel de calcul empruntés dans notre travail, on constate que :

La corrélation entre la mesure INR CoaguChek XS Plus versus STA-R était excellente avec un coefficient de corrélation  $r=0,964$ . Tandis que dans notre étude, la corrélation qLabs® / laboratoire est bonne avec  $r=0,8926$ .

Le biais entre les 2 mesures était de  $-0,13$  unité d'INR dans le premier travail. Il était plus important dans le nôtre, soit à  $-0,24$  unité d'INR.

Les mesures d'INR auraient menées à des décisions thérapeutiques différentes dans 17,8% des cas (21 /118) dans l'étude de Hur M. et Kim H., alors que ça n'aurait été le cas que chez 15% de nos patients (4 /26).

Dans cette enquête, la différence moyenne des mesures CoaguChek XS Plus et STA-R avait tendance à augmenter avec l'ascension des valeurs d'INR. Elle était de  $-0,08$  pour les INR compris entre 1 et 2, et de  $-0,26$  pour ceux compris entre 2 et 3. De même, la corrélation entre les 2 mesures avait tendance à baisser avec la hausse des INR mesurés. En effet, le coefficient de corrélation était de 0,94 ( $r=0,94$ ) pour un intervalle d'INR entre 1 et 2, et de 0,759 pour un intervalle de 2 à 3. Cet échantillonnage n'a pu être effectué dans notre travail vu le faible effectif dont on dispose.

L'étude de Plesch et Wolf (59) a été la première à vérifier la performance d'un coagulomètre en respectant les exigences de l'« International Organization of Standardization » (ISO) 17593 :2007 concernant les systèmes d'automesure d'INR. Ce travail a inclus 260 sujets, dont 26 volontaires sains. Il a comparé les INR capillaires obtenus par le CoaguChek XS avec ceux analysés par des automates de laboratoire et a conclu à une bonne reproductibilité et concordance entre les 2, avec une droite de régression identique à la ligne d'identité.

En effet, pour les patients avec INR dans la fourchette thérapeutique (2–4,5) toutes les différences INR capillaires et laboratoires étaient de  $\pm 0,3$  INR conformément aux exigences ISO. Ce biais variait de  $-0,57$  INR à  $0,91$  INR pour les patients dont l'INR était dans un intervalle de 4,5 à 6.

Une autre étude (60), s'est intéressée à comparer les résultats INR capillaires obtenus par le CoaguChek® S et par un automate de laboratoire chez 242 patients performant l'autogestion de leur traitement anticoagulant oral. Les 2 prélèvements ont été réalisés dans un intervalle d'une heure (intervalle largement supérieur à notre travail où le prélèvement veineux a été réalisé directement après la ponction capillaire). Les prélèvements capillaires ont été effectués par les patients eux même, alors que les prélèvements veineux ont été faits par un professionnel de santé (tous les prélèvements ont été effectués par un professionnel de santé dans notre investigation). La corrélation entre les 2 était de  $0,85$ , inférieure à celle obtenue dans notre étude ( $r=0,89$ ). Néanmoins, dans  $84,4\%$  des cas, la différence entre les 2 mesures était inférieure à  $0,5$  unités d'INR alors qu'elle ne l'était que dans  $61,53\%$  des cas chez nos patients. Dans 2 cas seulement, cette différence était  $> 1$  INR, alors que dans notre travail, elle l'était dans 6 cas. La pente de la régression de Passing Bablok était de  $0,91$  (95% CI :  $0,83-1,0$ ) et l'intercept Y de  $0,06$ . Concluant ainsi à la fiabilité des INR réalisés en automesure par des sujets entraînés comparativement à ceux obtenus par analyse conventionnelle au laboratoire.

Dans le même ordre d'idées, Soulé et Benbrik (61) ont réalisé un travail ayant pour objectif d'évaluer l'éducation au traitement anticoagulant et au système d'automesure de l'INR CoaguChek XS® chez l'enfant. Dans cette étude, 33 enfants d'un âge moyen de  $10,9$  ans ont été inclus. Une corrélation modérée ( $R=0,57$ ) a été observé entre les INR évalués par automesure et ceux mesurés au laboratoire le même jour, avec une différence entre les 2 mesures qui était d'autant plus

importante que l'INR augmentait. Toutefois, le taux d'INR dans la zone cible était plus élevé avec l'automesure qu'avec les contrôles au laboratoire avant l'utilisation du système d'autocontrôle (69,7% vs 49,1%,  $p=0,003$ ).

Dans une étude comparative qui retrouve une corrélation forte entre l'INR capillaire mesuré par le CoaguChek® et l'INR obtenu par ponction veineuse classique ( $r=0,89$ ) Cromheecke et coll. (62) incluent 50 patients ambulatoires et éduqués âgés en moyenne de 42 ans, alors que nos patients ont une moyenne d'âge de 58 ans. De plus, l'indication aux AVK qui prédomine très largement dans cette étude est l'existence d'une valve mécanique (46% des sujets), loin devant la maladie thromboembolique veineuse (30%) et la thrombose artérielle (24%). Dans notre travail, la principale indication aux AVK est la fibrillation auriculaire (42%), alors que l'existence d'une valve cardiaque mécanique représente 24% de notre population (3ième rang).

Kortke et Korfer (63), dans leur étude monocentrique, randomisée et prospective qui a inclus 1200 patients ambulatoires âgés de 62,5 ans en moyenne, et suivis pendant 3 ans, ont confirmé également la validité de l'INR capillaire, mais leur population ne comprenait que des patients sous AVK pour une prothèse valvulaire.

#### **4-Origine des différences de mesure entre moniteur portable et automate de laboratoire :**

On comprend qu'il est normal d'avoir un biais entre le moniteur portable et le laboratoire, car lorsque l'on compare les valeurs d'INR de plusieurs laboratoires, il existe également une variation dépendante de la méthode et la thromboplastine utilisées.

En effet, comme l'indique la littérature médicale, des divergences sont imputables aux différences entre les réactifs, même en ce qui concerne l'INR.

L'expérience de plus en plus grande concernant l'INR montre que les divergences de résultats dues à la différence de sensibilité aux facteurs de coagulation d'un réactif à l'autre ne peuvent être complètement compensées par le recours à l'INR au lieu du temps de Quick. On observe des variations de 1,0 INR et plus entre des réactifs différents, et les fluctuations augmentent en présence de valeurs INR élevées (64). Si par exemple un réactif A donne un résultat divergent de 1,0 INR d'un réactif B, il est alors possible qu'un patient soit hors de sa zone thérapeutique s'il a utilisé le réactif A mais qu'il ne le soit pas s'il a utilisé le réactif B.

Si le résultat de la mesure effectuée avec qLabs® est comparé à celui obtenu avec un système faisant appel à un réactif de laboratoire moins sensible, et qui donc détecte moins bien ou ne détecte pas cette modification de l'activité des facteurs de la coagulation, la différence entre les deux mesures du temps de coagulation peut être considérable. Cette remarque ne s'applique pas particulièrement au qLabs®. En effet, on note également des divergences de résultats entre les différents réactifs de laboratoire (65). Les réactifs dont l'ISI est plus faible sont plus sensibles que ceux dont l'ISI est plus élevé et mesurent des temps de coagulation plus longs. Il arrive d'ailleurs d'observer des variations de plus d'une unité INR entre deux réactifs de laboratoire similaires utilisés chez un même patient (66). Une variation jusqu'à 0,5 INR peut même être observé entre des réactifs présentant une sensibilité identique aux facteurs de la coagulation (ISI=1) (67). Tous les appareils d'auto-contrôle actuellement sur le marché fournissent des résultats plus ou moins divergents de ceux obtenus à partir de réactifs de laboratoire. Il n'en reste pas moins que l'auto-contrôle permet au patient de mieux se maintenir dans sa zone thérapeutique et contribue par là grandement à sa sécurité médicale.

Ajoutons que La variation des valeurs d'INR entre laboratoire et coagulomètre peut aussi s'expliquer par :

- L'utilisation d'échantillons non dilués pour la mesure de l'INR avec les moniteurs portables alors que la méthode de laboratoire utilise une dilution avec du citrate de sodium.
- La comparaison, dans la majeure partie des cas, du moniteur portable avec une technique de référence et non avec un gold standard .En effet , il serait préférable d'utiliser une thromboplastine de référence selon l'OMS et la technique manuelle «tilt tube ».
- La valeur ISI du lot de bandes tests utilisées par les dispositifs d'automesure.

En somme, les résultats de différents travaux publiés sont prometteurs pour les moniteurs portables, tant pour leur précision que pour leur concordance avec une méthode de référence ou une technique de routine.

## **V-Limites de notre étude :**

Plusieurs biais pourraient avoir entaché notre travail :

- Le nombre de sujets inclus : Notre travail a inclus 26 patients sous acénocoumarol. Tandis que selon les normes ISO17593 : 2007, un minimum de 200 sujets incluant 20 sujets sains est requis pour réaliser ce type d'étude (59), ceci peut expliquer en parties certaines différences observées entre nos résultats et ceux de la littérature.
- Le comparant : La comparaison n'a pas été faite avec un gold standard, mais plutôt avec une méthode de référence. De plus, deux automates différents avaient été utilisés pour analyser les prélèvements veineux.
- Les normes de qualité des prélèvements veineux : Anticipant un éventuel échec du prélèvement, l'opérateur avait plutôt facilement tendance à

remplir le tube d'hémostase avant celui d'hématocrite, ce qui n'est pas recommandé par les biologistes.

- Une possible mauvaise manipulation du qLabs® : éventuellement, une application retardée de la goutte de sang capillaire sur la bande test ou l'ajout d'une goutte de sang après début de l'analyse.

On peut donc dire que notre travail manque de puissance, et que des investigations supplémentaires s'avèrent nécessaires pour évaluer la validité de l'INR capillaire mesuré par le qLabs®.

## VI- Perspectives ultérieures :

L'objectif de l'étude était d'évaluer le degré de concordance du qLabs® avec la technique traditionnelle de laboratoire, dans un but primaire de concevoir l'implantation de cet appareil dans notre formation.

Nos résultats confirment pour l'essentiel que la corrélation entre les deux techniques est bonne.

Nous sommes convaincus de l'intérêt de tels dispositifs en médecine et qu'il faut mettre en œuvre les moyens nécessaires pour leur commercialisation.

**Dans un premier temps**, ils pourraient être utilisés en milieu hospitalier pour les patients hospitalisés ou vus en consultation.

Comme nous l'avons déjà noté, le moniteur portable est très intéressant notamment chez les patients:

- Ayant un capital veineux diminué.
- Ayant des réponses fluctuantes aux AVK permettant des contrôles d'INR fréquents lors de l'introduction ou du retrait d'un médicament interagissant avec les AVK.
- En consultation externe, le médecin pourrait discuter immédiatement de la modification de la posologie de l'AVK et rechercher avec le patient les

raisons pour lesquelles l'INR se situerait en dehors du rang thérapeutique (médicaments, aliments, observance).

**Dans un deuxième temps**, il pourrait être envisagé une extension de ce type de surveillance en pratique de ville: mesure réalisée par un médecin ou une infirmière.

- Tout d'abord, chez des patients pour lesquels la ponction veineuse est difficile.
- En cas d'éloignement géographique par rapport à un laboratoire d'analyses médicales.
- Chez les patients sédentaires, multi-tarés, ou alités, appréhendant de se déplacer au laboratoire.
- Chez les patients à haut risque hémorragique, ou avec des réponses fluctuantes aux AVK, en réalisant des contrôles d'INR plus fréquemment.

**Dans un troisième temps**, on pourrait concevoir l'implantation de ces dispositifs au sein de structures sanitaires de premier niveau, notamment au niveau des communes rurales et des régions éloignées ne disposant pas de laboratoire d'analyses médicales à proximité. Ceci permettra d'une part, au médecin, de prescrire le traitement AVK à son patient dès qu'il le juge nécessaire, sans s'inquiéter de la difficulté de surveillance biologique. Et assurera, d'autre part, au patient la possibilité d'une surveillance thérapeutique correcte.

**Dans un quatrième temps**, l'utilisation des coagulomètres portables pourrait s'inscrire dans un cadre d'autocontrôle voire d'autogestion de la thérapeutique anticoagulante orale. Les mesures et les ajustements thérapeutiques réalisés par un patient éligible lui-même ou par une tiers personne. En effet, le patient ou cette tiers personne, peut faire le test à domicile, puis communiquer le résultat au médecin qui s'occupe de l'ajustement posologique. Il peut également adapter

lui-même la posologie de son traitement AVK après formation et à l'aide d'un guide d'ajustement des doses.

L'avantage majeur du monitoring à domicile permet :

- D'améliorer la qualité de vie des patients: Ils bénéficient d'une plus grande indépendance, d'une meilleure organisation de leur travail et de leur temps libre.
- Une fréquence optimale des contrôles d'INR. Avec une diminution du risque de complications hémorragiques et thromboemboliques.
- L'auto-contrôle permet de responsabiliser les patients vis à vis de leur traitement comme pour les diabétiques.

Afin de diminuer les différences entre les deux techniques, il serait souhaitable:

- D'utiliser une thromboplastine avec un ISI plus faible.
- De respecter les règles d'utilisation (application rapide d'une goutte de sang capillaire suffisante sur la bande test, pas de pression forte pour obtenir le prélèvement capillaire ...).

Ces inconvénients sont compensés par des avantages comme:

- L'obtention des résultats d'INR en deux minutes et l'ajustement possible de la posologie de l'AVK immédiatement.
- La réalisation de contrôles d'INR plus fréquents car la ponction capillaire est moins douloureuse, plus rapide, et plus facile.
- L'amélioration de la qualité de vie des patients.

Cette étude est un premier pas destiné à faire connaître les dispositifs d'automesure de l'INR. D'autres études sont nécessaires et notamment si l'on veut étendre la technique en pratique de ville et pourquoi pas à l'autogestion des traitements AVK par les patients eux-mêmes.

Le développement de cette technique est proche de celui de la glycémie capillaire chez le diabétique où le chemin a été long entre l'apparition des premiers glucomètres et l'autocontrôle à domicile. Et tout comme chez le diabétique, il faut démontrer et persuader les autorités médicales de l'intérêt et de la fiabilité de la surveillance des traitements anticoagulants oraux par un moniteur portable.

# CONCLUSION

L'automesure de l'INR représente une alternative séduisante à la mesure de l'INR veineux au laboratoire. Dans notre contexte marocain où l'accès à un laboratoire de biologie peut être difficile, la mesure de l'INR capillaire peut aider le patient à suivre son traitement anticoagulant.

Les études cliniques réalisées à l'étranger montrent que l'utilisation d'un dispositif d'automesure de l'INR ; par le patient lui-même (adaptant ou non la posologie en fonction du résultat) ou par les professionnels de santé ; permet d'améliorer la qualité de suivi du traitement anticoagulant par AVK par rapport à la surveillance habituelle, augmentant le temps passé dans le rang thérapeutique et diminuant le risque de survenue d'événements thromboemboliques, sans majoration du risque hémorragique.

Vraisemblablement, avec une vision de l'INR sur un cadran, on peut s'imaginer que le patient s'intéressera davantage à ce que ce chiffre représente, ce qu'il signifie, ses conséquences et ses implications.

Ces appareils pourraient également avoir une utilité majeure dans les services d'urgences, dans certaines indications où le temps est un facteur pronostic de survie, c'est le cas par exemple des indications de traitement par fibrinolyse ou des hémorragies majeures sous AVK.

Ces outils sont utilisés à grande échelle dans de nombreux pays, mais ne sont pas encore diffusés au Maroc et à notre savoir, notre formation est la première à s'être intéressée à évaluer de tels dispositifs dans notre pays.

En effet, la qualité de ces systèmes de mesure est évaluée par le constructeur mais également au travers d'études comparant l'INR capillaire à l'INR veineux.

L'appareil d'automesure d'INR dont nous disposons au service de Cardiologie du CHU Hassan II est le qLabs® de la société Micropoint. Nous avons comparé les résultats fournies par ce système à ceux procurés par les automates de laboratoire

de notre CHU. Cette comparaison est en faveur d'une bonne corrélation entre les deux techniques, sans pour autant confirmer l'absence de différence.

Notre étude est un premier pas destiné à implanter le moniteur portable dans notre formation. Cependant, en raison des biais l'ayant entaché et de l'impact des résultats sur l'utilisation de ce dispositif dans notre établissement, d'autres études sont nécessaires et notamment si l'on veut étendre l'usage du qLabs® en pratique de ville, dans les unités de soin, dans les régions isolées, et pourquoi pas à l'autocontrôle des traitements AVK par les patient eux-mêmes.

Nous ne sommes qu'au tout début d'un énorme travail !

# RESUMES

# RESUME

Les accidents thrombo-emboliques et les hémorragies demeurent les principales complications lors du suivi à long terme des patients sous antivitamine K (AVK). Ce suivi est majoritairement assuré par le dosage de l'International Normalized Ratio (INR).

Réalisé classiquement au niveau d'un laboratoire de biologie médicale à partir d'un prélèvement sanguin veineux ; le dosage de l'INR est désormais aussi possible grâce à des dispositifs d'automesure ne nécessitant qu'une goutte de sang capillaire. Les études ont prouvées que ces systèmes amélioreraient la qualité de suivi du traitement anticoagulant par AVK par rapport à la surveillance habituelle.

Or, leur utilisation implique la réalisation de contrôles de qualité internes disponibles sur les machines de dernière génération, mais également des contrôles de qualité externes en comparant les résultats de ces appareils à ceux obtenus par l'INR veineux dans des laboratoires d'analyse par la méthode de référence.

Notre travail est une étude prospective, menée au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès, du 10/09/2014 au 26/09/2014, chez 26 patients sous AVK. Son objectif est d'évaluer l'usage de l'automesure de l'INR par l'appareil qLabs® de la société Micropoint et de valider ses résultats en les comparant à l'INR réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales.

A la lumière de ce travail, une assez bonne concordance entre les 2 méthodes a été retrouvée, avec un coefficient de corrélation  $r=0,89$ .

Néanmoins, les limites qu'a connues notre étude imposent de réaliser des investigations supplémentaires, avant de se prononcer définitivement sur la fiabilité des mesures procurées par le qLabs® PT-INR de Micropoint.

# Abstract

Thromboembolic accidents and bleeding events remain the main complications in long term monitoring of patients on vitamin k antagonists (VKA). This monitoring is mainly provided by the dosage of the International Normalized Ratio (INR).

Conventionally performed in a clinical laboratory from a venous blood sample; the determination of INR is now also possible through self-measurement devices requiring only a drop of capillary blood. Besides, studies have proved that these systems improved the quality of anticoagulant therapy monitoring compared with routine management.

However, the use of these devices involves the implementation of internal quality controls that are available on the latest generation machines, but also external quality controls by comparing the results of these units to those obtained by venous INR in laboratories by the reference method.

Our work is a prospective study conducted at the Cardiology department of Hassan II University Hospital of Fez, from 10 / 09/ 2014 to 26/09/2014, for 26 patients on VKA.

Its objective is to evaluate self-measurement of INR using the qLabs® Micropoint system and validate its results against the INR performed in a clinical laboratory.

As a result, a fairly good agreement between the two methods was found, with a correlation coefficient  $r = 0.89$ .

However, the limitations experienced by our study require to conduct additional investigations before a final decision on the reliability of measurements obtained through the qLabs® PT- INR Micropoint device.

## ملخص

لا تزال حوادث الانصمام الخثاري و النزيف أهم مضاعفات العلاج المرصودة عند المرضى المتلقين لمضادات فيتامين ك على المدى الطويل. تعتمد مراقبة هذا العلاج أساسا على قياس معلمة بيولوجية ألا و هي نسبة التطبيع الدولية .

هذا الإختبار يتم عادة في مختبر سريري انطلاقا من عينة دم وريدي . الآن بات هذا الفحص ممكنا أيضا بفضل أجهزة القياس الذاتي اللاتي لا تتطلب سوى قطرة من الدم الشعري. و قدأثبتت الابحات و الدراسات أن هذه الأجهزة تحسن فعالية مراقبة هذا العلاج مقارنة بالطريقة التقليدية.

و مع ذلك، فإن استخدام هاته الآليات الحديثة يستلزم مطابقة ضوابط الجودة الداخلية التي تتوفر عليها أحدث هذه الأجهزة، ولكن أيضا مراقبة الجودة الخارجية من خلال مقارنة نتائج هذه الوحدات بتلك المحصل عليها بواسطة الطريقة المرجعية.

عملنا هو دراسة استطلاعية أجريت في مصلحة أمراض القلب و الشرايين للمستشفى الجامعي الحسن الثاني يفاس ، خلال الفترة الممتدة من 10/09/2014 إلى 29/09/2014 ، و تخص ستة و عشرين مريضا تحت مضادات فيتامين ك.

الهدف منه هو تقييم استخدام القياس الذاتي لنسبة التطبيع الدولية باستعمال جهاز qLabs® لشركة Micropoint ، و التحقق من صحة نتائجه بمقارنتها مع تلك المحصل عليها في مختبر التحاليل الطبية.

في ضوء هذا العمل، تم العثور على توافق جيد إلى حد ما بين الطريقتين مع معامل ارتباط  $r=0.89$ . إلا أن القيود التي عرفتتها هاته الدراسة تتطلب إجراء تحقيقات إضافية قبل اتخاذ قرار نهائي بشأن موثوقية القياسات المحصل عليها من خلال qLabs® PT- INR Micropoint .

## Bibliographies

- 1- Hollis S. Analysis of method comparison studies. Ann Clin Biochem 1996; 33: 1-4.
- 2- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307-10.
- 3- Westgard JO. Points care in using statistics in method comparison studies. Clin Chem 1998 ; 44 : 2240-2.
- 4-C. Fuhrman, C. Chouaïd. Concordance de deux variables : les approches numériques. Revue des Maladies Respiratoires .Vol 21, N° 1 – février 2004 pp. 123-125. EMC.
- 5- Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. GEHT – HAS (service des bonnes pratiques professionnelles) / Avril 2008.
- 6- D. Dominique Lasne, B. Jude, S. Susen. Physiologie humaine appliquée. ARNETTE .1058 p.
- 7 – Balédent F. Physiologie de l'hémostase. Mis à jour le 14 aout 2001. Disponible : <http://devsante.org/>
- 8- T. de Revel, K. Doghmi .Physiologie de l'hémostase. Encycl. Med Chir- Dentisterie, 2003.
- 9- M.M. Samana, J. Acar .Traitements antithrombotiques. Collection de Monographies de cardiologie, Masson ,1998 ,283 p.
- 10- Mismetti P, Decousus H. Antivitamine K : principes et règle d'utilisation, posologie. La Revue du Praticien 1995 ; 45 : 1014- 1017.

- 11– C. Moreau, V. Siguret, M.–A. Lorient .Antivitamines K :  
Pharmacologie et pharmacogénétique. Biologie Clinique. 90–20–0018 Encycl.  
Med. Chir, 2011.
- 12– Bal Dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Cahiers de  
nutrition et de diététique 2009 ; 44 (6) : 273–277
- 13–Michiels Y., Pillon F., Hennequin D. Les entretiens AVK : bilan d'étape. Actualités  
pharmaceutiques ; n° 538. Septembre 2014.
- 14– Rapport : Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et  
surveillance. Avril 2014. Agence nationale de sécurité du médicament et des  
produits de santé (ANSM).
- 15– Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les  
indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. Archives des  
Maladies Du Cœur Et Des Vaisseaux, tome 90, n°9, septembre 1997.
- 16– January, CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of  
Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American  
College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice  
Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. Published online March  
28, 2014;
- 17– Jauch et al. Nishimura, RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management  
of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of  
Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.  
Circulation. Published online March 3, 2014.
- 18– 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary  
embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute  
Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) European  
Heart Journal .doi:10.1093/eurheartj/ehu283.

- 19- Recommandations de bonne pratique, Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), Décembre 2009.
- 20- Simonnet V, Cambus JP, Léger P, et Boneu B. Antivitamines K : Utilisation pratique. Encycl. Méd-Chir. Hématologie, 13-022-D-50, 2003, 10p.
- 21- S. ZUILY. Taux annuel d'hémorragies majeures et/ou fatales sous AVK. Repères pratiques, Thérapeutique .2010.
- 22- Mlle Teach Fadwa. Les Accidents Hémorragiques Aux Antivitamines K. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine : Anesthésie et réanimation : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté De Médecine Et De Pharmacie de Fès. Année 2010
- 23- I. Serghini, Y. Aissaoui, Y. Quamouss, R. Sedikki, N. Taj, J. Salim Alaoui, M. Zoubir, M. Boughanem. Les accidents aux AVK: étude rétrospective à propos de 30 cas. The Pan African Medical Journal. 2012;11:24 .
- 24- Constans J, Sampoux F, Jarnier P, Le Metayer P, Midy D, Moriat P, Bakhach S, Longy - Boursier M, Lebras M, Beylot J, Baste JC, Conri C. Complications hémorragiques des antivitamines K. J Mal Vas 1999 ; 24 : 202- 207.
- 25-[www.jualpes.net/img/antivitaminesk.pdf](http://www.jualpes.net/img/antivitaminesk.pdf)
- 26- Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK, En vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR. Haute Autorité de Santé / SED / SEESP. Octobre 2008.
- 27- N.Soulé, N .Benbrik, V .Gournay, A. Chantepie. Evaluation de l'éducation au traitement anticoagulant et au système d'automesure de l'INR CoaguChek XS® chez l'enfant. Archives de pédiatrie 2013.20:1179-1186.

- 28–Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 251–60.
- 29– Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamines K. AFSSAPS. Actualisation. Avril 2009.
- 30– Rapport thématique, Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. ANSM. Juillet 2012.
- 31– Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. WHO Technical Report Series, No. 889, 1999.
- 32–Annie Robert, Hôpital Saint-Antoine, Paris. La mesure du TP est-elle fiable ? Peut-on faire confiance au TP comme marqueur de la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire? [Www.chirurgie-viscerale.org/rc/org/chirurgie](http://www.chirurgie-viscerale.org/rc/org/chirurgie).
- 33–Hémostase et thrombose .Cahier de formation ; Biologie médicale ; N°20.Septembre 2000. Bioforma.
- 34– Recommandations 2007 : prélèvements destinés aux tests d'Hémostase. Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). [www.site.geht.org](http://www.site.geht.org)
- 35 –JP Borgard Service de Biochimie CHI CRETEIL. Biologie délocalisée et GBUI. S.F.I.L Vittel 19–21 mai 2003[www.sfbc-accreditation.org](http://www.sfbc-accreditation.org)
- 36– Jack Hirsh, MD, FCCP, Chair; Gordon Guyatt, MD, FCCP; Gregory W. Albers, MD; Robert Harrington, MD, FCCP; and Holger J. Schulnemann, MD, PhD, FCCP. ANTITHROMBOTIC AND THROMBOLYTIC THERAPY 8TH ED: ACCP GUIDELINES. *CHEST* 2008; 133:71S–105S.
- 37–Stratégies, Mieux utiliser les antivitamines k : Entre risque thrombotique et risque hémorragique. *Rev prescrire*. Mars 2013 ; 33 ; N° 353 :195–202.

- 38– Arrêté du 4 janvier 2012 relatif au renouvellement d'inscription du dispositif d'automesure INR COAGUCHEK XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. NOR: ETSS1200218A. Version consolidée au 11 octobre 2014. Journal Officiel De La République Française.
- 39– Automesure de l'INR chez les patients traités par AVK– Coronaires – Coronaires n° 20 – Mai 2009 – Avis d'expert. Extrait du consensus online.
- 40– Bandelettes réactives de TQ–RIN qLabs®. Micropoint Biotechnologies, Inc
- 41– Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS–CHUQ). L'utilisation des coagulomètres portables pour le suivi de l'anticoagulothérapie orale – Rapport d'évaluation préparé par Brigitte Larocque, Faiza Boughrassa, Guylaine Rouleau, Mariane Pâquet, Martin Coulombe, Alicia Framarin, Marc Rhainds (UETMIS 07–11) Québec, 2011, xi–60 p.
- 42– Ansell J, Jacobson A, Levy J, et al. 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; 99:37–45.
- 43– Heneghan C., Alonso–Coello P., Garcia– Alamino M. et al. « Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis ». *Lancet* 2006; 367:404–11.
- 44– C Heneghan DPhil, A Ward PhD,R Perera DPhil, C Bankhead DPhil,A Fuller BSc, R Stevens PhD,K Bradford MA, S Tyndel PhD,J M Garcia–Alamino RN. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379: 322–34

- 45– Gérard Helft, Jacques Blacher. Automesure de l'INR : pour quels patients? Presse Med. 2008; 37: 1069–1072
- 46– Van Walraven C, Jennings A, Oake Net al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and MET regression. Chest. 2006 May; 129 (5): 1155–66.
- 47– David R. Anderson, Linda Harrison, Jack Hirsh. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long term oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med/ Vol 153, June 28, 1993.
- 48–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\_.2008 Nov–Dec;101(11–12):753–61.
- 49–Roubille M, Szymanowicz A, Cartier B et coll. Etude sur les délais de rendu de résultats d'examens biologiques demandés en urgence dans les laboratoires hospitaliers. Ann Biol Clin (Paris). 2010; 68:741–746.
- 50– 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. Thromb Res 2008; 123 (6): 909–913.
- 51– Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Recommandations De Bonne Pratique. HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Mai 2009.
- 52– Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44:870–947.

- 53– Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, A propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgence Pratique*. 2002; 54(3–5).
- 54–Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*. 2004 Jul 3; 329(7456):15–9
- 55– Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2; 139(11):893–900.
- 56– International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients. [www.ismaap.org](http://www.ismaap.org)
- 57– Evaluation of qLabs® System Accuracy and Precision of the qLabs® System as Compared to CoaguChek® XS System, INRatio®2 PT/INR Monitoring System and Sysmex® CA-500 Analyzer. Huihui Lu, Ph.D. Micropoint Biotechnologies, Inc., Shenzhen, China. February, 10, 2012.
- 58–Mina Hur, Hanah Kim, Chul Min Park, Antonio La Gioia, Sang-Gyu Choi, Ju-Hee Choi, Ju-Hee Choi, Hee-Won Moon, and Yeo-Min Yun. Comparison of International Normalized Ratio Measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R Coagulation Analyzers. *Biomed Res Int*.2013; 2013: 213109.
- 59– Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, van den Besselaar AM. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res*. 2008; 123(2):381–9.
- 60– Hentrich DP<sup>1</sup>, Fritschi J, Müller PR, Wuillemin WA. INR comparison between the CoaguChek S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2007; 119 (4):489–95.

- 61– N. Soulé, N. Benbrik, V. Gournay, A. Chantepie. Évaluation de l'éducation au traitement anticoagulant et au système d'auto-mesure de l'INR CoaguChek XS® chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, Volume 20, Issue 11, Pages 1179–1186.
- 62– Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers KC, Buller HR. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000 Jul 8; 356(9224):97–102.
- 63– Kortke H, Korfer R. International normalized ratio self management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72:44–48
- 64– Cunningham M. T., Johnson G. F., Pennell B. J., Olson J. D. (1994): The reliability of manufacturer-determined instrument-specific International Sensitivity Index values for calculating the International Normalized Ratio. *Am J Clin Pathol* 102:128–133.
- 65–Gosselin R., Owings J. T., White R. H., Hutchinson R., Branch J., Mahackian K., Johnston M., Larkin E. C. (2000): A comparison of Point-of Care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost* 83:698–703.
- 66– Adcock D. M., Duff S. (2000): Enhanced standardization of the international Normalized Ratio through the use of plasma calibrants: a concise review. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 11:583–590.
- 67–Ng V. L., Valdes-Camin R., Gottfried E. L., Echaves S. A., Stead A. G., Ebert R. F. (1998): Highly sensitive thromboplastins do not improve INR precision. *Am J Clin Pathol* 109:338–346.