



HAL
open science

Le délai d'acheminement du tube au laboratoire influence-t-il le dosage de l'INR ? Comparaison par auto mesure et mesure traditionnelle de l'INR en zone rurale

Rémi Lewin

► **To cite this version:**

Rémi Lewin. Le délai d'acheminement du tube au laboratoire influence-t-il le dosage de l'INR ? Comparaison par auto mesure et mesure traditionnelle de l'INR en zone rurale. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01187265

HAL Id: dumas-01187265

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01187265>

Submitted on 26 Aug 2015

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

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

UNIVERSITE BORDEAUX 2 – Bordeaux Segalen.
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Doctorant en médecine générale – Thèse d'exercice.

Présentée et soutenue publiquement par LEWIN Rémy,
né le 28 Février 1983.

Soutenance du 14 Avril 2015.

**Le délai d'acheminement du tube au laboratoire
influence-t-il le dosage de l'INR ? Comparaison par auto
mesure et mesure au laboratoire de l'INR en zone rurale.**

Directrice de thèse Dr JAMES Chloé
Professeur V. PRALORAN, rapporteur de thèse.

Président du jury : Professeur T. COUFFINHAL	PU-PH
Membres du jury : Pr. F.X. MAHON.	PU-PH
Pr. W. DURIEUX.	PU
Dr. C. BOITEUX.	PH
Dr. C. JAMES.	MCU-PH

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Thierry Couffinhal

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Service Cardiovasculaire

Directeur de l'Inserm

Groupe Hospitalier Haut-Lévêque

CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps que vous m'avez consacré.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Chloé James

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Service d'hématologie biologique

Groupe Hospitalier Haut-Lévêque

CHU Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être la directrice de cette thèse, ça n'a pas été facile...

Merci pour tous les bons conseils et la patience que vous m'avez accordé, sans vous je n'aurais pas pu mener à terme ce projet.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Vincent Praloran

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service d'hématologie biologique

CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse et pour tout le temps que vous m'avez accordé.

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Monsieur le Professeur William Durieux

Professeur associé des Universités

Enseignant du Département de Médecine Générale

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je vous remercie d'avoir été si rapidement disponible.

Madame le Docteur Christine Boiteux

Praticien Hospitalier

Service d'hématologie biologique

Groupe Hospitalier Haut-Lévêque

CHU Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de votre intérêt porté sur ce travail. J'espère être à la hauteur de vos espérances.

Je remercie tout particulièrement les infirmières des cabinets de Sauve pour les prélèvements que vous avez réalisés pour cette étude. J'espère que cela ne vous a pas demandé une surcharge de travail trop lourde.

Je te remercie également Olivier Pagès pour avoir récupéré tous les résultats du laboratoire à posteriori et avoir réalisé les prélèvements dans son laboratoire.

A mon Emilie :

Merci pour tout ce que tu m'apportes. Je te remercie pour ta patience dans ces longs moments de rédaction...

Merci pour l'enfant que tu portes en ce moment. Tu fais mon bonheur.

A Bidou, tu n'es pas encore là mais je sais déjà que tu seras très mignonne.

A ma famille :

Merci la michte d'avoir toujours été là pour moi. Merci pour la relecture

Merci Dad pour ton écoute

Merci Mathieu pour la tête et le reste.

Merci Antoine pour les stats entre autre...

Merci Martine et Fred pour avoir toujours été là pour moi et votre gentillesse

Merci Eva, pour ta fille... Je suis très content de faire parti de cette famille.

Papy Jean et Jacqueline pour tous ces bons repas.

Merci la Tête pour les truffes et ta bonne humeur.

A mes amis :

Merci le Med pour ton amitié, on a grandi ensemble et j'espère que ça durera.

Merci le Well's pour tous ces moments passés ensemble. Je prendrais soin de ta petite.

Merci Emilie pour ta fidélité et ton amitié. Je n'ai pas été le plus sérieux des étudiants mais grâce à toi je m'en suis sorti.

Merci Cécile (l'ingrate) pour les bons moments passés ensemble.

Merci le Tious d'avoir été mon colloc. et de m'avoir supporté. En tout cas j'ai passé de très bons moments à la Réunion en ta compagnie.

Merci à Antonin, Paul, Guigui, Léo, Félix, Cabour, Bébert, pour votre amitié. De m'avoir permis de m'évader de la médecine. Merci pour ces apéros, ces parties de pétanque, ces baignades à la rivière et j'en passe.

Je n'ai pas cité tout le monde mais le cœur y est.

Liste des abréviations :

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS).

AC/FA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire.

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

ALD : Affection Longue Durée.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

AVK : Anti Vitamine K.

CAC : Centre des Anti Coagulants.

CEPP : Commission d'Evaluation des Produits et Prestations.

CI : Confidence Interval.

CRPV : Centre Régional de Pharmaco Vigilance

ETO : Echographie Trans Oesophagienne.

FCP : Filiale Pédiatrique de Cardiologie de la Société Française de Cardiologie.

GEHT : Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose

HAS : Haute Autorité de Santé.

IDE : Infirmier(e) Diplômé d'Etat.

IDM : Infarctus Du Myocarde

INR : International Normalized Ratio.

IQR : InterQuaRtile.

ISI : Index de Sensibilité International.

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire.

MTEV : Maladie Thrombo Embolique Veineuse.

NACO : Nouveaux Anti Coagulants Oraux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PIVKA : Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste.

PK : PréKallikréine

SD : Standard Deviation (écart type)

TP : Taux de Prothrombine (en pourcentage)

TQ : Temps de Quick (en secondes)

Vs : Versus

Table des matières

Remerciements.....	3
Liste des abréviations :.....	7
Liste des figures :.....	10
Liste des tableaux.....	11
1_ Introduction.....	12
2_ Généralités.....	15
• 2.1 L'hémostase.....	15
2.1.1_ L'hémostase primaire.....	15
2.1.2_ La coagulation.....	16
2.1.3_ La fibrinolyse.....	19
2.1.4_ Exploration de la coagulation : le TP et le TCA.....	20
• 2.2 Les Anti-vitamines K (AVK).....	20
2.2.1_ Mécanisme d'action de la Vitamine K et des AVK.....	20
2.2.2_ Description des AVK.....	22
2.2.3_ Population concernée par le traitement AVK.....	23
2.2.4_ Epidémiologie sur les AVK.....	28
• 2.3 International Normalized Ratio (INR).....	30
2.3.1_ Description.....	30
2.3.2_ Conditions pré analytiques de prélèvement.....	31
2.3.3_ Facteurs pouvant modifier le dosage de l'INR.....	31
2.3.4_ Adaptation thérapeutique de l'INR.....	34
• 2.4 Auto mesure.....	36
2.4.1_ Description.....	36
2.4.2_ Fiabilité de l'auto mesure par le CoaguChek XS (utilisé dans l'étude).....	37
2.4.3_ Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	38
2.4.4_ Education.....	40
2.4.5_ Données socio / économiques.....	42
3_ Patients, Matériel et méthodologie.....	44
• 3.1 Patients.....	44
• 3.2 Procédure.....	44
• 3.3 Matériel.....	46

3.3.1_ INR laboratoire.....	46
3.3.2_ INR Auto mesure (par CoaguChek® XS)	46
• 3.4 Méthodologie.....	49
4_ Résultats.....	51
• 4.1 Comparaison des deux techniques de mesure de l'INR sans délai : échantillon 'témoin'.....	51
4.1.1 _ Analyse descriptive de la population 'témoin'	51
4.1.2 _ Comparaison statistique des deux techniques de mesure	52
4.1.3 _ Résultats échantillon 'témoin'.....	53
• 4.2 Comparaison des deux techniques de mesure de l'INR sur la population totale	54
4.2.1_ Description de la population totale	54
4.2.2 _ Comparaison statistique des deux techniques de mesure sur la population totale.....	56
4.2.3 _ Résultats échantillon total.....	57
4.2.4 _ Evaluation de l'influence du délai sur la mesure de l'INR au laboratoire.....	58
• 4.3 Comparaison des deux techniques de mesures de l'INR selon la valeur de l'INR du laboratoire	60
4.3.1 _ Régression linéaire.....	60
4.3.2_ Description de la population des groupes INR laboratoire.....	61
4.3.3_ Analyse statistique des données pour l'échantillon INR du laboratoire < 3	62
4.3.4_ Analyse statistique des données pour l'échantillon INR du laboratoire > 3	63
4.3.5 _ Résultats groupe INR laboratoire.....	65
5_ Discussion	66
• 5.1 Population totale et groupe 'délai'	67
• 5.2 Population Totale et groupe 'INR laboratoire'	68
• 5.3 Echantillon 'témoin'	71
• 5.4 Tube de prélèvement	72
• 5.5 Variations intrinsèques.....	72
• 5.6 Hématocrite	73
• 5.7 Impact socio / économique	73
6_ Conclusion	74
7_ Annexes	76
8_ Bibliographie.....	92
9_ Serment médical.....	99

Liste des figures :

Figure 1_ Cascade de coagulation (voie intrinsèque et extrinsèque) et fibrinolyse.	p. 18
Figure 2 _ Mode d'action des AVK.....	p. 21
Figure 3 _ Arbre décisionnel pour la prescription d'un traitement par AVK.....	p. 28
Figure 4 _ Coaguchek®XS de la société Roche Diagnostics.	p. 36
Figure 5 _ INRatio® de la société Hemosense.	p. 37
Figure 6 _ Mode d'utilisation du Coaguchek® XS.	p. 47
Figure 7 _ Corrélation de Pearson, échantillon témoin.....	p. 52
Figure 8 _ Test de Bland Altman pour l'échantillon témoin.....	p. 53
Figure 9 _ Corrélation de Pearson, population totale.	p. 56
Figure 10 _ Test de Bland Altman population totale.....	p. 57
Figure 11 _ Corrélation de Pearson, groupe INR laboratoire < 3.....	p. 62
Figure 12 _ Test de Bland Altman groupe INR laboratoire < 3.	p. 63
Figure 13 _ Corrélation de Pearson, INR laboratoire > 3.	p. 64
Figure 14 _ Test de Bland Altman groupe INR laboratoire > 3.	p. 65

Liste des tableaux

Tableau 1 _ Demi-vie des facteurs Vitamine K dépendants.	p. 22
Tableau 2 _ Demi vie et délai d'équilibre des principaux AVK en France (Vidal 2014). ..	p. 22
Tableau 3 _ Récapitulatif des indications et des durées de traitement par AVK recommandées par l'AFSSAPS.	p. 23
Tableau 4 _ Score de CHADS2.	p. 24
Tableau 5 _ Score CHADS2-VASc.	p. 25
Tableau 6 _ Comparaison du coût mensuel d'une surveillance d'INR.....	p. 43
Tableau 7 _ Analyse descriptive du groupe 'témoin'.....	p. 51
Tableau 8 _ Analyse descriptive de la population totale..	p. 54
Tableau 9 _ Régression linéaire des écarts sur le délai.	p. 58
Tableau 10 _ Analyse descriptive du groupe Délai.....	p. 59
Tableau 11 _ Analyse statistique groupe total et groupe Délai.....	p. 59 et 67
Tableau 12 _ Régression linéaire des écarts sur la valeur de l'INR laboratoire.....	p. 61
Tableau 13 _ Analyse descriptive du groupe INR laboratoire.	p. 61
Tableau 14 _ Analyse statistique groupe total et groupe INR laboratoire.....	p. 70
Tableau 15 _ Analyse statistique groupe total et groupe 'témoin'.	p. 71

Le délai d'acheminement du tube au laboratoire influence-t-il le dosage de l'INR ? Comparaison par auto mesure et mesure traditionnelle de l'INR en zone rurale.

1_ Introduction

Les Anti Vitamine K (AVK) sont des traitements anticoagulants dont l'efficacité est mesurée par l'INR suite à une prise de sang. En France ce dosage est réalisé par les laboratoires d'analyse médicale et l'adaptation des posologies du traitement se fait par les médecins ayant prescrit l'analyse. Il existe une autre méthode validée pour le dosage de l'INR qui se fait par prélèvement capillaire donnant un résultat instantanément. Ces appareils sont utilisés dans de nombreux pays en association avec les Cliniques des Anti Coagulants (CAC) qui éduquent les patients à l'utilisation des AVK et à l'adaptation de leurs posologies. En France, ces dispositifs sont remboursés pour les patients de moins de 18 ans. L'INR au laboratoire se mesure sur le plasma sanguin qui est extrait des tubes de prélèvement après centrifugation. Les recommandations du GEHT (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose) concernant la mesure de l'INR sont d'analyser les tubes au laboratoire dans les deux heures qui suivent le prélèvement. Un délai de quatre heures est toléré¹.

Les AVK sont des traitements qui par leur principe d'action réduisent les risques thrombo embolique de certaines pathologies. Lorsque la posologie de ces médicaments est trop élevée, ils exposent à un risque hémorragique. D'après l'étude EMIR de 2007, il s'agit du médicament responsable du plus fort taux d'hospitalisations lié à un effet indésirable du traitement, avec près de 12,3% d'hospitalisations.^{2,3,4,5} Ils sont également responsables d'environ 4000 décès par an. Ce sont des médicaments très utilisés. Leurs indications principales sont pour des affections cardiaques à risque embolique et dans la prévention ou le traitement des maladies thrombo-emboliques veineuses (MTEV). En France, selon l'ANSM, près de 1,13 millions de patients ont reçu un traitement par AVK au cours de l'année 2013.⁴ L'allongement de l'espérance de vie et la très grande fréquence des troubles du rythme cardiaque de la personne âgée suggèrent que ce nombre augmentera dans les prochaines

années.² La prise en charge des patients traités par AVK représente donc un enjeu de santé publique.

Les données épidémiologiques concernant la surveillance du traitement par AVK ont permis de constater que dans 48% à 66% des cas les prélèvements sont réalisés à domicile par un(e) IDE. Près de 71% des tubes prélevés à domicile en zone rurale ont un délai d'acheminement supérieur à 2 heures sans avoir été centrifugé, ne respectant pas les recommandations du GEHT. Le pourcentage de temps passé dans l'INR cible est évalué en général à moins de 60%.⁶

Suite à ces constatations, la question se pose donc sur la fiabilité des résultats de l'INR fournis par le laboratoire. Le délai d'acheminement des tubes au laboratoire influence-t-il le dosage de l'INR ?

A ce sujet, l'HAS, se basant sur une méta-analyse⁷, a comparé la surveillance des AVK par auto mesure et mesure au laboratoire. Il semblerait que l'auto mesure aurait tendance à sous estimer les INR par rapport à ceux du laboratoire. Une des hypothèses serait que la dégradation avec le temps (délai d'acheminement) des facteurs de coagulation pourrait majorer l'INR du laboratoire.⁴ Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'influence du délai sur le dosage de l'INR par comparaison des deux techniques de mesure de l'INR (capillaire et sanguin). Toutes les études comparatives des deux méthodes d'analyses ont été réalisées dans des centres hospitaliers ou lors de prélèvements directement au laboratoire.

Notre objectif principal a été d'évaluer, en zone rurale, l'influence du délai d'acheminement des tubes au laboratoire sur le dosage de l'INR, en comparant les INR fournis par auto mesure et ceux du laboratoire.

Pour réaliser cette étude, deux techniques de mesures validées de l'INR ont été utilisées. Le principe étant de réaliser une mesure capillaire par CoaguChek® XS (donne l'INR sans délai) au moment de la prise de sang. Les tubes de prélèvement seront acheminés au laboratoire comme à l'accoutumée. Pour chaque INR du laboratoire, l'INR capillaire associé sera comparé. Au total 70 échantillons ont été prélevés, correspondant à un INR au laboratoire et son INR d'auto mesure associé. Le lot des 70 prélèvements a été séparé en deux sous-groupes selon que le délai d'acheminement des tubes au laboratoire était inférieur ou supérieur à 4 heures (limite de tolérance du GEHT).

Lors de cette première analyse, nous avons constaté une influence de la valeur de l'INR au laboratoire sur les écarts entre les deux techniques de mesure. **Notre objectif secondaire a donc été d'évaluer si les deux techniques de mesure de l'INR sont comparables quelle que soit la valeur cible de l'INR.**

2_ Généralités

- 2.1 L'hémostase

L'hémostase correspond à l'ensemble des différents mécanismes qui concourent à maintenir la fluidité sanguine, à stopper les hémorragies en cas de lésion vasculaire et à prévenir des saignements spontanés. Elle participe aussi aux phénomènes de cicatrisation. On décrit classiquement 3 temps⁸ : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

2.1.1_ L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est immédiatement déclenchée suite à une brèche vasculaire. Elle permet la fermeture de la brèche vasculaire par un 'thrombus blanc' (ou clou plaquettaire) correspondant à la formation d'un agrégat de plaquettes sur la brèche vasculaire.

Cette formation est le résultat dans un premier lieu d'un **temps vasculaire**, qui par vasoconstriction localisée permet de réduire le débit sanguin, et de favoriser les interactions cellulaires en concentrant les cellules et en créant des 'turbulences', par perte de l'écoulement laminaire.

Il s'en suit le **temps plaquettaire** qui comprend une **adhésion plaquettaire** au niveau de la structure sous endothéliale mise à nue. Cette adhésion résulte en grande partie de l'action de la GP Ib qui se lie au sous endothélium par le facteur Willebrand. Cette adhésion déclenche des signaux intra-cellulaires provoquant l'**activation plaquettaire**. Cette activation est caractérisée par une modification morphologique des plaquettes (qui deviennent sphériques avec formation de pseudopodes), par la dégranulation de ces dernières et l'activation du complexe GP IIb-IIIa (provoquant une forte affinité avec le fibrinogène). Cette activation plaquettaire déclenche une **agrégation plaquettaire** par fixation du fibrinogène en présence de Ca²⁺ aux GP IIb-IIIa de surface des plaquettes activées. Les plaquettes ainsi activées en présence de Ca²⁺ provoquent l'externalisation de leurs phospholipides membranaires faisant apparaître des sites de fixation pour les facteurs de coagulation (**activité pro-coagulante des plaquettes**).

2.1.2_ La coagulation

La coagulation consolide l'agrégat plaquettaire en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges, les globules blancs et les plaquettes créant le 'thrombus rouge'. Elle met en jeu des éléments cellulaires et des facteurs plasmatiques.

A_ Les éléments cellulaires

Les *cellules endothéliales*, les *monocytes* et les *fibroblastes* peuvent exprimer à leur surface le Facteur Tissulaire (FT), élément déclenchant majeur de la coagulation. Normalement absent de la circulation sanguine, son expression au niveau des cellules lors d'une brèche vasculaire déclenche la 'cascade' de coagulation. Le FT est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII, provoquant un complexe FT-FVII activé. A partir de ce complexe deux voies sont possibles en activant directement le FX (qui peut être rapidement inhibé par le TFPI) ou en activant le FIX (qui peut activer le FX en présence de son cofacteur VIII activé, de Ca²⁺). Lorsque les *plaquettes* sont activées, les phospholipides anioniques membranaires sont externalisés et servent de surface catalytique aux réactions de la coagulation. Les plaquettes peuvent également libérer dans le milieu plasmatique des microvésicules (petits fragments de membrane) capables de participer au phénomène de coagulation et donc de l'amplifier.

B_ Les éléments non cellulaires (facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs)

* Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisés par l'hépatocyte. Leurs déficits exposent les sujets à un risque hémorragique (patients en insuffisance hépatocellulaire). Ces facteurs doivent être activés pour entraîner la cascade de coagulation. Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se fixer aux membranes phospholipidiques. Ce sont les facteurs II, VII, IX et X ainsi que certains inhibiteurs (la protéine C et S). La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant. La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase qui transforme les molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH₂ terminale de la chaîne glycoprotéique de chacun de ces facteurs en acide gamma-carboxyglutamique permettant ainsi (via les ions calciques) la fixation des facteurs de coagulation.

* A côté de ces facteurs, il existe dans le plasma des systèmes inhibiteurs (leurs déficits exposent les sujets à un risque de thrombose) :

- Le système anti-thrombine (anciennement appelée ATIII : inhibe principalement le FIIa, FXa, FIXa et partiellement le FXIa). Son activité anticoagulante est très fortement augmentée par l'héparine.
- La protéine C et la protéine S sont des facteurs vitamine K dépendants, ils inactivent principalement les FVa et FVIIIa (certains sujets présentent une mutation au niveau R506Q du FV appelée Leiden qui rend inactive l'action de cet inhibiteur les exposant à un risque de thrombose). La protéine C circule sous forme inactive et doit être activée par le complexe thrombine lié à la thrombomoduline (TM).
- L'inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) il n'inhibe pas directement le facteur VIIa mais inhibe l'activation du FX par le complexe FT-FVIIa. Ceci explique qu'il y ait un peu de facteur VIIa circulant dans le plasma.

C _ Déroulement de la cascade de la coagulation.

La cascade de coagulation est résumée dans la figure 1.

L'élément déclencheur majeur de la coagulation est l'expression à la surface des cellules du facteur tissulaire (normalement absent de la circulation sanguine), récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII. Ce facteur tissulaire est présent sur certaines cellules formant la paroi vasculaire (cellules musculaires lisses et fibroblastes). Une fois le complexe FT-FVIIa créé, il peut alors activer le FX (si le FT est en excès) ou le FIX, qui en présence de FVIII activera le FX. Cette cascade de réactions correspond à la voie extrinsèque de la coagulation. Cette voie peut cependant rapidement être inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI.

Lorsque le FT est en faible quantité, ou lorsque l'inhibition du TFPI est prépondérante, le complexe FT-FVIIa active alors le FIX. L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur le FVIIIa, de phospholipides et de Ca²⁺ permettra secondairement l'activation du FX et la suite de la cascade de coagulation. Cette voie est appelée la voie intrinsèque. Il s'agit d'une voie d'amplification de la coagulation. Le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et le FXI circulent dans le sang lié à la prékallikréine (PK). En cas de lésion de l'endothélium, ce complexes se fixent au sous endothélium. La PK est alors transformée en kallikréine par une protéase de la paroi vasculaire, qui active alors le FXII, qui lui même

active le FXI. Le FXII amplifie alors le processus en activant de façon rétroactive la PK. Le rôle de cette voie d'activation dans la coagulation est mineure, l'activation rétroactive du FXI par la thrombine étant beaucoup plus importante.

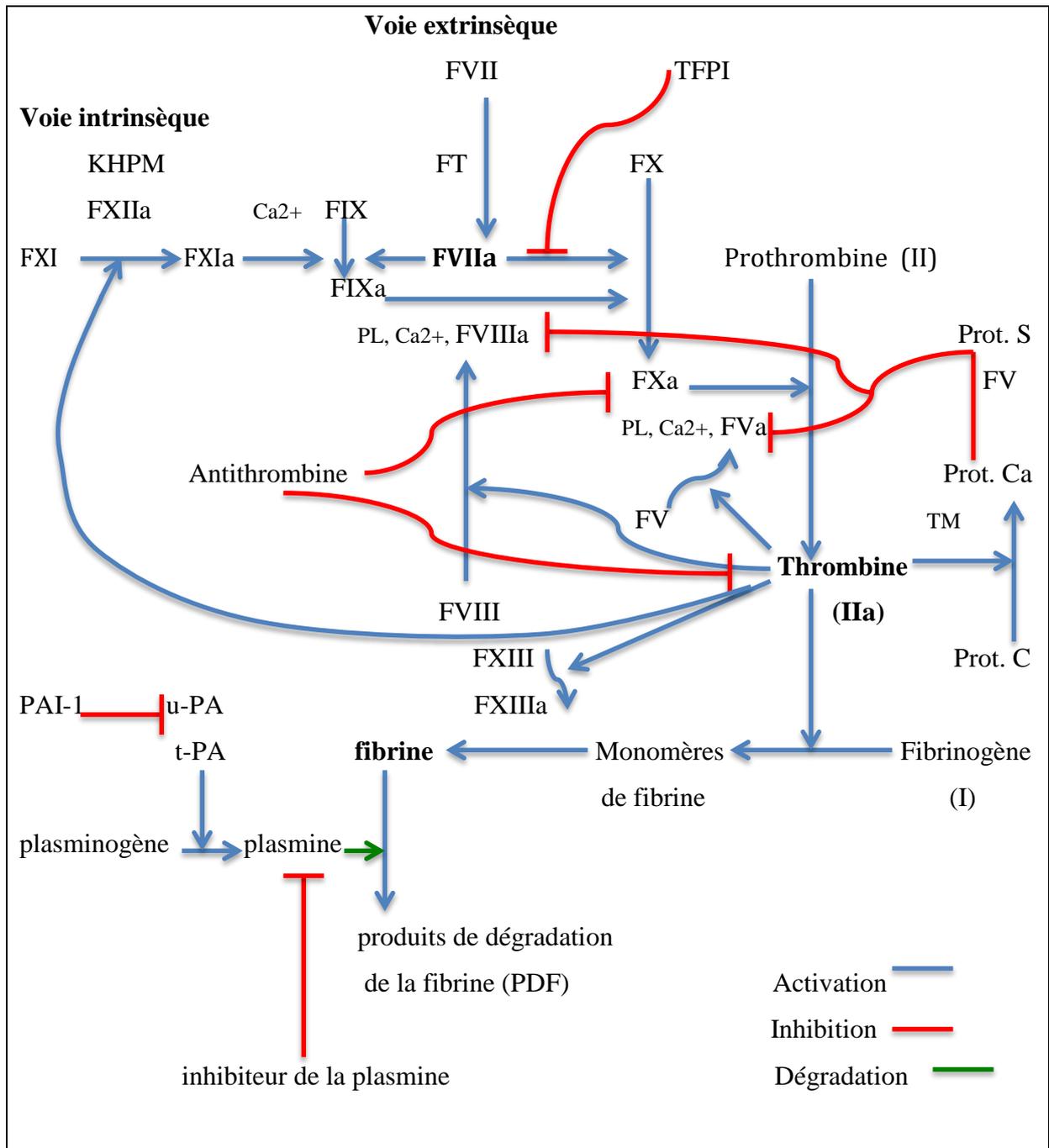


Figure 1_ Cascade de coagulation (voie intrinsèque et extrinsèque) et fibrinolyse.

D_ La thrombinoformation et la fibrinoformation

La thrombinoformation s'effectue par l'action du complexe prothrombinase (FX activé + FV activé + phospholipides des membranes cellulaires + Ca²⁺) qui active la prothrombine en thrombine (FIIa) qui transforme le fibrinogène en fibrine. Outre son action sur le fibrinogène, la thrombine (FIIa) catalyse sa propre formation en favorisant l'activation des facteurs V, VIII, XI et XIII (rôle dans la stabilisation du caillot).

La fibrinoformation découle de la thrombinoformation. La thrombine casse alors le fibrinogène en monomères de fibrine qui en polymérisant forment un premier réseau ou polymère de fibrine. Ce polymère instable sera stabilisé par le FXIII en créant des liaisons covalentes solides entre les monomères. Cette organisation en réseau emprisonne les cellules sanguines formant le thrombus rouge.

2.1.3_ La fibrinolyse

La fibrinolyse permet la dégradation des caillots (ou de limiter leurs extension) en détruisant les polymères de fibrine par la plasmine (enzyme protéolytique). Elle permet donc aussi le maintien de la perméabilité vasculaire une fois sa cicatrisation achevée

L'activation du plasminogène en plasmine s'effectue par deux voies :

- La voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : substance synthétisée par l'endothélium (en présence de fibrine) sur le site du caillot.
- La voie pro-urokinase-urokinase (U-PA) : la pro-urokinase synthétisée par le rein correspond à la forme circulante, inactive de l'urokinase. Son activation est déclenchée par la mise en contact de l'enzyme au caillot de fibrine. Le système contact (FXII et kallikréine) peut activer la pro-urokinase.
- La fibrinolyse est régulée par deux inhibiteurs. L'inhibiteur de la plasmine : alpha 2 antiplasmine et alpha 2 macroglobuline qui neutralisent la plasmine lorsqu'elle passe dans la circulation sanguine pour limiter cette action au niveau du caillot. Le second correspond aux inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 inhibe le t-PA et le PAI-2 inhibe l'urokinase.

Au niveau du caillot la plasmine dégrade la fibrine en PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine) dont les D-Dimères sont spécifiques.

2.1.4 _ Exploration de la coagulation : le TP et le TCA

Ces tests se réalisent sur le plasma sanguin décalcifié et déplaqueté, obtenu à partir de sang veineux prélevé sur anticoagulant et centrifugé (au minimum à 1500 g., 15 minutes). Du calcium et des PL substitués de membranes plaquettaires devront être apportés en plus des réactifs inducteurs de la coagulation nécessaires aux analyses. Il existe des tests globaux (TCA et TQ). Lorsque leurs valeurs sont anormales, chacun des facteurs correspondant peut être dosé de façon spécifique.

Le TQ (converti en TP) explore de façon globale les facteurs de coagulation de la voie exogène ou extrinsèque de la coagulation. Il explore ainsi les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène. La voie extrinsèque déclenche la coagulation par mise en contact du sang avec le FT lors d'une lésion vasculaire.

Le Temps de Céphaline + Activateur (TCA) exprimé en secondes, explore la voie de la coagulation déclenchée par le contact (voie dite endogène ou intrinsèque). Il est donc fonction de la concentration plasmatique de chacun des facteurs de coagulation impliqués : facteurs de la phase contact (facteurs XII, kininogène de haut poids moléculaire, prékallikréine), facteurs XI, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène. Il n'explore ni le facteur VII, ni les plaquettes.

- **2.2 Les Anti-vitamines K (AVK)**

2.2.1_ Mécanisme d'action de la Vitamine K et des AVK

La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase. Cette dernière permet la transformation des molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH₂ terminale de la chaîne glycoprotéique de chacun des facteurs vitamine K dépendant en acide gammacarboxyglutamique. Cette transformation permet la fixation de ces facteurs de coagulation sur les surfaces catalytiques phospholipides des membranes cellulaires via l'ion calcique.

Les facteurs qui portent des résidus gamma-carboxylés, qui leur permettent de fixer le calcium et de se fixer aux membranes phospholipidiques, sont les facteurs II, VII, X, et IX (désignés PPSB : Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophile B), ainsi

que certains inhibiteurs : la protéine C et S. La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K, tous ces facteurs et inhibiteurs sont donc appelés Vitamine K dépendants.

Les AVK agissent au niveau de l'hépatocyte sur le mécanisme de réduction de la vitamine K. Cette action empêche la vitamine K oxydée (inactive) de devenir la vitamine K réduite (active), empêchant ainsi la gamma-carboxylation des facteurs vitamine K dépendants et des protéines C et S nécessaire à la cascade de la coagulation.

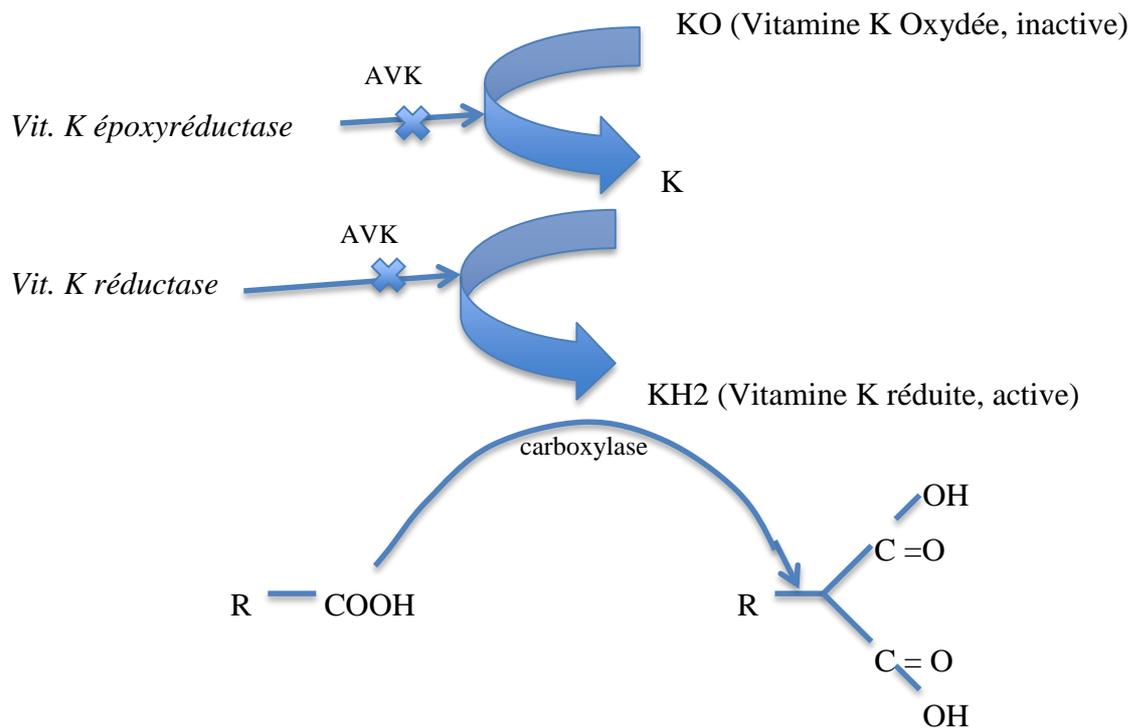


Figure 2 _ Mode d'action des AVK.⁸

Circulent alors dans le sang des substances appelées PIVKA (Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste) : PIVKA II, PIVKA VII, PIVKA IX et PIVKA X, qui sont des précurseurs inactifs de la coagulation, par l'impossibilité de liaison aux phospholipides en présence de calcium.

Les AVK agissent sur deux enzymes inhibant l'activation de la vitamine K, la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase.⁹

En agissant également sur certains inhibiteurs de la coagulation, la Protéine C et S, les AVK pourraient conduire à une augmentation de la coagulation. L'effet de ces inhibiteurs étant quantitativement plus faible que celui des facteurs procoagulants, l'effet global sera anticoagulant. La rapidité de la diminution sanguine de ces facteurs dépend du degré d'inhibition de leur synthèse mais aussi de leur demi-vie.

		½ vie
Facteurs procoagulants	II Prothrombine	60 heures
	X Stuart	40 heures
	IX Anti hémophilique B	24 heures
	VII Proconvertine	6 heures
Facteurs anticoagulants	Protéine C	6 heures
	Protéine S	60 heures

Tableau 1 _ Demi-vie des facteurs Vitamine K dépendants.⁸

2.2.2_ Description des AVK

Ce sont des médicaments très fréquemment utilisés à l'heure actuelle, qui ont été commercialisés dans les suites d'essais cliniques à partir de 1950. Ces molécules sont des anticoagulants qui permettent de réduire le risque thrombo embolique lié à certaines pathologies. En l'absence de vitamine K le temps de coagulation est allongé. L'absorption des AVK se fait par le tractus digestif, la concentration maximale plasmatique est atteinte en 2 à 6 heures. Plus de 97% des AVK absorbés circulent dans le plasma liés à l'albumine mais seule la forme libre est active. Lorsque la concentration d'AVK libres diminue, une partie des AVK liées à l'albumine est libérée et devient active. Ce mécanisme explique en partie l'effet prolongé des AVK. Lorsque le niveau plasmatique d'albumine diminue (dénutrition, etc.), ou que tout autre facteur (médicaments, type d'aliments, etc.) déplaçant la liaison des AVK à l'albumine intervient, la posologie des ceux ci doit être réadaptée.⁸

Les AVK sont ensuite métabolisés par voie hépatique puis éliminés par voie urinaire.

Il existe deux grandes classes d'AVK séparés selon leurs structure chimique, les coumariniques (acénocoumarol : Sintron® / Minisintron®, dicoumarol, phenprocoumone, warfarine : Coumadine®) et les dérivés de l'indanedione (fluidione : Previscan®, phénindione). La demi-vie de ces traitements varie en fonction du type de molécule utilisée. Il s'agit du temps à partir duquel, administrés à posologie constante, les AVK atteignent la moitié de leur concentration plasmatique de stabilité.

Médicaments	Nom commercial	½ vie	Délai d'équilibre
Acénocoumarol	Sintron ® (4 mg.)	8 – 9 heures	32 – 48 heures
	Minisintron ® (1 mg.)		

Fluindione	Préviscan ® (20 mg.)	31 heures	120 – 150 heures
Warfarine	Coumadine ® (2 et 5 mg.)	35 - 45 heures	140 – 225 heures

Tableau 2 _ Demi vie et délai d'équilibre des principaux AVK en France (Vidal 2014).

Ceci explique le délai pour obtenir un équilibre thérapeutique et l'effet prolongé des traitements après arrêt des AVK.

L'effet biologique de ces traitements est évalué et suivi par le mesure du Temps de Quick TQ (secondes), à partir duquel sont calculés le Taux de Prothrombine TP (pourcentage) et l'INR qui permettent d'adapter la posologie du traitement.

2.2.3_ Population concernée par le traitement AVK

A_ Les principales indications d'un traitement par AVK

Elles sont résumés dans le tableau ci-dessous. Classiquement la durée du traitement est de 3 à 6 mois dans le cadre de MTEV et à vie dans les autres indications. En général la valeur cible d'INR se situe entre 2 et 3, mais certaines pathologies à risque thrombo embolique plus élevé nécessitent un degré d'anticoagulation plus important.

Indications	Cible d'INR et durée du traitement
<p>Prévention des complications thrombo emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :</p> <p><u>AC/FA</u> selon les conditions décrites au dessus s'appuyant sur les critères CHADS2 et CHADS2-VASc, après évaluation soigneuse de la balance bénéfique / risque.</p> <p><u>Valvulopathies mitrales</u>: particulièrement en cas de rétrécissement, si associé à des facteurs favorisants (dilatation oreillette gauche et/ou image de contraste spontané à l'ETO et/ou thrombus intra-auriculaire à l'échographie.</p> <p><u>Prothèses valvulaires</u> :</p> <p>° prothèse mécanique en position mitrale</p>	<p>Cible d'INR entre 2 – 3, à vie ou tant que dure la FA ou que la balance est en faveur.</p> <p>Cible d'INR entre 3 – 4,5, à vie.</p> <p>Cible 3 – 4,5, à vie.</p>

<ul style="list-style-type: none"> ° prothèse mécanique en position aortique <ul style="list-style-type: none"> - avec facteur de risque (dysfonction VG sévère, ATCD thromboembolique, FA, etc.) ou de 1^{ère} génération. - sans facteur de risque ou de 2^{ème} génération. ° prothèse mécanique en position tricuspide. ° prothèse biologique. 	<p>Cible 3 – 4,5, à vie.</p> <p>Cible 2 – 3, à vie.</p> <p>Cible 2 – 3, à vie.</p> <p>Cible 2 – 3, 3 mois.</p>
<p>Infarctus du myocarde :</p> <ul style="list-style-type: none"> ° Prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués : thrombus mural, dysfonction VG sévère, dyskinésie emboligène, etc. ° Prévention de la récurrence d'IDM en cas d'intolérance à l'aspirine. 	<p>Cible 2 – 3, 1 à 3 mois.</p> <p>Cible 2 – 3, à vie.</p>
<p>Traitement des TVP et de l'EP, ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</p> <ul style="list-style-type: none"> ° Traitement prolongé en cas de risque de récurrence (anomalies acquises ou constitutionnelles de la coagulation, TVP récurrentes, cancer évolutif, etc.) ° La prévention des TVP et de l'EP post chirurgie de hanche dure tant que le risque est présent (alitement, etc.). 	<p>Cible 2 – 3, 3 à 6 mois.</p>

Tableau 3 _ Récapitulatif des indications et des durées de traitement par AVK recommandées par l'AFSSAPS.¹⁰

° **Les cardiopathies emboligènes :**

_ La fibrillation auriculaire (AC/FA) : c'est l'indication la plus fréquente des traitements par AVK. Des critères spécifiques émis par l'HAS aident à poser l'indication d'une telle thérapeutique : score du CHADS2 et du CHA2DS2-VASc. Ils correspondent au risque de faire un AVC en pourcentage par an. Plus le score est élevé, plus le risque est fort.

Lorsque le score du CHADS2 est supérieur ou égal à 2, il existe une indication théorique à un traitement par AVK.¹⁰

	Facteur de risque	points
C	Cardiac failure (FEVG < ou égal à 40%)	1
H	Hypertension	1

A	Age > 75 ans	1
D	Diabetes	1
S	Stroke	2

Tableau 4 _ Score de CHADS2.¹¹

Le score CHA2DS2-VASc reprend les items du CHADS2 avec 4 modifications. Il permet d'affiner la décision de mise sous AVK en cas de score CHADS2 inférieur à 2.

	Facteur de risque	points
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A*	Age > ou égal à 75 ans	2
D	Diabetes	1
S	Stroke	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65-74 ans	1
Sc	Sex category	1

Tableau 5 _ Score CHADS2-VASc .¹¹

Ce score accorde 2 points aux sujets dont l'âge est supérieur ou égal à 75 ans (*).

Pour un score de 0, il n'y a pas d'indication de traitement anticoagulant.

Pour un score à 1, un traitement oral anticoagulant par AVK (INR 2-3), inhibiteur thrombine (dabigatran) ou inhibiteur facteur X activé doit être envisagé en fonction du risque hémorragique et des préférences du patient. La durée du traitement est à vie, si persistance de l'arythmie.

Pour un score supérieur ou égal à 2, l'indication des AVK est formelle (cible d'INR 2-3) ou du dabigatran ou d'un anti Xa, sauf contre-indication. La durée du traitement est à vie, ou tant que persiste l'arythmie.¹¹

_ Les valvulopathies :

- La valvulopathie mitrale (surtout rétrécissement), avec un facteur favorisant comme une dilatation de l'oreillette gauche, image de contraste spontané à l'ETO et/ou

thrombus intra auriculaire à l'échocardiogramme, nécessite un traitement par AVK. L'INR cible se situe entre 3 et 4,5.

- Les prothèses valvulaires mécaniques mitrales et aortiques, avec facteur de risque embolique différent (dysfonction VG sévère, AC/FA, antécédents MTEV, etc.), nécessitent un traitement par AVK avec un INR cible entre 3 et 4,5. Dans les autres cas (prothèse tricuspide ou aortique sans autre facteur de risque ou de 2^{ème} génération), l'INR cible est entre 2 et 3.
- Les prothèses biologiques nécessitent un traitement par AVK avec un INR cible entre 2 et 3 mais pour une durée de 3 mois.¹⁰

° **La maladie thrombo embolique veineuse** : le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires nécessite un traitement par AVK en relais d'une héparinothérapie. Ces indications correspondent à 20 % des prescriptions. La durée du traitement est en général de 3 à 6 mois. De rares cas de maladies congénitales par déficits en inhibiteurs ou mutations de facteurs de coagulation nécessitent une anticoagulation au long cours (diagnostiqués au décours d'une complication thrombo embolique ou lors d'un dépistage familial). La cible de l'INR se situe entre 2 et 3.¹⁰

° **L'infarctus du myocarde compliqué** (thrombus mural, dysfonction VG sévère, dyskinésie emboligène, etc.), avec risque de complications thromboemboliques veineuses ou artérielles nécessite une anticoagulation pour une durée de 1 à 3 mois. Pour la prévention des récurrences d'IDM en cas d'intolérance à l'aspirine, ce traitement s'applique théoriquement à vie. Dans de tels cas l'INR cible est entre 2 et 3.¹⁰

B_ Balance bénéfice/risque

Il existe des échelles permettant d'évaluer la balance bénéfice/risque de l'introduction d'un traitement anticoagulant comme le score HAS BLED (de 0 à 9 avec un score supérieur à 3 indiquant un risque élevé) qui prend en compte des critères d'âge, de iatrogénie (médicaments, alcool, etc.), de comorbidités (insuffisance rénale ou hépatique, HTA, AVC, etc.) et d'ATCD de saignements (cf. annexe 1 et 2). L'entourage du patient, sa compréhension, son environnement (risque de chute ?), sont également des critères à prendre en compte.

La prescription de tels traitements ne se conçoit donc que dans les indications validées en prenant en compte le patient dans sa globalité. C'est l'évaluation individuelle des patients qui permet d'envisager l'introduction de ces thérapeutiques. L'indication doit être régulièrement réévaluée en fonction de l'évolution du patient. Une éducation doit être dispensée à chaque patient recevant un traitement par AVK et un carnet de surveillance doit lui être remis.

La vigilance doit être accrue pour les patients ayant une cible d'INR élevée, les exposant par conséquent à un risque hémorragique plus important.

C_ Contre-indications aux AVK

Toute situation à risque hémorragique est une contre-indication potentielle au traitement par AVK. Ainsi selon le Vidal 2014, certaines pathologies ou situations en font partie :

- _ Insuffisance hépatique sévère
- _ Insuffisance rénale sévère avec une clairance < 20 mL/min : AVK déconseillés (troubles préexistants de l'hémostase).
- _ Insuffisance rénale aiguë : contre-indication formelle.
- _ Ulcère gastroduodéal récent ou évolutif
- _ Hypertension artérielle (HTA) non contrôlée (lorsqu'elle est contrôlée un traitement AVK peut être instauré).
- _ Intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique récente (inférieure à 6 mois)
- _ Varices oesophagiennes
- _ Accident vasculaire cérébral récent (inférieur à 3 mois) d'origine non embolique
- _ Trouble congénital ou acquis de la coagulation
- _ Lorsque la balance bénéfice/risque est défavorable avec entre autre l'impossibilité ou le refus de surveillance du traitement, une inobservance, problèmes de compréhension des risques imputables au traitement.
- _ Grossesse et allaitement.

Les AVK passent la barrière placentaire et sont tératogènes. Ils sont formellement contre-indiqués au premier trimestre. Au second trimestre des exceptions existent lorsqu'une anticoagulation est indispensable (valve cardiaque mécanique) sous surveillance spécialisée stricte. La Coumadine, ne passant pas dans le lait maternel, peut être prescrite lors de l'allaitement.

En pratique il faut s'assurer d'une contraception efficace chez toute patiente sous AVK en âge de procréer.

D_ Arbre décisionnel pour la prescription d'un traitement par AVK

La prescription d'AVK doit donc suivre un arbre décisionnel hiérarchisé prenant en compte la pathologie à traiter mais aussi le contexte dans lequel se trouve le patient.

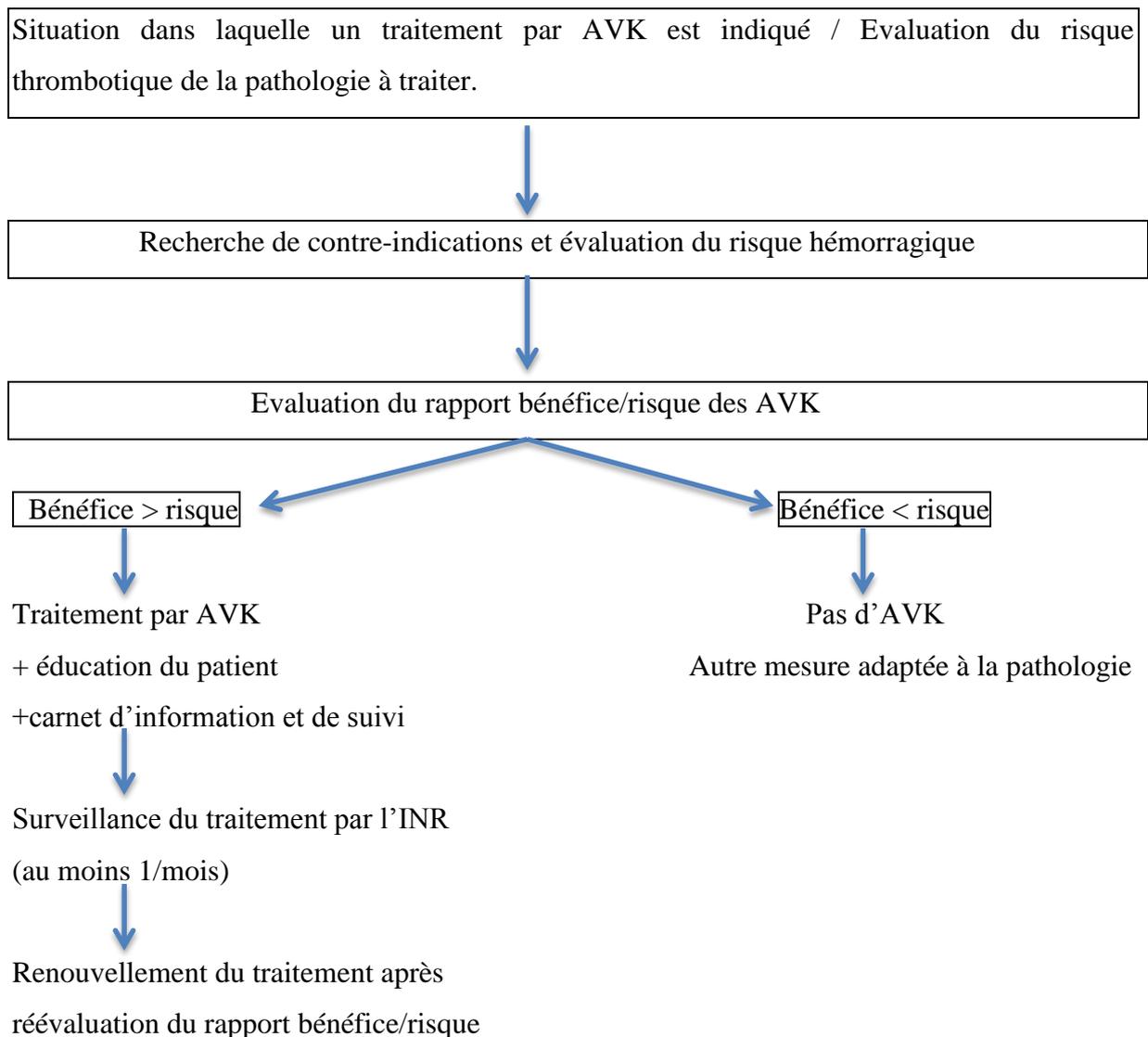


Figure 3 _ Arbre décisionnel pour la prescription d'un traitement par AVK.

2.2.4_ Epidémiologie sur les AVK

Selon l'HAS plus de 1,8% de la population française affiliée à la sécurité sociale a reçu un traitement par AVK au cours de l'année 2011, soit environ 1,1 million de personnes.

L'allongement de l'espérance de vie et la très grande fréquence des troubles du rythme cardiaque de la personne âgée suggèrent que ce nombre augmentera dans les prochaines années.² Près de 14% des sujets de plus de 65 ans sont en France sous traitement anticoagulant. Ainsi une étude Américaine de 2001 prévoit, d'ici 2050, la multiplication par 3 du nombre de patients traités par AVK¹². D'après une récente étude de l'ANSM, 1,49 million de patients ont reçu un traitement anticoagulant oral (AVK ou NACO) au cours de l'année 2013 avec une estimation de 1,13 million pour les patients sous AVK.⁴

L'utilisation d'un traitement anticoagulant au long cours est associée à un risque hémorragique élevé, d'autant plus élevé qu'il est mal équilibré.

L'enquête ENEIS 1 et 2¹³ a mis en évidence que les anticoagulants et notamment les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37% en 2004 et 31% en 2009 d'évènements indésirables graves liés aux médicaments).⁴ D'après une étude plus récente du CRPV (centre régional de pharmacovigilance), l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, anciennement AFSSAP) conclut qu'il s'agissait toujours du médicament responsable du plus fort taux d'hospitalisation pour effet indésirable avec 12,3% des hospitalisations (soit 17 701 cas par an) en 2007 (Etude EMIR 2007) mais que la part des effets indésirables évitables a été diminuée et ne représente que 25%.^{3,4,5}

Selon les différentes études, l'incidence des hémorragies sous AVK varie entre 7 et 16,5% avec 7% d'hémorragies considérées comme graves (instabilité hémodynamique, localisation à risque vital ou fonctionnel, nécessité d'un geste hémostatique urgent, nécessité de transfusions de culots globulaires, hémorragie extériorisée non contrôlable par des moyens usuels).¹⁴

D'après une étude de l'ANSM de 2012¹⁵ publiée dans *Prescrire*, 6000 morts par an seraient liés à une hémorragie grave sous AVK. Outre les accidents hémorragiques, les AVK peuvent causer des nécroses cutanées localisées et de rares vascularites et atteintes hépatiques.¹⁶ Environ 50% des prélèvements réalisés une fois par mois en laboratoire sont en dehors des zones thérapeutiques.² Près de 12% des personnes de plus de 75 ans sont traitées de façon chronique par AVK en 2011 selon une étude de l'ANSM (juillet 2012). La surveillance et l'équilibration de ce traitement se fait sur l'INR à partir d'un prélèvement de sang veineux. Dans 48% à 66% des cas ce prélèvement sanguin est fait à domicile lors de la « tournée » de l'IDE. En zone rurale, près de 71% de ces tubes de sang arrivent au laboratoire avec un délai supérieur à 120 minutes sans avoir été centrifugés.⁶

- **2.3 International Normalized Ratio (INR)**

2.3.1_ Description

En France, la surveillance biologique des AVK se fait généralement à partir d'un prélèvement de sang veineux en mesurant le temps de Quick converti en INR (qui permet d'évaluer l'efficacité des traitements par AVK et leur adaptation posologique).

Le temps de Quick explore l'activité globale de trois des quatre facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X), il étudie la voie exogène (extrinsèque) de la coagulation. Ce temps exprimé en secondes est obtenu en mettant en présence un plasma citraté avec un réactif : la thromboplastine calcique, qui joue le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation.

Le taux de prothrombine (TP) exprimé en pourcentage est obtenu en reportant le TQ obtenu sur la droite de Thivolle, elle même obtenue à partir de dilutions successives de plasma témoin 'normal' (dont le TP est considéré à 100% lorsqu'il n'est pas dilué, à 50% lorsqu'il est dilué au demi, etc.).

L'expression du TQ en taux de prothrombine (TP%) est affecté par la sensibilité du réactif du laboratoire utilisé (thromboplastine). Pour un même niveau d'anticoagulation, une thromboplastine sensible donne un TP plus bas qu'une thromboplastine qui le serait moins. Cette sensibilité s'exprime par l'index de sensibilité international (ISI) établi selon un étalon de référence de l'OMS. Ainsi une thromboplastine sensible a un ISI proche de 1.

L'INR n'a pas d'unité, il est obtenu en divisant le TQ du patient par celui du témoin. Le ratio obtenu est élevé à la puissance ISI de la thromboplastine utilisée par le laboratoire et donne l'INR.

$$\text{INR} = (\text{TQ patient} / \text{TQ témoin})^{\text{isi}}$$

Le TQ peut donc varier d'un laboratoire à l'autre mais l'INR reste théoriquement indépendant de la sensibilité de la thromboplastine utilisée.

2.3.2_ Conditions pré analytiques de prélèvement

Les prélèvements veineux se font sur des tubes contenant du citrate de sodium à 3,2% (0,109 M ou 0,105 M) recommandé par le GEHT (parce que l'ensemble des réactifs utilisés est calibré à l'aide de plasmas recueilli sur citrate de faible molarité) ou à 3,8% (0,129M) utilisé couramment en France pouvant majorer l'INR d'environ 10%.¹

Le mélange CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole), qui inhibe l'activation plaquettaire, peut aussi être utilisé (recommandé pour la mesure des marqueurs d'activation plaquettaire ou le suivi des traitements par héparine) surtout lorsque le délai d'acheminement est supérieur à 2 heures, ce tube est recommandé si le prélèvement ne peut être centrifugé dans l'heure.¹

Le tube 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 artificiellement l'INR.

Il est conseillé de transporter les tubes en position verticale à température ambiante. Toute agitation intempestive sera à éviter, risquant d'activer la coagulation et/ou les plaquettes.

Une température excessive aura pour effet d'augmenter l'INR par dégradation des facteurs de coagulation.^{1,8} Le facteur VII très labile, doit être analysé dans les deux heures qui suivent le prélèvement.¹ Une réfrigération à 4°C diminue immédiatement l'INR par activation du facteur VII par la prékallikréine. La congélation du plasma entraîne une augmentation progressive de l'INR.

Le tube sera alors centrifugé à 2 000 g pendant 15 à 20 minutes afin d'en recueillir le plasma.¹

Selon les recommandations HAS l'analyse au laboratoire doit se faire dans les 4 heures si le tube a été centrifugé immédiatement, sinon dans un délai de 2 heures.^{1,2}

2.3.3_ Facteurs pouvant modifier le dosage de l'INR

* **L'alimentation** joue un rôle important. Par définition une vitamine est une molécule qui ne peut être synthétisée par l'organisme et qui doit être apportée en général par l'alimentation. Les aliments riches en vitamine K (laitue, épinards, choux, choux fleurs, tomates, carottes, avocats, brocolis, foie, etc.) diminuent par conséquent l'efficacité des AVK en agissant comme « antidotes ». Il est donc important de conserver un régime régulier et de connaître la teneur en vitamine K de chaque aliment.⁸

* Des **facteurs héréditaires** peuvent modifier le dosage de l'INR. Certains sujets présentent un polymorphisme au niveau du cytochrome P450CYP2C9 métabolisant la warfarine qui les rend hypersensibles à cette molécule. Inversement il a été observé de rares cas de résistance héréditaire aux AVK (se définissant par l'impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité pour des doses 3 fois supérieures à celles usuelles).⁸

* **L'âge** des patients peut avoir une influence sur la posologie des AVK. Il a été constaté que la dose d'AVK nécessaire chez la personne de plus de 60 ans décroît proportionnellement avec l'âge. Cette constatation pourrait s'expliquer par la diminution du catabolisme des AVK¹⁷ et la baisse du taux d'albumine en cas de dénutrition. Par ailleurs, la stabilité du traitement est fréquemment perturbée par les pathologies intercurrentes et la poly médication.

* **Les interactions médicamenteuses** influencent également le dosage des AVK. Certains les potentialisent tandis que d'autres diminuent leurs effets. Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent brutalement la fraction liée à l'albumine libérant sous forme active les AVK. Avec une contre indication absolue de l'acide acétylsalicylique, des AINS pyrazolés (phénybutazone), du miconazole et du millepertuis. Toute nouvelle prescription doit faire consulter le manuel « Vidal » et, si ce médicament ne peut être évité, conduire à un prélèvement sanguin plus rapproché.³

Une partie de la vitamine K est synthétisée par les bactéries saprophyte, un traitement antibiotique au long cours, ou des troubles du transit peuvent modifier cette production endogène et donc faire fluctuer l'INR.⁸

* **La température** des tubes après prélèvement sanguin doit être comprise entre 4 et 30°C.¹⁸ La conservation avant analyse doit être à température ambiante et en aucun cas au froid.^{1,8}

* **Le remplissage des tubes** doit être au minimum de 80% avec dans l'idéal 9 volumes de sang pour 1 volume de citrate de sodium ou de CDTA. Une dilution trop importante des tubes par la solution de citrate aurait pour conséquence de majorer artificiellement l'INR.⁸

* Les tubes doivent être **centrifugés** à 2000g durant 15 à 20 minutes afin d'analyser l'INR sur le plasma. Une centrifugation non conforme aurait comme conséquence de réduire le volume de plasma et donc de le diluer excessivement avec la solution de citrate.⁸

* **Le temps** (délai) entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire ne doit pas selon les recommandations de l'HAS dépasser 2 heures si le tube n'est pas centrifugé immédiatement à 2000g durant 15 minutes. Si tel est le cas, un délai de 4 heures est toléré.^{1, 6, 8} Cette recommandation part du principe que les facteurs de coagulation se dégradent avec le temps, modifiant ainsi le dosage de l'INR.⁸

* **Le type de tube** utilisé : citrate trisodique 3,2% (0,109M ou 0,105M) recommandé par le GEHT et 3,8% (0,129M) utilisé couramment en France pouvant majorer l'INR d'environ 10%.^{1,8}

* **L'hématocrite** doit être compris entre 0,55 et 0,2 pour ne pas déséquilibrer le volume de citrate avec celui de plasma (plus l'hématocrite est élevée, plus le plasma sera citraté). En pratique courante, une adaptation du volume de citrate (réduction) dans les tubes n'est réalisée que lorsque le taux est > 55% afin d'éviter une trop forte dilution du plasma dans le citrate.^{1,8}

Il apparaît clairement qu'en comparant les mesures d'INR du laboratoire avec celles obtenues par auto mesure certains facteurs n'auront d'effet que sur l'une des deux mesures. En ne modifiant le résultat de l'INR que pour l'une des mesures, des discordances lors de la comparaison des deux techniques ne pourraient être imputables qu'au facteur délai que nous voulons analyser dans cette étude.

La **température** extérieure pourrait ne faire modifier que l'INR du laboratoire alors que le prélèvement par auto mesure réalisé à domicile ne serait pas influencé. Pour palier à ce biais, les laboratoires d'analyses équipent les IDE de sacs isothermes.

Le **remplissage des tubes** pourrait n'influencer que la mesure du laboratoire, l'autre technique de mesure étant capillaire. Par contre, si les tubes sont insuffisamment remplis, ils ne seront pas analysés au laboratoire. Il en est de même pour la **centrifugation** qui pourrait modifier le dosage du laboratoire si elle n'est pas bien réalisée en donnant un volume de plasma insuffisant. Par conséquent le plasma serait dilué de façon excessive par le citrate. Il pourrait ainsi y avoir des discordances dans la comparaison des deux techniques de mesure, l'INR du laboratoire étant artificiellement trop élevé.

Le **type de tube** utilisé influence également la valeur de l'INR du laboratoire sans modifier celle de l'auto mesure. Cette constatation se vérifie d'autant plus que les tubes fréquemment

utilisés en France sont citratés à 3,8%, pouvant modifier artificiellement la valeur de l'INR d'environ 10%.

L'**hématocrite** est une variable à prendre en compte afin d'adapter le volume de citrate des tubes de prélèvement nécessaire. Un hématocrite élevé donnera après centrifugation un volume de plasma faible qui sera par conséquent trop dilué par le citrate. Les résultats d'INR du laboratoire seront alors erronés. Inversement pour des taux d'hématocrite bas.

Le **délai** entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire apparaîtrait également comme un facteur pouvant modifier le dosage de l'INR du laboratoire. Ce facteur serait la conséquence de la dégradation avec le temps des facteurs de coagulation. Cette variable n'est pas présente lors de la mesure des INR par auto mesure. Les résultats étant donnés sans délai après prélèvement capillaire, nous voulons dans cette étude évaluer l'influence du délai d'acheminement des tubes au laboratoire sur la valeur de l'INR. Le principe étant de comparer les résultats obtenus par les deux techniques de mesure en fonction de la variable délai.

2.3.4_ Adaptation thérapeutique de l'INR

Selon l'ANSM, les contrôles par prélèvement veineux doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal d'un contrôle par mois. Des recommandations sont préétablies par l'ANSM en cas de surdosage qui dépendent de la valeur de l'INR et de la situation.³

Les recommandations de l'HAS d'avril 2007 pour initier un traitement anticoagulant et sa surveillance sont (en dehors de tout événement intercurrent) :

- INR laboratoire : premier dosage sous 48 heures plus ou moins 12 heures pour dépister les hypersensibilités individuelles puis selon les résultats tous les 2 à 4 jours. Lorsque deux mesures consécutives sont en zone thérapeutique les contrôles peuvent s'espacer progressivement jusqu'à un dosage par mois.
- INR auto mesure : 1/jour durant 1 à 3 semaines puis 1/semaine lorsque l'équilibre est atteint.

En cas de déséquilibre l'adaptation thérapeutique et la conduite à tenir (ambulatoire/hospitalisation) dépendent de la situation et du taux d'INR. En effet, en cas de saignement aigu important ou de traumatisme grave, la prise en charge sera hospitalière.

Les recommandations HAS d'Avril 2008 (initiées à la demande du GEHT) pour les médecins généralistes en ambulatoire (à privilégier) sont² :

° INR cible entre 2 et 3 :

- INR < 4 : pas de saut de prise ni d'apport d'AVK. Diminuer légèrement la posologie.
- INR 4 – 6 : saut d'une prise avec baisse de la prochaine, pas d'apport d'AVK.
- INR 6 – 10 : arrêt des AVK, 1 à 2 mg Vitamine K per os ou ½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique. Contrôler biologie avant réintroduction AVK à dose inférieure. (Grade A).
- INR > 10 : arrêt traitement AVK, 5 mg de Vitamine K per os ou ½ ampoule buvable forme adulte. Contrôler biologie avant réintroduction AVK. (Grade A).

° INR cible entre 3 et 4,5 :

- INR 4 - 6 : pas de saut de prise ni apport AVK. Diminuer légèrement la posologie.
- INR 6 – 10 : saut d'une prise, avis spécialisé pour un éventuel traitement Vitamine K per os ou buvable
- INR > 10 : avis spécialisé sans délai ou hospitalisation est recommandé.

Quel que soit le déséquilibre un contrôle biologique sous 2 à 4 jours est recommandé jusqu'à l'obtention de l'équilibre : 2 mesures consécutives dans la zone thérapeutique.¹⁹

En cas d'oubli de prise médicamenteuse, elle peut être administrée dans les 8 heures qui suivent, passé ce délai il est préférable d'annuler la prise et de ne pas doubler la prochaine. Lors du prochain contrôle il faudra que cet oubli soit mentionné sur le carnet de surveillance et que le médecin en soit informé.

- **2.4 Auto mesure**

2.4.1_ Description

Il existe des appareils portatifs permettant un dosage de l'INR par prélèvement capillaire. Ils évitent ainsi une prise de sang (difficile en pédiatrie ou lorsque le capital veineux est faible ou à préserver) et fournissent un résultat de manière quasi instantané. A ce jour, 3 fabricants sont sur le marché : Roche Diagnostics (CoaguChek®), ITCmed (Protimed microcoagulation®) et Hemosense (INRatio®) avec peut être un quatrième Inverness Medical Ltd. (SmartChek®). La mesure du TP/INR est réalisée par une méthode ampérométrique (électrochimique) calculant le nombre d'électrons produits par l'oxydation lors de la conversion de la prothrombine en thrombine puis en substrats de dégradation (en environ 1 minute). Ces appareils utilisent généralement des thromboplastines recombinantes humaines dont l'ISI est à 1.0 (cas du CoaguChek XS). Il existe deux façons de procéder à l'adaptation thérapeutique des AVK, soit par **automesure** (self-monitoring) alors l'INR est réalisé par le patient mais adapté par un professionnel de santé, soit par **autocontrôle** (self-management) dans ce cas l'INR est mesuré et adapté par le patient lui même.



Figure 4 _ CoaguChek®XS de la société Roche Diagnostics.



Figure 5 _ INRatio® de la société Hemosense

En ce qui concerne l'optimisation du suivi, un logiciel (le CoaguChek XS Connect) permet de créer une interface avec l'ordinateur et de récolter les relevés d'INR de chaque patient. Il est ainsi possible de suivre la fréquence d'auto mesure et d'obtenir le pourcentage de temps passé dans l'INR cible.

2.4.2_ Fiabilité de l'auto mesure par le CoaguChek XS (utilisé dans l'étude)

De nombreuses études ont permis de constater la fiabilité des appareils d'auto mesure. Cette fiabilité est définie par la précision (exprimée par le coefficient de variation) et la concordance technique et clinique. La concordance « standard » se définit par le pourcentage d'accord entre les INR du laboratoire et de l'auto mesure par rapport à l'intervalle thérapeutique. La concordance « posologique » correspond au pourcentage d'accord entre les deux techniques de mesure d'INR n'entraînant pas de modification posologique.

Pour comparer les deux techniques de mesure d'INR, un test de *Student apparié* permet d'évaluer l'équivalence entre deux techniques de mesure. Afin d'affiner les résultats, la corrélation entre les deux mesures est exprimée par le coefficient de *Pearson (r)* et le test de *Bland Altman* est destiné à évaluer la concordance entre les deux techniques de mesure.

De multiples études ont donc comparé les INR de l'auto mesure avec ceux du laboratoire dans différentes circonstances : sang veineux ou artériel²⁰, selon le taux d'INR du laboratoire^{21, 22, 23}, dans différents laboratoires avec des ISI de thromboplastines différentes²¹, sur des enfants²⁴, etc.

Ces études sont réalisées chez des patients dont l'hématocrite est compris entre 25% et 55% lorsqu'il était précisé. Tous les prélèvements veineux de ces études ont été réalisés soit directement en centre hospitalier, soit directement en laboratoire. Dans ces circonstances, les délais d'acheminement des tubes au laboratoire n'excédaient pas les délais recommandés par le GEHT. Dans la majorité des études, les tubes de prélèvement utilisés étaient citratés à 3,2%, ce qui ne reflète pas la pratique courante en France.

Toutes ces études s'accordent à dire que la concordance et la corrélation entre les deux techniques de mesure sont très bonnes.^{20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27} Ces techniques de mesure d'INR capillaire sont d'ailleurs commercialisées dans de nombreux pays européens et américains. Toutefois, l'auto mesure aurait tendance à donner des valeurs d'INR inférieures à de celles du laboratoire. Les écarts d'INR entre les deux techniques de mesure auraient tendance à augmenter à mesure que le taux d'INR s'accroît.^{21, 22, 23, 26, 27}

L'appareil CoaguChek® XS utilisé dans cette étude est conforme aux exigences de sécurité du Canada et des Etats-Unis (Normes UL 61010A-1 :02 et CAN/CSA-C22.2 No. 61010-1-04). Ce produit répond également aux exigences de la Directive Européenne 98/79/CE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

2.4.3_ Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'utilisation des appareils d'auto mesure concerne déjà de nombreux pays (Allemagne, Belgique, Pays bas, Italie, Suisse, Canada, Etats Unis, etc.). Dans quelques pays, ces dispositifs bénéficient d'un remboursement total (Allemagne, Autriche, Pays-Bas, Luxembourg, etc.).

Ce produit répond aux exigences de la Directive Européenne 98/79/CE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Il est également conforme aux exigences de sécurité du Canada et des Etats-Unis (selon les normes UL 61010A-1 :02 et CAN/CSA-22.2 No. 61010-1-04).

Une demande de remboursement des dispositifs d'auto mesure de l'INR a été faite pour les enfants traités par AVK au long cours par la GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose) ainsi que la FCP (Filiale Pédiatrique de Cardiologie de la Société Française de Cardiologie). Un avis positif a été rendu par la CEPP (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations) et le remboursement a été accordé par la ministre en juin 2008 pour 2 appareils

CoaguChek® XS et INRatio® pour les enfants de moins de 18 ans.^{2, 28, 29}

Les deux arrêtés ont été publiés au journal officiel N°0146 du 24 juin 2008 et renouvelés le 12 juillet 2011. Cette prescription reste très encadrée, elle doit être faite par un service spécialisé de cardiologie ou de pédiatrie possédant une activité cardiopédiatrique congénitale et une formation à l'auto mesure de l'INR. Une formation à la technique d'auto mesure ainsi qu'une éducation aux AVK doit être dispensée au préalable ainsi qu'un contrôle des connaissances. Par la suite, un suivi régulier des enfants et une astreinte téléphonique 24h sur 24 est nécessaire en cas de problème.

Dans certains cas, après étude de la situation (ressources, charges, âge, etc.), une aide financière (partielle ou totale) à titre exceptionnel peut être accordée par le fonds social de la CPAM pour l'achat de matériel médical.

Les conclusions de l'HAS² s'appuyant sur plusieurs études, ont indiqué que l'appareil d'auto mesure était fiable. Cette fiabilité a été déterminée à la fois par la précision (exprimée par le coefficient de variation) et la concordance technique et clinique dont les résultats de la majorité des appareils d'auto mesure étaient satisfaisants (les études portant sur des dispositifs d'une génération antérieure à celles actuellement commercialisés). Il a été constaté que plus de 80% des moyennes des différences étaient inférieures à 0,2 unités avec une concordance clinique (pourcentage d'accord de 2 mesures d'INR par rapport à l'intervalle thérapeutique) supérieure à 80% sur 10 études pour le CoaguChek® XS.²

En se basant sur plusieurs études étrangères^{30, 31, 32, 33}, les conclusions des l'HAS étaient également² que, dans les conditions de réalisation des études cliniques avec éducation du patient au matériel d'auto mesure, à son traitement (dans des structures adaptées à cette formation), l'utilisation d'un appareil d'auto mesure améliore l'efficacité de la surveillance de l'anticoagulation orale. Cette efficacité se traduisait par une amélioration significative de la période passée en zone thérapeutique, par une diminution significative du risque d'effet indésirable des anticoagulants et une régression significative du nombre de décès. Une méta-analyse parue dans Lancet en 2006³⁴ incluant 2970 patients a permis de constater qu'une surveillance hebdomadaire par auto mesure permettait une réduction de 55% des événements thrombotiques et de 33% des événements hémorragiques.^{30, 31, 33, 34, 35} L'amélioration de ces résultats s'explique par une meilleure éducation des patients mais aussi par une plus grande fréquence de mesure d'INR augmentant le temps passé en zone thérapeutique. Une étude a

retrouvé que lorsque l'INR était réalisé une fois par semaine, 80% des résultats étaient dans la zone thérapeutique contre 50% lorsqu'ils ne le sont qu'une fois par mois au laboratoire.³⁶

Une méta-analyse de 2007, incluant 22 études, dont 14 se rapportent au CoaguChek® XS, indique un coefficient de corrélation allant de 0,91 à 0,95 entre les INR du laboratoire et de l'auto mesure, avec une concordance proche de 95%.⁷ Toutefois, les INR capillaires avaient tendance à être plus bas que les mesures issues du laboratoire d'analyse. Ceci pourrait s'expliquer entre autre par la dégradation avec le temps des facteurs de coagulation qui majorerait l'INR du laboratoire.

L'HAS² finit par conclure qu'en France, concernant l'utilisation d'un appareil d'auto mesure de l'INR, les priorités sont de privilégier l'éducation thérapeutique (patients et professionnels). L'HAS ne recommande pas pour l'instant la prise en charge de ces dispositifs par l'assurance maladie. Il faudrait au préalable étudier de manière plus approfondie l'impact médico-économique et valoriser l'aspect éducatif afin que cette auto surveillance soit réellement efficace.

2.4.4_ Education

L'éducation thérapeutique du patient est primordiale lors de la mise en route d'un traitement par AVK. Il faut lui expliquer le but du traitement, ses risques, les principes de l'INR et son adaptation posologique, les adaptations de mode de vie (sport etc.), de son alimentation (surtout vis à vis des légumes sus cités), des principales interactions médicamenteuses (éviter l'automédication), ainsi que de la conduite à tenir en cas d'urgence ou d'accident.

L'étude de Pernod et al.³⁶, se basant sur un programme d'éducation grenoblois (Educ'AVK), a démontré que les patients éduqués présentaient 4 fois moins d'évènements indésirables que ceux qui ne l'étaient pas. De même une étude se basant sur 5 centres européens de surveillance des anticoagulants montre une amélioration significative du temps passé dans la cible thérapeutique définie (63,3% contre 53,2%).³⁷

En France cette éducation est faite par le professionnel de santé qui pose l'indication des AVK et/ou qui fera son suivi. Il est recommandé de fournir un carnet d'information et de surveillance sur lequel serait inscrits les INR avec les modifications thérapeutiques éventuelles (datées).³ En France l'éducation thérapeutique fait désormais partie intégrante de la prise en charge du patient depuis la mise en vigueur de la loi « hôpital, patients, santé et

territoires » en 2009. Celle-ci s'inscrit dans le parcours de soins et a pour objectif de « rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ». Les programmes d'éducation thérapeutique doivent être conformes à un cahier des charges national et évalués par la HAS.³⁸

Dans les pays où l'auto surveillance est mise en place, l'utilisation des dispositifs est couplée à un dispositif 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 appareils, évaluation à la capacité d'autogestion et de suivi de leur traitement, etc.).

Cette prise en charge globale se fait au sein de structures préexistantes généralement en cliniques d'anticoagulants (CAC) ou en centre de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA) (initialement aux Pays-Bas en 1949, puis en Amérique du Nord, Royaume-Unis, Espagne, Italie, Allemagne, etc.). Elles sont très peu développées en France. La première structure a été créée à Toulouse en 1998, depuis une dizaine de cliniques ont vu le jour.^{2,39} A Toulouse, le temps passé dans la cible d'INR est passé de 54% avant la CAC à 72% avec la CAC.⁴⁰

Le rôle de ces cliniques consiste en la gestion des traitements avec adaptation de la posologie et éducation des patients. L'adaptation posologique se fait à l'aide d'un logiciel informatique qui propose une nouvelle posologie et la date du prochain INR en intégrant pour chaque mesure d'INR les caractéristiques du patient (comorbidité, pathologie aiguë intercurrente, modification des traitements, etc.).

La CAC ne se substitue pas au médecin traitant qui reste responsable de son patient. L'éducation des patients comporte une séance d'éducation en groupe qui aborde les connaissances à avoir sur les anticoagulants. Un support écrit est remis puis une évaluation est faite en fin de séance et 3 mois plus tard.⁴¹

L'ANSM a contribué à l'étude « COMPARE » dont l'objectif était de comparer les résultats obtenus chez 1005 patients traités par AVK en fonction du mode de surveillance : en CAC ou réseau conventionnel (Médecin Généraliste). Contrairement à ce qui a pu être observé dans les autres pays, il ne semble pas que le risque d'évènements thrombotiques et hémorragiques majeurs soit réduit lorsque les patients sont directement pris en charge dans un réseau de soins spécialisé.⁴²

La réussite de ce type de structure ne peut pas s'envisager sans l'éducation thérapeutique des patients. Les conclusions d'ailleurs de l'HAS concernant l'utilisation d'appareils d'auto mesure pour les AVK et la création de CAC sont de privilégier l'éducation thérapeutique.²

2.4.5_ Données socio / économiques

Les études d'évaluation économique n'ont pas permis de démontrer un avantage que ce soit en auto mesure ou en auto contrôle comparativement aux prises de sang habituelles.² Le coût de l'appareil d'auto mesure ou d'une prise de sang au laboratoire n'est pas le seul critère à évaluer, il faut aussi prendre en compte les coûts liés à des hospitalisations plus fréquentes, à la formation d'un personnel à l'appareil d'auto mesure, etc. La législation française impose au biologiste d'être responsable de tout appareil donnant un résultat biologique, c'est peut être une raison pour ne pas diffuser cet appareil. Cependant dans les structures hospitalières par la facilité d'acquisition d'analyse biologique, cet appareil ne semble pas indispensable.⁴³ De plus, de nombreuses études ont mis en évidence un manque de connaissance des patients français concernant leur traitement. Leur éducation est la priorité avant d'envisager un remboursement de l'appareil d'auto mesure.

Le prix du CoaguChek® XS est de 790 euros TTC. Le prix de la boîte de 24 bandelettes CoaguChek® XS PT est de 114 euros TTC soit 4,75 euros par mesure. Les prélèvements par auto mesure sont plus fréquents qu'en laboratoire (expliquant entre autre le meilleur équilibre thérapeutique) provoquant un surcoût.

Le prix d'une prise de sang veineux est côté AMI 1,5 pour les IDE (avec AMI chiffré à 3,15 euros) soit 4,725 euros. En cas de prise de sang à domicile beaucoup d'autres cotations modifient le prix. Il faut rajouter l'indemnité de déplacement (2,5 euros), l'indemnité d'acte unique (1,35 euros), l'indemnité kilométriques (0,35 euro par kilomètre en plaine contre 0,5 en montagne). De la même manière, le prix varie selon l'heure de passage (9,15 euros si le prélèvement est effectué avant 8 heures du matin), selon le jour (dimanche et jours fériés 8 euros). De la même manière il faut ajouter une majoration de 8,82 euros pour les enfants de moins de 5 ans.

L'analyse au laboratoire du dosage de l'INR seul est côté B20 (B étant chiffré 0,27 euros) soit 5,4 euros correspondant l'analyse de l'automate côté B5 auquel s'ajoute le forfait patient B15 et le forfait sanguin B5.

Laboratoire	Auto mesure
Prise de sang à domicile : <ul style="list-style-type: none"> - Avant 8h : 17,725 euros. - Après 8h : 8,575 euros. Analyse au laboratoire : B20 : 5,4 euros.	Prix unitaire bandelette 4,75 euros.
Fréquence recommandée 1/mois.	Fréquence recommandée 1/semaine.
Coût mensuel de la surveillance : <ul style="list-style-type: none"> - > 8h du matin 13,975 euros, - < 8h du matin 23,125 euros 	Coût mensuel de la surveillance : 19 euros.
Le prix de cette surveillance peut être modifié selon : <ul style="list-style-type: none"> - Si la prise de sang doit être réalisée le dimanche ou un jour férié. - Le nombre de kilomètres à parcourir et que l'on soit en plaine ou en montagne. - L'âge du patient. 	Le prix mensuel de cette surveillance n'inclue pas le prix initial de l'achat de l'appareil d'auto mesure (790 euros) ni des lancettes d'auto pique.

Tableau 6 _ Comparaison du coût mensuel d'une surveillance d'INR.

La baisse du nombre d'hospitalisations et de soins consécutifs à une régression du nombre d'effets indésirables lié aux AVK est difficilement chiffrable.

Le prix lié à la création de centre d'anticoagulant et à la formation du personnel ainsi qu'à leur rémunération est également difficile à déterminer.

Le rapport de l'HAS à ce sujet (se basant sur 14 études étrangères) concluait que les études disponibles ne permettaient pas de démontrer un intérêt économique au développement de l'auto mesure par rapport à la mesure de l'INR en laboratoire d'analyse.²

3_ Patients, Matériel et méthodologie

• 3.1 Patients

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient des patients traités par AVK pour lesquels une prise de sang était réalisée à domicile par un(e) IDE (Infirmier(e) Diplômé d'Etat) dans le cadre de la surveillance du TP/INR afin d'équilibrer la posologie des médicaments indépendamment de la valeur cible de l'INR.

Les critères d'exclusion étaient par conséquent tous les patients dont la prise de sang était réalisée directement au laboratoire ou dans un centre de prélèvement. Les patients ayant refusé le prélèvement capillaire étaient également exclus de l'étude.

Au total 70 échantillons ont été prélevés, correspondant à un INR de laboratoire et un INR capillaire associé (soit 140 mesures d'INR). Les patients inclus dans cette étude se situaient en zone rurale dans le Gard.

10 échantillons 'témoin', comparant les INR du laboratoire à ceux de l'auto mesure ont été prélevés directement au laboratoire. Ceci a été réalisé afin de s'assurer que les résultats étaient bien comparables entre les deux mesures et que les variations observées ne pouvaient être dues au délai. Les tubes prélevés, après centrifugation, ont donc été analysés dans la foulée.

• 3.2 Procédure

Les analyses se sont déroulées du 24 Juin 2013 au 07 Mars 2014. Les prélèvements ont été étalés tout au long d'une année afin de 'lisser' l'influence du climat (température, humidité, etc.).

Pour ce faire, lors d'un prélèvement de sang veineux au domicile du patient pour surveillance du TP/INR, l'IDE a fait en même temps une auto mesure par Coaguchek® XS (après consentement oral éclairé des patients). L'heure des prélèvements a été notée pour comparer les résultats de l'INR de l'auto mesure à ceux du laboratoire en fonction du délai temps (heure de prélèvement-heure d'analyse du laboratoire).

Les appareils de mesure de l'INR capillaire ont été prêtés par la société Roche Diagnostic, ainsi que 5 boîtes de bandelettes comprenant chacune 24 bandelettes.

Deux cabinets d'IDE en zone rurale sur la commune de Sauve (code postal 30610) ont été mis à contribution pour cette étude. Chacun disposant d'un Coaguchek® XS avec les bandelettes associées pour effectuer les prélèvements au domicile des patients. Les conditions de prélèvements des tubes lors des prises de sang pour le TP/INR devaient être identiques à l'accoutumée, ainsi que le délai de remise de ces derniers au laboratoire. La seule différence était de réaliser en plus une auto mesure par CoaguChek® XS en spécifiant l'heure de cette dernière (identique à celle de la prise de sang).

Des grilles de recueil de données ont été distribuées aux cabinets d'IDE qui devaient lors du prélèvement noter le nom, prénom du patient, la date et l'heure du prélèvement ainsi que les résultats de l'auto mesure.

Cette étude a été réalisée par le même laboratoire d'analyse référent pour les deux cabinets d'IDE qui se situait à Ganges (code postal 34190).

Les autres informations nécessaires à l'étude ont été recueillies directement au laboratoire à postériori. Ainsi les INR avec l'heure d'analyse du laboratoire mais aussi l'âge des patients, leurs taux d'hématocrite (le dernier en date), la cible thérapeutique et l'indication du traitement ont pu être récupérés.

Un échantillon de 10 mesures a été réalisé lors de prises de sang pour la surveillance du TP/INR directement au laboratoire afin d'annuler la potentielle influence du délai sur les INR du laboratoire.

L'ajustement posologique des AVK de tous les patients, s'il y avait lieu, a été réalisé par le médecin traitant référent de chaque patient, selon le protocole usuel, en se basant sur les mesures du laboratoire uniquement. En aucun cas les INR de l'auto mesure n'ont été utilisés pour modifier la posologie d'un traitement par AVK.

- **3.3 Matériel**

3.3.1_ INR laboratoire

* **Les tubes de prélèvement** : Pour cette étude, les tubes utilisés sont des tubes citratés à 3,8% (0,129M) fournis par le laboratoire aux IDE pour les prélèvements à domicile.

Ils devront être rempli au minimum à 80% (sinon non analysé au laboratoire).

Les tubes seront conservés à température ambiante. Une mallette isotherme est d'ailleurs fournie par le laboratoire pour entreposer les tubes à la verticale.

Il s'agissait de tubes BD Vacutainer® citrate de sodium 9NC avec bouchon sécurité BD Hemogard™ de 5ml rempli avec 0,5 ml de solution à 0,129 M, conforme aux directives européennes 98/79/CE depuis le 07 septembre 2000 (cf. tableau annexe).

* **La centrifugation** ne sera réalisée qu'au laboratoire à 1700 g durant 15 à 20 minutes.

* **L'Automate du laboratoire** : La machine d'analyse (automate) du laboratoire est une ACL ELITE® (de Instrument Laboratory), le matériel d'étalonnage utilisé est le CRM 149S.

La thromboplastine utilisée par le laboratoire a un ISI à 1,13.

La répétabilité de la machine était de 0,068 (sur 25 mesures) avec un coefficient de variation de 0,6% (conforme aux normes avec un coefficient de variation constructeur à 1,1%) pour un TQ moyen de 11,872 secondes (de moyenne).

Ce coefficient de variabilité est identique pour un TQ de 20,247 secondes mais passe à 1,6% (écart type de 0,771) pour un TQ à 49,293.

Les tests de répétabilité, de fidélité intermédiaire, de justesse et d'exactitude de l'automate sont conformes aux normes actuelles (cf. tableau annexe)

3.3.2_ INR Auto mesure (par CoaguChek® XS)

A_ Modalité d'utilisation du Coaguchek® XS

C'est un appareil d'auto mesure qui permet l'autocontrôle des valeurs de coagulation (TP, TQ ou INR) sur une goutte de sang capillaire. La bandelette (CoaguChek XS® PT) doit être introduite dans l'appareil d'auto mesure après avoir vérifié que le code (numéro de lot) de la

puce d'étalonnage introduite dans le CoaguChek® XS (fourni avec les bandelettes) correspondant.

Après avoir attendu le préchauffage de la bandelette (indiqué par un sablier), il y a un délai de 120 secondes pour appliquer la goutte de sang. Le délai après piqûre pour apposer cette gouttelette ne doit pas excéder 15 secondes pour ne pas modifier les résultats. Le doigt doit au préalable être sec afin de ne pas diluer la goutte de sang. Toutes les mesures sont enregistrées dans l'appareil à la date du prélèvement. La goutte de sang doit être au minimum de 8 microlitre et ne doit être prélevée qu'en une seule fois.

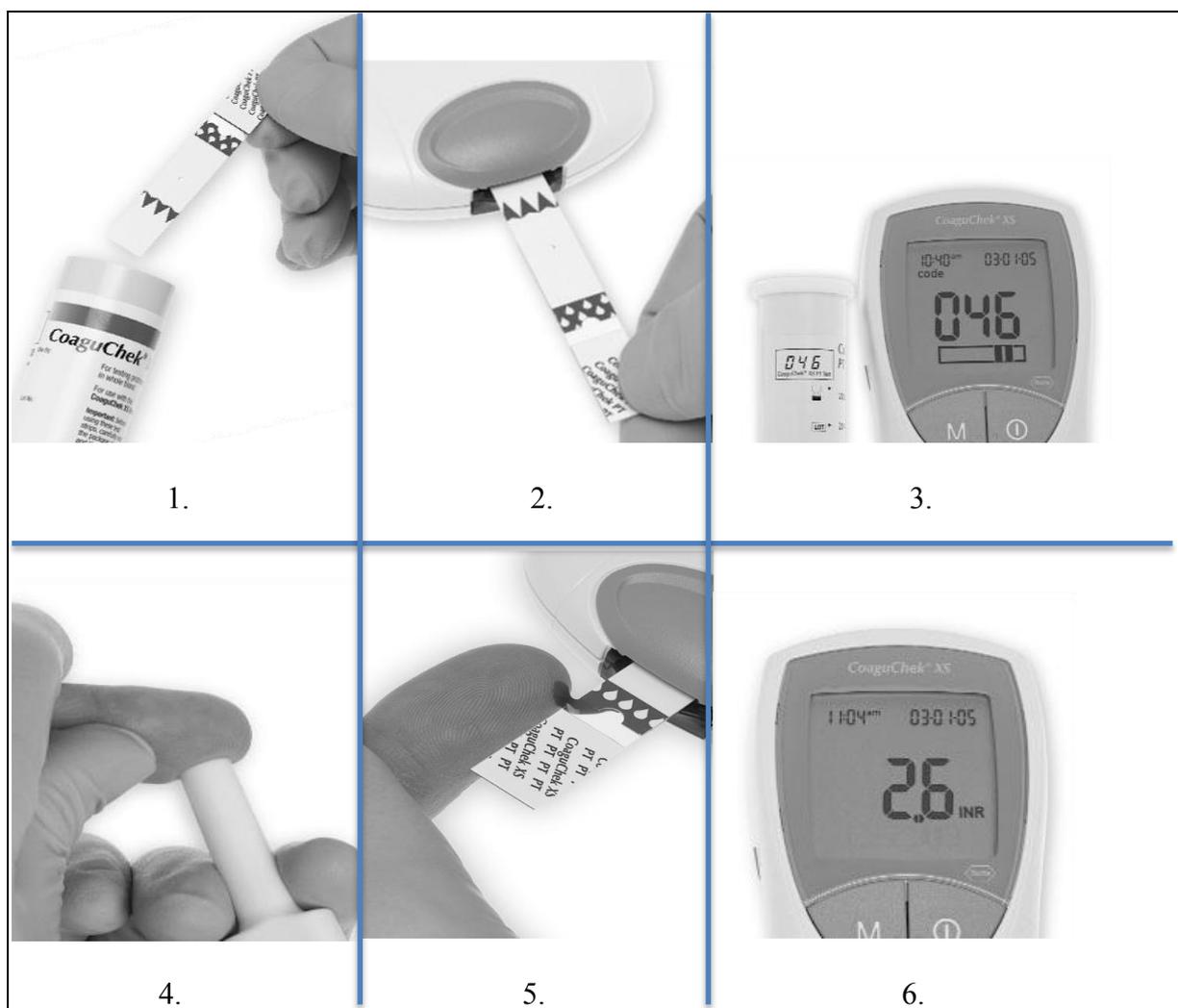


Figure 6 _ Mode d'utilisation illustré du Coaguchek® XS.

Un système d'autocontrôle de la qualité des résultats est intégré à l'appareil permettant d'éliminer certaines erreurs liées à l'environnement. Ainsi, un message « Error QC » s'inscrit

en cas d'exposition trop importante à l'humidité (10 à 85%), lors de températures inadéquates (-25 à + 70°C) ou d'exposition trop intense à la lumière. De même si la quantité de sang capillaire appliqué sur la bandelette n'est pas suffisante, l'analyse ne pourra pas être réalisée.

Un DVD expliquant la façon de procéder a été fourni à chacun des deux groupes d'IDE ayant réalisé les prélèvements. Avant de débiter les mesures capillaires, une formation à la manipulation de l'appareil d'auto mesure a été également dispensée à chacun des groupes d'IDE et une démonstration réalisée (en respectant les préconisations du fabricant) afin d'obtenir des résultats d'auto mesure fiables.

Cet appareil mesure le TP/INR par une thromboplastine humaine recombinante dont l'ISI est coté à 1.0. La mesure du TP/INR est réalisée par une méthode ampérométrique (électrochimique) calculant le nombre d'électrons produits par l'oxydation lors de la conversion de la prothrombine en thrombine puis en substrats de dégradation (en environ 1 minute). En effet, les bandelettes contiennent un réactif lyophilisé (thromboplastine et substrat peptique). Lorsque l'échantillon est mis en présence de la bandelette, la thromboplastine active la coagulation qui conduit à la formation de thrombine clivant le substrat peptique provoquant un signal électrochimique. L'intervalle de temps provoquant ce signal permet le calcul du TQ, du TP et de l'INR. La présence de champs électromagnétiques puissants serait susceptible d'entraver le bon fonctionnement de la machine.

B_ Fiche technique CoaguChek® XS

Ce produit répond aux exigences de la Directive Européenne 98/79/CE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Il est également conforme aux exigences de sécurité du Canada et des Etats-Unis (selon les normes UL 61010A-1 :02 et CAN/CSA-22.2 No. 61010-1-04).

L'ISI de la thromboplastine utilisée dans les bandelettes nommées CoaguChek® XS PT est à 1,0. Une fonction de contrôle qualité est intégrée dans chaque bandelette, il n'est pas nécessaire de réaliser de contrôle de qualité de fonctionnement à l'aide de solutions de contrôle comme c'est le cas avec d'autres matériels d'auto mesure.

La répétabilité (ou reproductibilité) est difficile à évaluer étant donné qu'à la différence des analyses en laboratoire, une nouvelle goutte de sang est nécessaire pour chaque mesure pouvant influencer le résultat.

Un test de reproductibilité figure dans la notice des bandelettes indiquant un coefficient de variation de 2,8% pour un échantillon dont l'INR est de 1,8. Le fabricant Roche Diagnostic n'a pas su m'apporter plus de précision.

Une étude de 2012 utilisant le CoaguChek® XS Plus indique que le coefficient de variation fourni par le fabricant était de 1,3% à 1,6%.²⁶

- **3.4 Méthodologie**

Il s'agit d'une étude analytique transversale.

Afin de minimiser certaines variables pouvant modifier le l'INR d'une des deux techniques de prélèvement, comme la variable liée au climat (taux d'humidité, température, etc.), les échantillons ont été prélevés tout au long d'une année du 24 Juin 2013 au 07 Mars 2014.

Le logiciel pour les analyses statistiques utilisé était SAS 9.3 (Statistical Analysis System), correspondant à la dernière version de ce logiciel, commercialisé en France depuis juillet 2011 (SAS Institute Inc. Cary, en Caroline du Nord).

Un échantillon de 10 mesures, appelé échantillon 'témoin', a été réalisé directement au laboratoire pour comparer les deux techniques de mesure de l'INR sans l'influence du délai.

Pour la population témoin et totale, un test de Student apparié (*t-test*) a été réalisé permettant d'évaluer une équivalence ou non entre les deux mesures par rapport à chaque individu (échantillon apparié). Il permet de faire la comparaison des moyennes des deux mesures appariées (INR capillaire et INR laboratoire).

De la même manière pour la population témoin et totale le coefficient de corrélation de Pearson (*r*) nous a servi à évaluer l'intensité du lien qui peut exister entre les deux méthodes de mesure de l'INR. Puis un test de Bland Altman permettra d'évaluer la concordance entre les deux instruments de mesures comparant les moyennes des mesures à leurs différences.

Afin d'évaluer l'influence du délai et du taux d'INR du laboratoire sur les écarts d'INR entre les deux techniques de mesure, des analyses de régressions linéaires ont été réalisées. Dans un premier temps, ces analyses montrent qu'il n'y aurait pas d'influence significative entre le délai et les écarts d'INR des deux techniques de mesure (Béta = 0,00 et $p = 0,69$). (Annexe – 6, Tableau 8). Dans un deuxième temps, ces résultats nous permettent de constater

une influence du taux de l'INR du laboratoire sur les écarts entre les deux mesures (Béta = 0,12, $p < 0,0001$). Ce qui pourrait traduire que l'écart entre les INR des deux techniques de mesure aurait tendance à s'accroître à mesure que la valeur de l'INR du laboratoire s'accroît. (cf. Tableau 11, Annexe - 8).

Ces données ont conduit à séparer la population totale en deux sous groupes :

_ Délai supérieur ou inférieur à 4 heures correspondant à la tolérance accordée par le GEHT pour l'acheminement des tubes au laboratoire.

_ INR laboratoire supérieur ou inférieur à 3. Cette valeur correspond à la valeur entre deux cibles d'INR : 2-3 et 3-4,5 afin d'observer si la méthode peut être appliquée quelle que soit la cible d'INR, l'INR laboratoire étant pris comme valeur de référence.

Les mêmes tests statistiques de comparaison ont été appliqués à chacun des sous groupes 'délai' et INR laboratoire que ceux utilisés pour l'échantillon témoin et total.

N'ayant pas de données suffisantes dans la littérature sur les différences attendues dans la comparaison des mesures de l'INR en fonction du délai, un test de puissance n'a pas pu être réalisé.

Néanmoins, concernant notre objectif principal, nos échantillons sont supérieurs à 30 avec $N = 37$ pour le groupe délai > 4 heures et $N = 33$ pour le groupe < 4 heures. Ce nombre permet d'avoir une puissance suffisante pour les analyses statistiques conduites dans notre étude.⁴⁴

De plus, la distribution de nos variables est normale et nous avons une équivalence entre les variances (cf. annexe - 3) des mesures du laboratoire et de l'auto mesure ce qui nous a permis de réaliser les tests avec un faible échantillon.

Nous avons aussi étudié nos résultats avec des *t-test* qui permettent des analyses avec faible échantillon ($N < 30$) lorsque les variables sont normales et qu'il existe une équivalence entre les variances.

Les écarts entre les INR du laboratoire et ceux de l'auto mesure ont été étudiés en valeur absolue. La différence quand à elle a été évaluée en prenant comme référence l'INR du laboratoire, pouvant donner des valeurs négatives.

4_ Résultats

Sur les 120 bandelettes fournies par le laboratoire Roche Diagnostic (5 boîtes de 24), soixante-dix ont permis de réaliser une mesure de l'INR au domicile des patients. Dix ont été utilisées pour les analyses 'témoin' directement au laboratoire. Six ont servi à la démonstration dans les deux cabinets d'IDE. Quatorze ont été perdues au cours de l'étude. Vingt ont eu un message 'Error QC' lié soit à une mauvaise manipulation (sang appliqué sur la bandelette avant introduction dans l'appareil, goutte de sang insuffisante, etc.), soit à une exposition solaire trop importante (appareil laissé sur le tableau de bord de la voiture).

- **4.1 Comparaison des deux techniques de mesure de l'INR sans délai : échantillon 'témoin'.**

Afin de s'assurer que les deux techniques de mesure de l'INR sont fiables, nous avons dans un premier temps comparé les INR sans délai au laboratoire. Pour ce faire, lors de prélèvements sanguin pour la mesure de l'INR au laboratoire, un prélèvement capillaire a été réalisé. Les tubes de prélèvements ont alors été centrifugés et analysés directement au laboratoire.

4.1.1 _ Analyse descriptive de la population 'témoin'

Un total de 10 échantillons ont été prélevés, correspondant à un INR capillaire et un INR laboratoire. (Annexe – 4).

Analyse descriptive	échantillon témoin N=10 (%)
Nombre de patients	10
Age moyen (max.-min.)	59,4 ans (44-83 ans)
Nombre d'hommes	7 (70%)
Nombre de femmes	3 (30%)
Hématocrite moyen	44,51% (SD 4,2%)
Nombre d'écart > 0,2	5 (50%)
Nbr. écart > ou égal à 0,5	0
Moyenne INR laboratoire (min-max)	2,371 (SD 1,1) (1,08 - 4,43)
Moyenne INR auto mesure (min-max)	2,28 (SD 1,1) (1 - 4,1)
Moyenne des écarts	0,175 (SD 0,19)

Moyenne des différences	-0,09 (SD 0,191)
Moyenne délai (max.-min.)	33 minutes (30-43 min.)
Nbr. patients cible 2-3	10 (100%)
Nbr. patients cible 3-4,5	0
différence thérapeutique	0
Indications : AC/FA	4 (40%)
MTEV	6 (60%)
Valve	0
INR auto > laboratoire	4 (40%)

Tableau 7 _ Analyse descriptive du groupe ‘témoin’.

4.1.2 _ Comparaison statistique des deux techniques de mesure

* Le **test de t apparié** sur le groupe échantillon ‘témoin’ (N=10) a donné une moyenne des différences à -0,09 (intervalle de confiance à 95% : -0,228 ; 0,046) avec $t = -1,51$ et $p = 0,1665$. Le p étant $> 0,05$, il n’y aurait donc pas de différence significative entre les deux techniques de mesure.

* Le coefficient de **corrélation Pearson** $r = 0,985$ avec $p < 0,0001$.

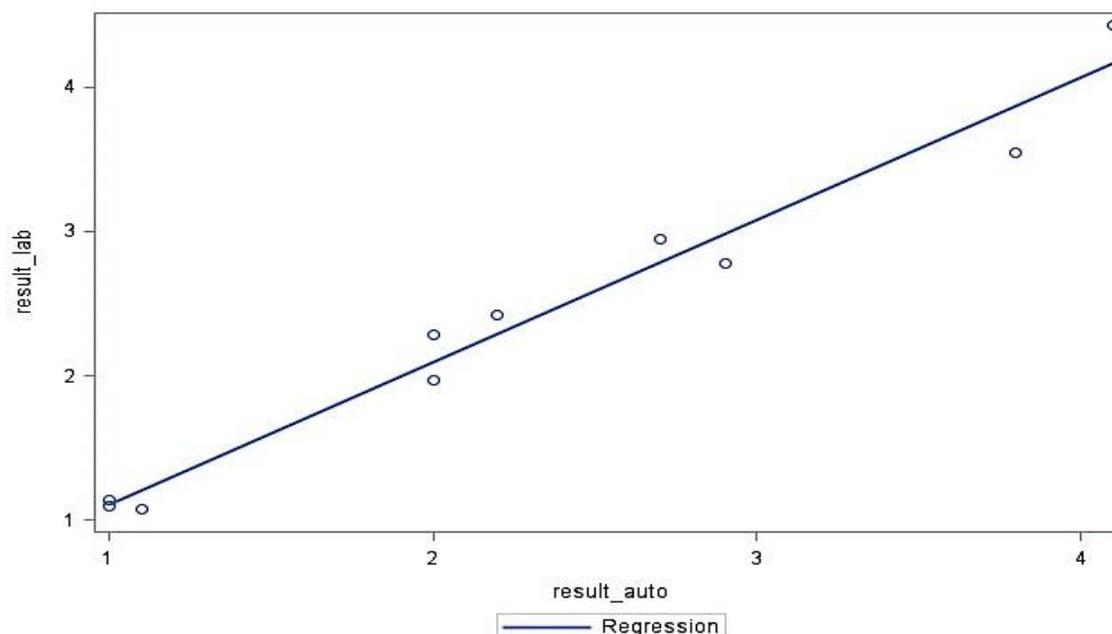


Figure 7 _ Corrélation de Pearson échantillon ‘témoin’.

Ce test permet d’étudier l’intensité du lien qu’il existe entre les deux techniques de mesure de l’INR. Ce test retrouve une très forte corrélation entre les deux techniques de mesure avec $r =$

0,985. Toutefois, ce test à lui seul ne permet pas une comparaison suffisante de deux techniques de mesure. En effet, une corrélation peut être très forte entre deux techniques de mesure sans qu'elles ne soient concordantes.

* Le **test de Bland Altman** permettant d'évaluer la concordance de deux techniques de mesure. Il retrouve un 'biais' à -0,09, ce qui signifie que les résultats de l'auto mesure ont tendance à sous estimer l'INR par rapport à ceux du laboratoire (les INR du laboratoire étant pris comme référence).

Les limites de concordance à 95 % (bornes inférieures et supérieures) sont à -0,464 ; 0,284. Ces marges sont réparties autour du 'biais' selon l'écart type des différences d'INR (SD) qui est à 0,191.

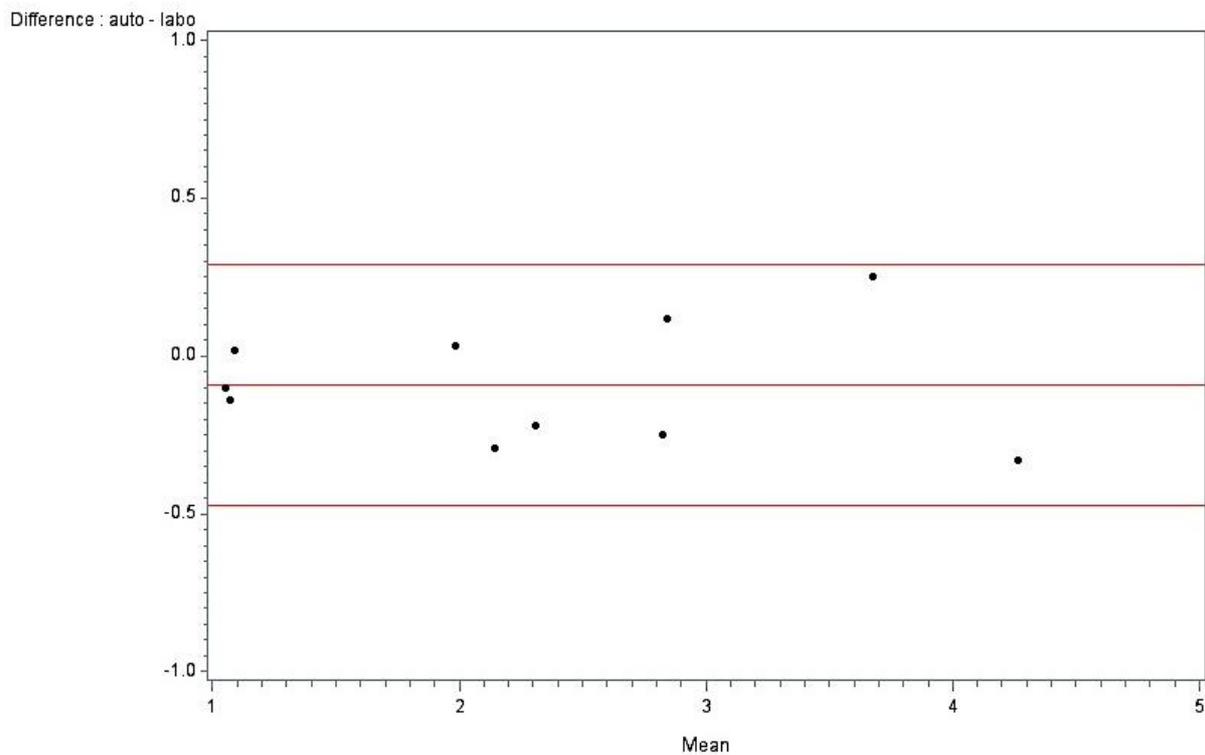


Figure 8 _ Test de Bland Altman groupe 'témoin'.

Toutes les mesures sont entre les marges supérieures et inférieures correspondant à 1,96 SD +/- le 'biais', ce qui signifie que les deux technique de mesure sont concordantes.

4.1.3 _ Résultats échantillon 'témoin'

Les données descriptives et statistiques de comparaison des deux techniques de mesure permettent de constater une fiabilité du Coaguchek® XS dans la mesure de l'INR, pour des INR laboratoire compris entre 1,08 et 4,43, lorsqu'il n'y a pas de délai d'analyse des INR au laboratoire.

En effet, la moyenne des INR était au laboratoire de 2,28 (SD 1,1) et de 2,371 (SD 1,1) par auto mesure. La moyenne des écarts n'est que de 0,175 (SD 0,19) avec une moyenne des différences de -0,09 (SD 0,191).

Le test de student apparié n'a pas retrouvé de différence significative dans la comparaison des deux techniques de mesure. Une corrélation très forte a été exprimée par le test de Pearson et une très forte concordance par le test de Bland Altman avec des limites de concordance étroites (-0,464 ;0,284).

Toutefois cet échantillon est faible (N=10).

- **4.2 Comparaison des deux techniques de mesure de l'INR sur la population totale**

Etant donné que l'auto mesure paraît fiable dans la mesure de l'INR, nous avons réalisé de la même manière une comparaison des INR, en zone rurale, dans les conditions de prélèvements et d'analyses habituelles. Ainsi, nous envisageons d'étudier l'influence du délai (entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire) sur la mesure de l'INR au laboratoire.

4.2.1_ Description de la population totale

Soixante-dix échantillons correspondant à un INR veineux et son INR capillaire ont été prélevés. Le délai entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire de chaque prélèvement veineux a été récupéré à postériori. (Annexe – 5).

Analyse descriptive	Population totale N=70 (%)
Nombre de patients	70
Age moyen (écart type), (min.-max.)	74,14 ans (SD 11,3) (48 – 93 ans)
Nombre d'hommes	43 (61,4%)
Nombre de femmes	27 (38,5%)
Hématocrite moyen (min. – max.)	42,68% (SD 4,5%) (34,5 – 50,3%)
Nombre d'écart > 0,2	26 (37%)
Nbr. écart > ou égal à 0,5	4 (5,7%)
Moyenne INR laboratoire (min.-max.)	2,44 (SD 0,76) (1,03-4,37)

Médiane INR laboratoire (IQR)	2,395 (1,78-2,91)
Moyenne INR auto mesure (min-max)	2,38 (SD 0,88) (0,9-5,5)
Médiane INR auto mesure (IQR)	2,25 (1,6-2,9)
Moyenne des écarts	0,21 (SD 0,19)
Moyenne des différences	-0,061 (SD 0,279)
Moyenne délai (min. – max.)	257,67 minutes (105 – 512 minutes)
Nombre patients avec une cible 2-3	66 (94,3%)
Nombre de patients avec cible 3-4,5	4 (5,7%)
différence prise en charge thérapeutique	9 (12,8%)
Indications : AC/FA	36 (51,4%)
MTEV	32 (45,7%)
Valve	2 (2,8%)
INR auto mesure > laboratoire	21 (31%)

Tableau 8 _ Analyse descriptive de la population totale.

Sur ces analyses descriptives, nous constatons que seulement 4 comparaisons de mesures ont eu un écart d'INR supérieur ou égal à 0,5. Deux fois sur 4 l'auto mesure a donné des valeurs supérieures à celle du laboratoire. Ces 4 prélèvements avaient un délai d'acheminement inférieur à 4 heures.

L'écart d'INR le plus élevée entre auto mesure et laboratoire se révèle être pour la valeur d'INR le plus élevé de l'étude. Pour une durée d'acheminement et d'analyse de 195 minutes, l'INR de l'auto mesure était à 5,5 contre 4,2 au laboratoire soit un écart de 1,3. Cet échantillon correspondait à une femme de 71 ans qui était traitée par AVK pour une AC/FA découverte au décours d'un bilan d'AIT. Son dernier hématocrite était à 42,9%, sa cible d'INR était entre 2 et 3.

Sur les 21 INR de l'auto mesure supérieurs à ceux du laboratoire (31%), 8 ne l'étaient qu'au centième. Sachant que l'auto mesure ne donne que des valeurs au dixième. En arrondissant les résultats du laboratoire, 81% des INR de l'auto mesure avaient tendance à être inférieur ou égaux à ceux du laboratoire (57 mesures sur 70).

52% des INR du laboratoire étaient en dehors de leurs zones thérapeutiques cible.

L'hématocrite était compris entre 34,5% et 50,3%, aucune adaptation de concentration en citrate des tubes de prélèvement n'a été nécessaire. En effet cette adaptation s'avère nécessaire pour des valeurs supérieures à 55% ou inférieures à 25%. L'INR étant mesuré dans le plasma sanguin, un hématocrite au delà de 55% donnerait par conséquent un faible volume de plasma qui serait alors dilué excessivement par le citrate, faussant la valeur de

l'INR. Il se produirait le phénomène inverse lorsque l'hématocrite est trop bas (inférieur à 25%).

4.2.2 _ Comparaison statistique des deux techniques de mesure sur la population totale

* Le **test de *t* apparié** concernant population totale (N=70) a donné une moyenne des différences à -0,061 (intervalle de confiance à 95% : -0,128 ; 0,005) avec $t = -1,84$ et $p = 0,33$. Le test de *t apparié* n'a donc pas retrouvé de différence significative entre les deux techniques de mesure avec $p > 0,05$.

* Le **coefficient de corrélation Pearson** a été mesuré à $r = 0,953$, $p < 0,0001$ (p étant la significativité) entre les INR du laboratoire et ceux de l'auto mesure sur la population totale. Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux techniques de mesure, p étant $> 0,05$. De plus il existe une corrélation très forte entre les deux techniques de mesure de l'INR.

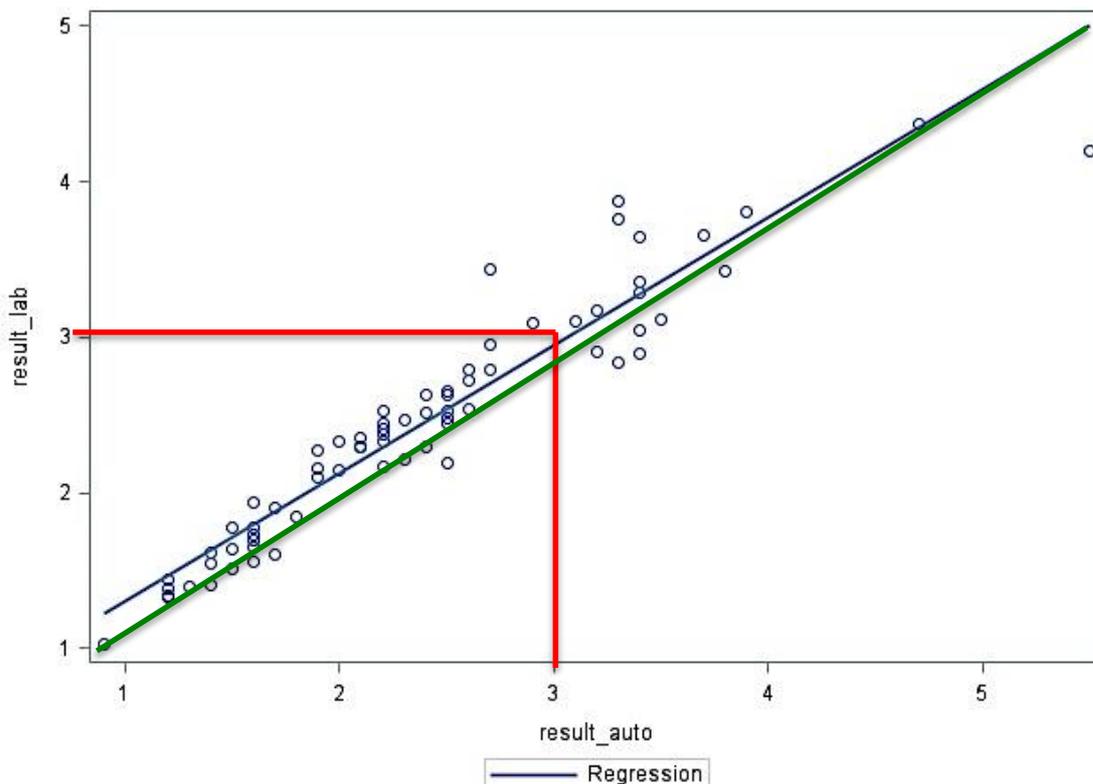


Figure 9 _ Corrélation de Pearson, population totale.

— Droite de corrélation 'idéale' — Séparation INR laboratoire > 3.

* Le **test de Bland Altman** évalue la concordance de deux techniques de mesures. Il étudie l'écart des INR en fonction de la moyenne des deux techniques de mesures (auto mesure et

laboratoire) selon les limites de concordance à 95 % (bornes inférieures et supérieures) qui sont définies par l'écart type des différences (SD) multiplié par 1,96 plus ou moins le biais. La ligne médiane correspond au 'biais' est la moyenne des différences permettant d'évaluer si le résultat est sur ou sous estimé par rapport à la méthode de référence (INR laboratoire). La moyenne des différences correspondant au biais du test de Bland Altman est à -0,061. Ce résultat indique que l'auto mesure aurait tendance à donner des résultats inférieurs à ceux du laboratoire avec un écart type des différences (SD) correspondant à 0,279. Les intervalles de confiance à 95% (marges supérieures et inférieures du test) sont donc compris entre -0,601 et 0,48 . Nous constatons qu'un seul point sur 70 est en dehors des marges, la concordance entre les deux techniques de mesure est très bonne, elle se vérifie dans 97% des cas.

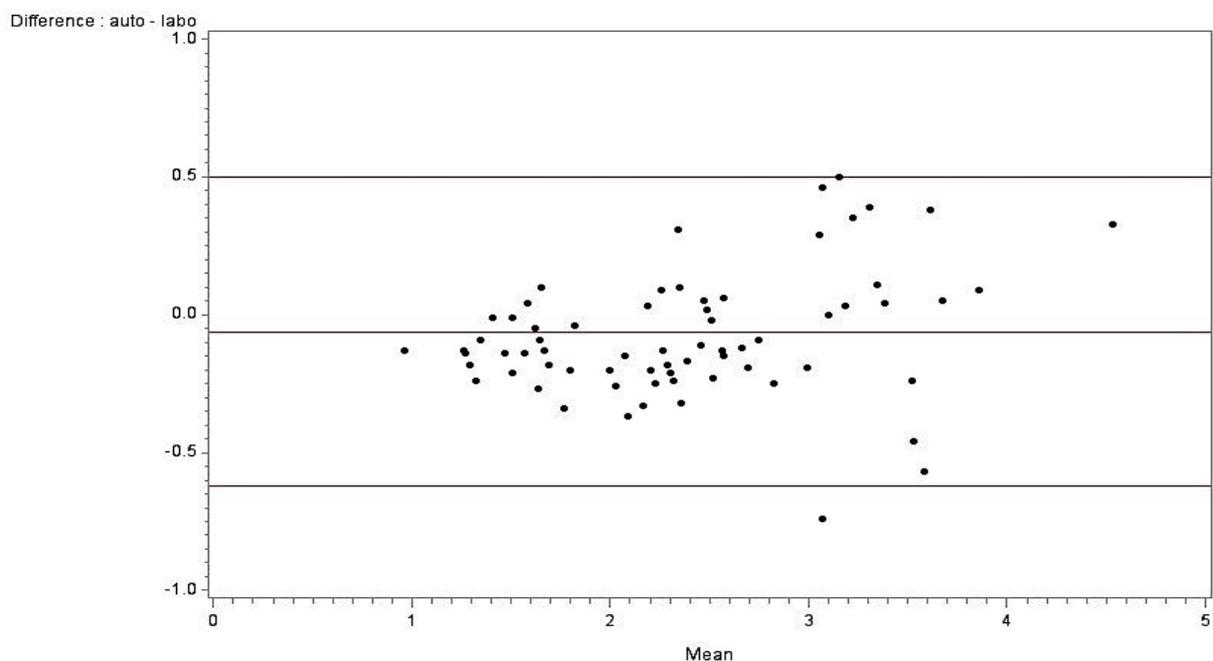


Figure 10 _ Test de Bland Altman pour la population totale.

4.2.3 _ Résultats échantillon total

Les données descriptives et statistiques de comparaison des deux techniques de mesure de l'INR n'ont pas mis en évidence de différence majeure entre les deux techniques, suggérant que le délai n'aurait pas d'influence sur le dosage de l'INR au laboratoire. Les moyennes des INR étaient de 2,44 (SD 0,76) au laboratoire et de 2,38 (SD 0,88) par auto mesure avec une moyenne des écarts de 0,21 (SD 0,279) et une moyenne des différences de -0,061 (SD 0,279).

D'ailleurs les analyses statistiques ont exprimé une équivalence dans la comparaison des deux techniques de mesure par le test de Student. La corrélation s'est avérée très forte avec $r = 0,953$ ($p < 0,0001$) et la concordance très bonne sur le test de Bland Altman.

Toutefois, les comparaisons de mesures se sont révélées être moins précises que celles obtenues sur l'échantillon témoin. En effet, la moyenne des écarts et des différences se sont révélées être plus importantes que celles de l'échantillon témoin. De la même manière, la corrélation était moins forte dans la population totale et les marges sur le test de Bland Altman plus importantes que celles de l'échantillon témoin.

Ces différences de mesures sont-elles la conséquence du délai entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire de l'INR ?

4.2.4 _ Evaluation de l'influence du délai sur la mesure de l'INR au laboratoire

A _ Régression linéaire

Une régression linéaire a été réalisée entre les écarts d'INR (laboratoire-auto mesure) et la variable 'délai' (entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire). Une régression linéaire permet d'évaluer l'influence d'une variable sur une comparaison de mesure.

La répartition entre les points ainsi obtenus doit dessiner une droite réalisant une pente le plus proche possible de 45° (cf. annexe - 6).

Tableau 9 _ Coefficient béta et valeur de p pour les associations entre l'écart d'INR (entre les deux techniques de mesure) basées sur une régression linéaire avec la variable 'délai'.

Variable	Béta	p^*
Délai	0,00	$p = 0,69$

p^* seuil de significativité $p < 0,05$ Béta : coefficient de la régression linéaire

La variable délai n'est pas associée significativement à une augmentation des écarts d'INR entre les deux techniques de mesure. Il n'y aurait donc pas d'influence significative du délai entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire sur la mesure de l'INR du laboratoire.

Pour s'en assurer, la population totale a tout de même été séparée en deux sous groupes selon un délai de 4 heures. Ce délai a été pris arbitrairement, correspondant à la tolérance de l'HAS et du GEHT entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire pour la mesure de l'INR.

B _ Description de la population des groupes 'délai'

Analyse descriptive	délai > 4 heures (%)	délai < 4 heures (%)
Nombre de patients	37	33
Age moyen (min. – max.)	76 ans (48 – 93 ans)	72 ans (48 – 93 ans)
Nombre d'hommes	30 (81%)	13 (39%)
Nombre de femmes	7 (19%)	20 (61%)
Hématocrite moyen	43,31% (34,5 – 50,3%)	41,99% (34,5 – 50,3%)
Nombre d'écart > 0,2	15 (40%)	11 (33%)
Nbr. écart > ou égal à 0,5	2 (5%)	2 (6%)
Moyenne INR laboratoire	2,44 (+/-0,72)	2,44 (+/-0,8)
Médiane INR laboratoire	2,41 (1,94-2,84)	2,38 (1,73-2,91)
Moyenne INR auto mesure	2,38 (+/-0,82)	2,381 (SD 0,95)
Médiane INR auto mesure	2,3 (1,8-2,9)	2,2 (1,6-2,7)
Moyenne des écarts	0,2 (+/-0,13)	0,21 (SD 0,248)
Moyenne des différences	-0,058 (SD 0,235)	-0,065 (SD 0,326)
Moyenne délai	319,5 minutes	188,4 minutes
Nbr. patients avec cible 2-3	35 (94,6%)	31 (94%)
Nbr. avec cible 3-4,5	2 (95,4%)	2 (6%)
différence thérapeutique	6 (12%)	3 (9%)
Indications : AC/FA	20 (54%)	16 (48%)
MTEV	17 (46%)	15 (45%)
Valve	0	2 (7%)
INR auto > laboratoire	12 (32%)	9 (27%)

Tableau 10 _ Analyse descriptive du groupe délai

C _ Comparaison statistique du groupe total avec le groupe délai

	Population totale (+/- écart type ou SD)	Délai > 4 heures (+/- écart type ou SD)	Délai < 4 heures (+/- écart type ou SD)
Moy. INR laboratoire	2,44 (+/- 0,76)	2,44 (+/- 0,72)	2,44 (+/- 0,8)
Moy. INR auto mesure	2,38 (+/- 0,88)	2,38 (+/- 0,82)	2,381 (+/- 0,95)
Moy. des écarts	0,21 (+/- 0,19)	0,2 (+/- 0,13)	0,21 (+/- 0,248)
Moy. des différences	-0,061 (SD 0,279) (CI95% -0,128 ; 0,005)	-0,058 (SD 0,235) (CI95% -0,137 ; 0,02)	-0,065 (SD 0,326) (CI95% -0,18;0,051)
Coefficient corrélation Pearson r	r = 0,953 (p < 0,0001)	r = 0,958 (p < 0,0001)	r = 0,947 (p < 0,0001)
Test Student apparié t	t = -1,84 p = 0,33	t = -1,51 p = 0,14	t = -1,14 p = 0,26
Bland	marges (à 95% -0,601 ;	marges (à 95% -0,52 ;	marges (à 95% -0,7

Altman	0,48)	0,42)	; 0,575)
--------	-------	-------	----------

Tableau 11 _ Analyse statistique groupe total et groupe Délai.

Nous constatons que les mesures de chaque sous groupe délai sont similaires à celles du groupe total. Le groupe délai étant réparti équitablement dans chaque sous groupe (N = 33 groupe délai < 4 heures et N = 37 groupe délai > 4 heures), ces constatations permettent d'étayer l'absence d'influence du délai sur les écarts de mesure d'INR obtenu par régression linéaire. Le délai d'analyse des tubes au laboratoire n'a donc pas d'influence sur la valeur de l'INR. Les figures des tests de corrélation et de concordance de chacun des sous groupes délai sont présentés en annexe 7.

- **4.3 Comparaison des deux techniques de mesures de l'INR selon la valeur de l'INR du laboratoire**

Il est possible de constater visuellement sur le graphique du test de Pearson dans la population totale (Figure - 9) qu'à mesure que la valeur des INR s'élève, les points se dispersent autour de la droite de corrélation. De plus, lors des constatations descriptives, les écarts de mesure d'INR les plus importants se sont révélés être pour les INR les plus élevés de l'étude.

Nous nous sommes donc demandé si, pour des valeurs d'INR élevées, les deux techniques de mesure de l'INR restaient comparables. La population totale a alors été répartie en deux sous groupes selon la valeur de l'INR du laboratoire (pris comme référence). La valeur d'INR laboratoire à 3 a été prise arbitrairement, correspondant à la limite entre deux cibles thérapeutiques (2 à 3 et 3 à 4,5).

4.3.1 _ Régression linéaire

Une régression linéaire entre les écarts d'INR (laboratoire-auto mesure) et la variable INR laboratoire a été réalisée. Cette régression linéaire permet d'évaluer l'influence de la variable INR laboratoire sur les écarts d'INR. (Annexe – 8).

Tableau 12 _ Coefficient béta et valeur de p pour l'association entre l'écart d'INR (entre les deux techniques de mesure) et l'INR laboratoire basées sur des régressions linéaires.

Variable	Béta	p^*
----------	------	-------

Taux d'INR laboratoire	0,12	$p < 0,0001$
------------------------	------	--------------

p^* seuil de significativité $p < 0,05$ Béta : coefficient de la régression linéaire

La valeur de l'INR du laboratoire était associée significativement à une augmentation des écarts entre les INR des deux techniques de mesure ($p < 0,05$). Ce qui signifierait que plus l'INR du laboratoire augmente, plus l'écart entre les deux mesures aurait tendance à augmenter proportionnellement. Cette constatation nous a poussés à analyser l'échantillon total en deux sous groupes, répartis en fonction de la valeur de l'INR du laboratoire (prise comme mesure de référence). La séparation en deux sous groupes s'est faite selon la valeur de 3 d'INR laboratoire. Cette valeur a été prise arbitrairement mais correspondant à la limite entre deux cibles d'INR (2 à 3 et 3 à 4,5) pour évaluer la fiabilité de l'auto mesure selon la cible d'INR.

4.3.2_ Description de la population des groupes INR laboratoire

Analyse descriptive	INR laboratoire > 3	INR laboratoire < 3
Nombre de patients	16	54
Age moyen (min.-max.)	69,68 ans (48 – 87 ans)	75,46 ans (48 – 93 ans)
Nombre d'hommes	9 (56%)	34 (63%)
Nombre de femmes	7 (44%)	20 (37%)
Hématocrite moyen (min.-max.)	42,95% (36,6 – 50,3%)	42,61% (34,5 – 50,3%)
Nombre d'écart > 0,2	8 (50%)	18 (33%)
Nbr. écart > ou égal à 0,5	3 (18,7%)	1 (1,8%)
Moyenne INR laboratoire	3,52 (SD 0,4)	2,12 (SD 0,49)
Médiane INR laboratoire (IQR)	3,43 (3,14-3,785)	2,24 (1,65-2,51)
Moyenne INR auto mesure	3,57 (SD 0,6)	2,02 (SD 0,56)
Médiane INR auto mesure (IQR)	3,4 (3,25-3,75)	2,1 (1,6-2,5)
Moyenne des écarts	0,33 (SD 0,33)	0,175 (SD 0,11)
Moyenne des différences	+0,054 (SD 0,474)	-0,096 (SD 0,181)
Moyenne délai (min.-max.)	278,9 min. (140–512 min.)	251,3 min. (105–437 min.)
Nbr. patients avec cible 2-3	12 (75%)	54 (100%)
Nbr. patients avec cible 3-4,5	4 (25%)	0
différence thérapeutique	2 (12,5%)	7 (12,9%)
Indications : AC/FA	9 (56%)	27 (50%)
MTEV	5 (31,5%)	27 (50%)
Valve	2 (12,5%)	0
INR auto > laboratoire	10 (62,5%)	11 (20%)

Tableau 13 _ Analyse descriptive du groupe INR laboratoire.

Dans le groupe des INR laboratoire > 3, 62,5% des INR de l'auto mesure étaient plus élevés que ceux du laboratoire alors qu'habituellement l'auto mesure aurait plutôt tendance à avoir des valeurs inférieures.

L'écart le plus important (1,3) a été constaté pour l'INR le plus élevé de l'étude (5,5 pour l'auto mesure contre 4,2 au laboratoire).

3 des 4 mesures ayant eu un écart supérieur ou égal à 0,5 dans l'échantillon total se retrouvent dans le groupe INR laboratoire > 3 alors qu'il ne correspond qu'à 16 comparaisons de mesure.

4.3.3_ Analyse statistique des données pour l'échantillon INR du laboratoire < 3

* Le **test de t apparié** sur le groupe dont l'INR du laboratoire était inférieur à 3 (N=54) a donné une moyenne des différences à -0,096 (intervalle de confiance à 95% : -0,145 ; -0,046) avec $t = -3,89$ et $p = 0,0003$. C'est la seule analyse pour laquelle le test de *Student t apparié* est significatif, ce qui correspondrait à une différence entre les deux techniques de mesure de l'INR.

* Le **coefficient de corrélation Pearson** $r = 0,949$, $p < 0,0001$ entre les INR du laboratoire et ceux de l'auto mesure lorsque l'INR du laboratoire est inférieur à 3. Ce coefficient exprime une très forte corrélation entre les deux techniques de mesure de l'INR.

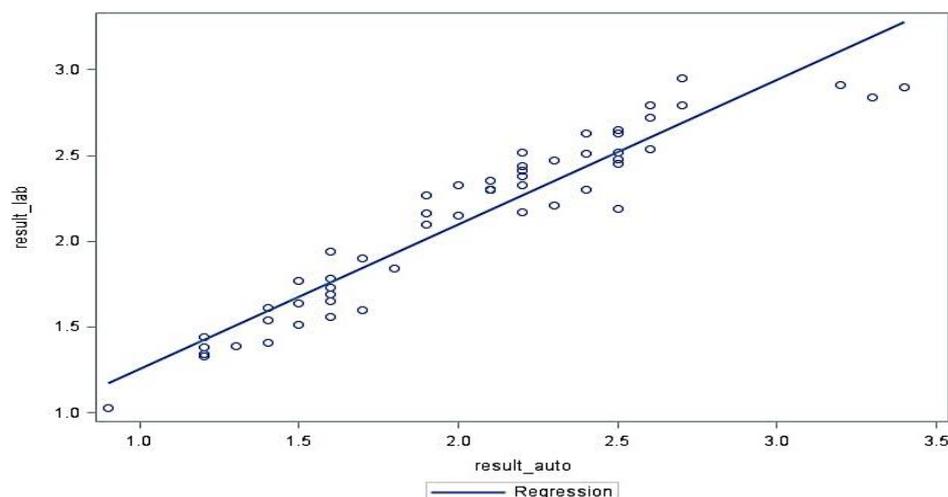


Figure 11 _ Corrélation de Pearson, INR laboratoire < 3.

* Le **test de Bland Altman** évalue l'écart des INR en fonction de la moyenne des deux mesures (auto mesure et laboratoire) selon les bornes inférieures et supérieures correspondant à la moyenne des différences $\pm 1,96$ SD (écart type des différences).

Le biais est ici estimé à $-0,096$, ce qui exprime que l'auto mesure aurait tendance à sous évaluer l'INR du laboratoire d'environ $0,1$ unité. Les marges supérieures sont à $0,25$ et inférieures à $-0,44$ réparties selon l'écart type des différences d'INR (SD) à $0,181$.

La concordance se révèle très bonne dans ce sous groupe avec des marges très étroites. Il y a tout de même 4 mesures qui sont en dehors de ces marges. Trois de ces 4 mesures ont une moyenne d'INR supérieures à 3, ce qui indique que la valeur de l'auto mesure était forcément supérieure à 3 (la limite de l'INR du laboratoire étant à 3). Ceci aurait pu provoquer une différence dans la prise en charge des patients (adaptation thérapeutique ou contrôle plus précoce de l'INR) entre les deux techniques de mesure de l'INR.

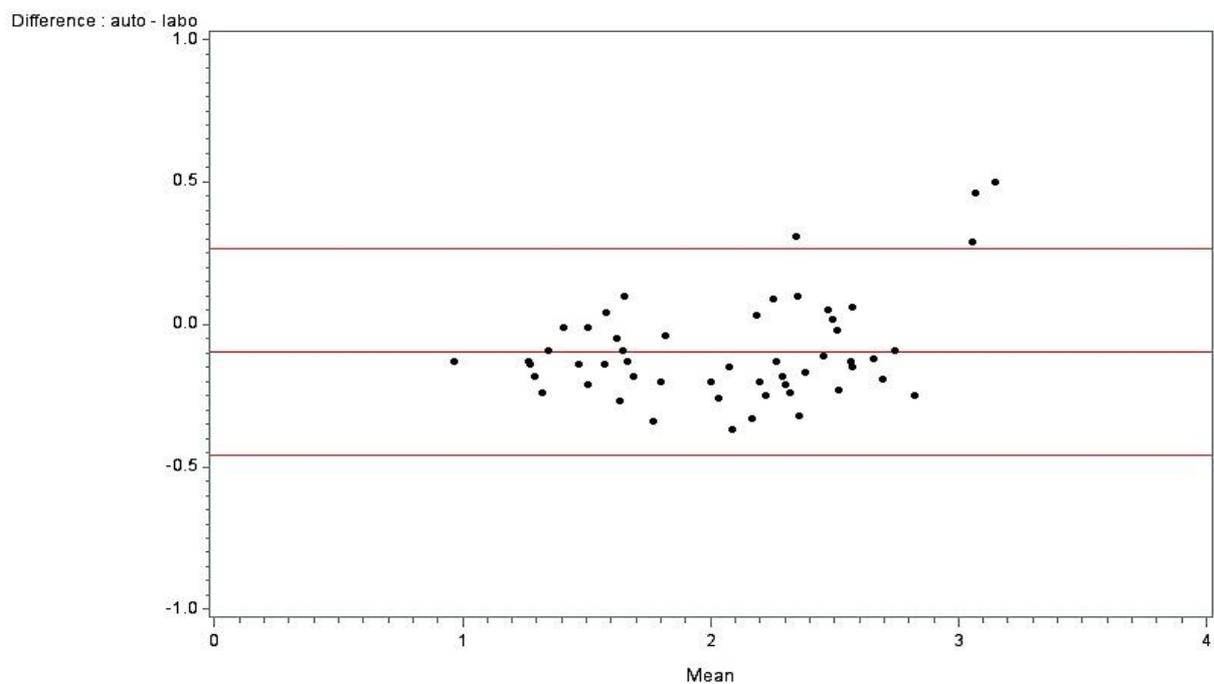


Figure 12 _ Test de Bland Altman groupe INR laboratoire < 3.

4.3.4_ Analyse statistique des données pour l'échantillon INR du laboratoire > 3

La répartition des données de l'auto mesure dans ce groupe ne suivait pas une loi normale. (Annexe – 3). Ceci s'explique probablement par le fait que l'échantillon soit faible $N = 16$. Les analyses statistiques ont tout de même été réalisées.

* Le **test de *t* apparié** sur le groupe dont l'INR du laboratoire était supérieur à 3 ($N=16$) a donné une moyenne des différences à $+0,54$ (intervalle de confiance à 95% : $-0,198 ; 0,307$) avec $t = 0,46$ et $p = 0,65$. Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux techniques de mesure, p étant $> 0,05$ (le test ayant rejeté l'hypothèse alternative qui voulait que les deux techniques de mesures soient différentes).

* Le **coefficient de Pearson** $r = 0,734$, $p=0,001$ entre les INR du laboratoire et ceux de l'auto mesure lorsque l'INR du laboratoire est supérieur à 3. La corrélation s'avère être modérée entre les deux techniques de mesure d'INR lorsque l'INR du laboratoire est > 3 .

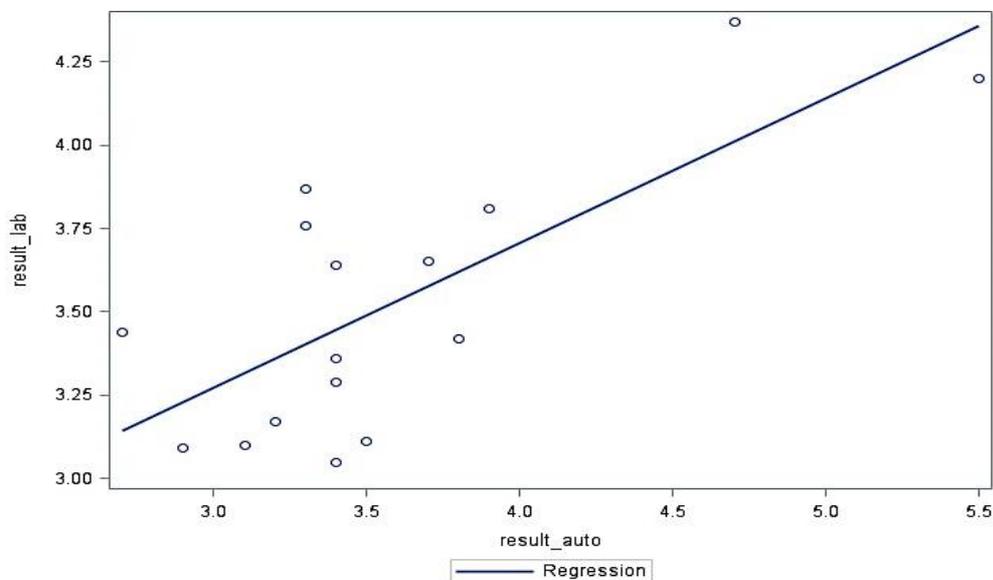


Figure 13 _ Corrélation de Pearson, INR laboratoire > 3 .

* Le **test de Bland Altman** évalue l'écart des INR en fonction de la moyenne des deux mesures (auto mesure et laboratoire) selon les limites de concordance à 95 % (bornes inférieures et supérieures). Ces limites de concordance sont établies selon la moyenne des différences (biais) $\pm 1,96$ fois l'écart type (SD) des différences, créant les bornes inférieures et supérieures du test.

Le biais est ici à $+0,054$, indiquant que l'auto mesure aurait tendance à donner des valeurs d'INR supérieures à celles du laboratoire. Les marges supérieures sont à $0,984$ et inférieures à $-0,875$. La concordance paraît bonne étant donné que toutes les valeurs sont entre les limites

de concordance à 95% du test. Toutefois, ces marges sont très étendues, limitant la puissance du test.

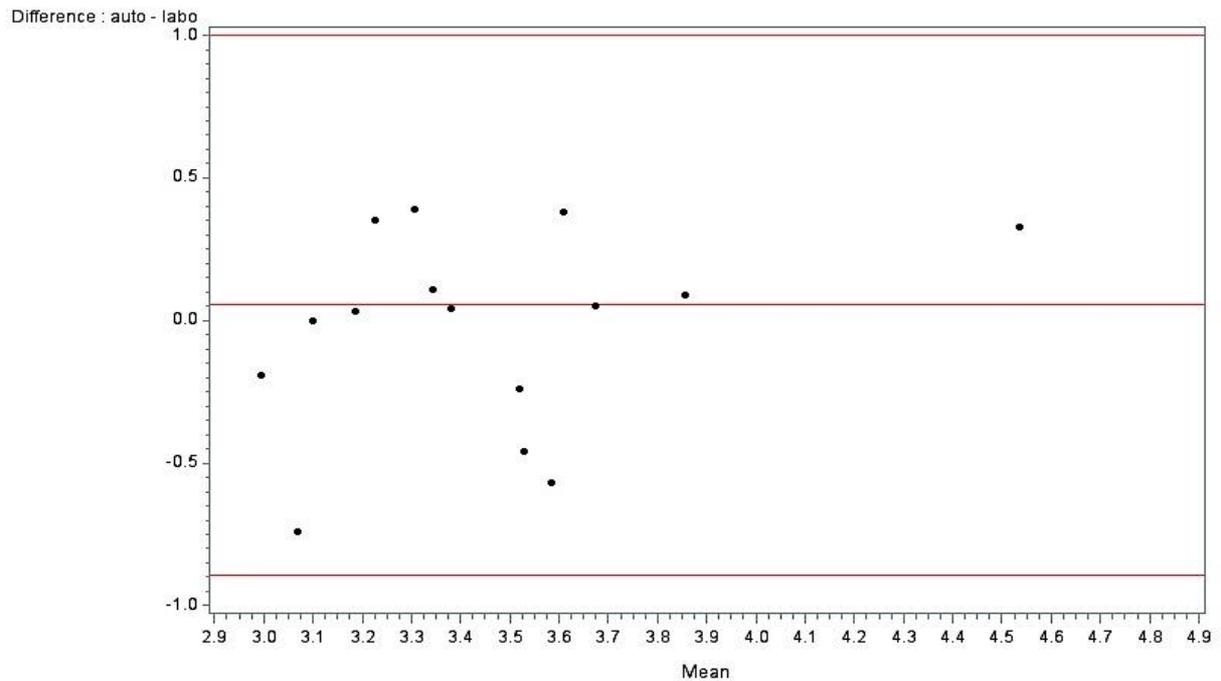


Figure 14 _ Test de Bland Altman groupe INR laboratoire > 3.

4.3.5 _ Résultats groupe INR laboratoire

Les données descriptives et statistiques de comparaison des deux techniques de mesure de l'INR permettent de constater une fiabilité de l'auto mesure lorsque l'INR du laboratoire est < à 3. Les moyennes des INR étaient de 2,12 (SD 0,49) au laboratoire et de 2,02 (SD 0,56) par auto mesure avec une moyenne des écarts de 0,175 (SD 0,11) et une moyenne des différences de -0,091 (SD 0,181). Ces mesures sont similaires à celles de l'échantillon témoin qui a exprimé la plus forte corrélation.

L'auto mesure aurait tendance à sous estimer les INR comparativement à ceux du laboratoire avec 80% des INR de l'auto mesure inférieurs à ceux du laboratoire. Ceci explique le fait que la moyenne des différences de ce sous groupe soit la plus élevée de l'étude mais que la moyenne des écarts elle soit la plus basse.

Les analyses statistiques dans la comparaison des deux techniques de mesure pour le sous groupe INR laboratoire < 3 ont exprimé une corrélation très forte avec $r = 0,949$ ($p < 0,0001$) et la concordance très bonne sur le test de Bland Altman avec des marges étroites.

En ce qui concerne le sous groupe INR laboratoire > 3, le test de student a exprimé une équivalence dans la comparaison des deux techniques de mesures. Toutefois, il s'agit du sous groupe dans lequel la corrélation la moins forte de l'étude avec $r = 0,733$ ($p = 0,001$). Le test de Bland Altman également a exprimé une concordance entre les deux techniques de mesures mais avec les limites de concordance à 95% les plus élevées de l'étude (-0,875 ; 0,984). D'ailleurs la moyenne des écarts s'avère également être la plus élevée de l'étude avec 0,33 (SD 0,33). Il s'agit du seul sous groupe dans lequel les INR de l'auto mesure auraient tendance à être supérieur à ceux du laboratoire, la moyenne des différences étant de +0,054 (SD 0,474).

5_ Discussion

- **5.1 Population totale et groupe ‘délai’**

Dans la population totale de notre étude, nous avons pu constater une très forte corrélation entre les deux techniques de mesure d’INR avec un coefficient de corrélation pour la population totale $r = 0,953$ ($p < 0,0001$).

Le test de Student apparié sur l’échantillon total a mis en évidence une équivalence des deux techniques de mesure de l’INR avec $p = 0,33$ ($p > 0,05$).

La moyenne des INR laboratoire était de 2,44 (+/- 0,76) contre 2,38 (+/- 0,88) par auto mesure avec un différence moyenne de 0,06 (+/- 0,28).

Une régression linéaire a été réalisée entre les écarts d’INR (laboratoire-auto mesure) et la variable ‘délai’ (entre la prise de sang et l’analyse au laboratoire). (Tableau 8 ; annexe - 6).

La variable délai n’est pas associée significativement à une augmentation des écarts d’INR entre les deux techniques de mesure avec $p=0,69$ (seuil de significativité $p < 0,05$). Il n’y aurait donc pas d’influence significative du délai entre la prise de sang et l’analyse au laboratoire sur la mesure de l’INR du laboratoire.

D’ailleurs toutes les mesures des sous groupes ‘délai’ (supérieur et inférieur à 4 heures) sont comparables à celles de la population totale ($N=70$). Elles sont résumées dans le tableau 10. La population totale étant bien répartie dans chaque sous groupe ‘délai’ ($N=37$ pour délai > 4 heures et $N=33$ pour l’autre), ces constatations renforcent l’analyse par régression linéaire.

	Population totale (+/- écart type)	Délai > 4 heures (+/- écart type)	Délai < 4 heures (+/- écart type)
Moy. INR laboratoire	2,44 (+/- 0,76)	2,44 (+/- 0,72)	2,44 (+/- 0,8)
Moy. INR auto mesure	2,38 (+/- 0,88)	2,38 (+/- 0,82)	2,381 (+/- 0,95)
Moy. des écarts	0,21 (+/- 0,19)	0,2 (+/- 0,13)	0,21 (+/- 0,248)
Moy. des différences	-0,061 (SD 0,279) (CI95% -0,128 ; 0,005)	-0,058 (SD 0,235) (CI95% -0,137 ; 0,02)	-0,065 (SD 0,326) (CI95% -0,18 ; 0,051)
Coefficient corrélation Pearson r	$r = 0,953$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,958$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,947$ ($p < 0,0001$)
Test Student apparié t	$t = -1,84$ $p = 0,33$	$t = -1,51$ $p = 0,14$	$t = -1,14$ $p = 0,26$
Bland Altman	marges (-0,601 ; 0,48)	marges (-0,52 ; 0,42)	marges (-0,7 ; 0,575)

Tableau 11 _ Analyse statistique groupe total et groupe Délai.

Comme d'autres études²⁰⁻²⁷, ces données permettent de constater que la corrélation et la concordance entre les deux techniques de mesure sont bonnes pour la population totale et le groupe 'délai'. La population totale étant équitablement distribuée dans chaque sous groupe 'délai' (N=33 et N=37), les mesures observées dans chacun de ces sous groupes sont comparables avec celles de l'échantillon total. Le délai d'acheminement des tubes au laboratoire n'apparaît donc pas avoir d'influence sur le dosage de l'INR. Ce sont d'ailleurs les constatations de deux études qui ont exploré l'influence du délai sur la mesure de l'INR.^{45,46} Le principe consistait à mesurer l'INR et chacun des facteurs de coagulation chez des patients sous AVK à 0, 6, 12 et 24 heures après prise de sang. La mesure de l'INR est restée inchangée avec de simples variations pouvant être en accord avec le coefficient de variation de l'automate, leur conclusion a été que la mesure de l'INR reste acceptable même 24 heures après la prise de sang. Pour ces études, les tubes utilisés étaient citratés à 3,2%, alors que dans notre étude les tubes avaient une concentration en citrate de 3,9%.

- **5.2 Population Totale et groupe 'INR laboratoire'**

La population totale a également été séparée en deux sous groupes selon la valeur de l'INR du laboratoire. Cette séparation fait suite à des constatations analytiques (les plus grands écarts de l'étude étaient observés pour les patients avec les INR laboratoire les plus élevés), et aux données de la littérature. L'étude de Colella MP et al., de Novembre 2012, ainsi que l'étude de Hur M et al., de 2013, ont constaté une augmentation des écarts entre les deux techniques à mesure que le taux d'INR augmentait (avec des tubes citratés à 3,2% et dont l'ISI du laboratoire était à 1,15).^{23,26} L'analyse par régression linéaire pour les associations entre les écarts d'INR et l'INR du laboratoire s'est révélée significative avec $\beta = 0,12064$ et $p = 0,0001$ (seuil de significativité de $p < 0,05$). Ceci exprime que les écarts d'INR entre les deux techniques de mesure auraient tendance à s'accroître à mesure que la valeur de l'INR augmente.

La séparation en fonction de l'INR du laboratoire supérieur ou inférieur à 3 des deux groupes correspond à la valeur entre deux cibles d'INR. La valeur du laboratoire étant prise comme référence. Ainsi le sous groupe INR laboratoire < 3 représentait 54 mesures contre 16 dans l'autre sous groupe.

La corrélation lorsque l'INR du laboratoire était inférieur ou supérieur à 3 était respectivement de 0,949 ($p < 0,0001$) et 0,734 ($p = 0,001$). Ce qui indique que plus les INR sont élevés, plus l'écart entre les deux mesures a des risques d'être élevée.

D'ailleurs la moyenne des écarts pour INR laboratoire était < 3 était de 0,175 (+/-0,11) pour 54 mesures contre 0,335 (+/-0,33).

Toutefois, les moyennes des INR sont quasiment identiques entre le laboratoire et l'auto mesure dans les deux sous groupes, avec pour le groupe INR laboratoire > 3 une moyenne au laboratoire de 3,52 (+/-0,4) et 3,57 (+/-0,68) par auto mesure. Pour le groupe < 3 , la moyenne des INR du laboratoire était de 2,12 (+/-0,49) contre 2,02 (+/-0,56) par auto mesure.

Le test de t apparié s'est révélé significatif dans le groupe d'INR laboratoire < 3 avec une moyenne des différences d'INR de -0,096 (CI 95% : -0,145 ; -0,046) donnant un $p = 0,0003$ (seuil de significativité $p < 0,05$). Ce qui signifierait que les deux techniques de mesure ne soient pas équivalentes. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que certains INR de l'auto mesure étaient > 3 , donc supérieurs à la marge établie pour le test, provoquant une différence dans la prise en charge.

D'ailleurs le graphique de Bland Altman pour le groupe dont l'INR du laboratoire < 3 , trois des 4 mesures qui sont en dehors des marges supérieures et inférieures avaient une moyenne d'INR supérieure à 3. Ce qui indique que l'auto mesure a donné des valeurs d'INR supérieure à 3, provoquant une différence dans la prise en charge. Il s'agit aussi du groupe dans lequel les marges sont les plus étroites (0,25 ; -0,44) calculées selon le 'biais' (moyenne des différences) à -0,096. C'est aussi le groupe dans lequel la moyenne des écarts est la plus faible 0,175 (+/-0,11) d'ailleurs 66% des mesures avaient un écart inférieur à 0,2 et 98% inférieur à 0,5.

80% des INR de l'auto mesure étaient en dessous de ceux donnés par le laboratoire. Cette constatation explique le fait que la moyenne des différences pour le groupe INR laboratoire < 3 soit la plus élevée de l'étude avec -0,095 (CI95% -0,145 ; 0,046) mais que la moyenne des écarts de ce groupe soit également la plus basse de l'étude avec 0,175 (+/-0,11). Cette moyenne des différences élevées pourrait également être une explication au fait que le test de Student apparié se soit révélé significatif dans ce sous groupe (INR laboratoire < 3).

Ces mesures indiquent que la corrélation des deux mesures est très bonne lorsque la cible d'INR est inférieure à 3. Par contre pour des INR d'auto mesure à la limite des valeurs cible l'équivalence ne se vérifie plus. Etant donné que l'adaptation thérapeutique dépend de l'INR

il conviendrait de réaliser, pour des valeurs limites, soit un test en laboratoire soit un contrôle rapide de cette mesure.

En ce qui concerne le groupe INR > 3, la répartition des données de l'auto mesure ne suit pas une loi normale (cf. Annexe-3). Ceci est probablement lié au fait que l'échantillonnage soit faible (N=16). Toutefois le test du *t* apparié a permis d'observer une équivalence entre les deux techniques de mesure avec une moyenne des différences à 0,054 (CI 95% : -0,198 ; 0,307). C'est le groupe dans lequel la corrélation était la moins forte avec $r = 0,734$ ($p = 0,001$) avec une moyenne des écarts la plus élevée 0,33 (+/-0,33).

Toutes les mesures étaient comprises dans les limites d'intervalle de confiance à 95% du test de Bland Altman (-0,875 ; 0,984) avec un 'biais' à +0,054. Ce qui indique que pour des valeurs élevées d'INR laboratoire l'auto mesure aurait tendance à donner des résultats plus élevés que ceux du laboratoire.

	Population totale (+/- écart type)	INR labo. > 3 (+/- écart type)	INR labo. < 3 (+/- écart type)
Moy. INR laboratoire	2,44 (+/- 0,76)	3,52 (+/- 0,4)	2,12 (+/- 0,49)
Moy. INR automesure	2,38 (+/- 0,88)	3,57 (+/- 0,6)	2,02 (+/- 0,56)
Moy. des écarts	0,21 (+/- 0,19)	0,33 (+/- 0,33)	0,175 (+/- 0,11)
Moy. des différences	-0,061 (SD 0,279) (CI95% -0,128 ; 0,005)	+0,054 (SD 0,474) (CI 95% -0,198 ; 0,307)	-0,096 (SD 0,181) (CI95% -0,145 ; 0,046)
Coefficient corrélation Pearson <i>r</i>	$r = 0,953$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,734$ ($p = 0,001$)	$r = 0,949$ ($p < 0,0001$)
Student apparié <i>t</i>	$t = -1,84$ $p = 0,33$	$t = 0,46$ $p = 0,65$	$t = -3,89$ $p = 0,0003$
Bland Altman	marges (-0,601 ; 0,48)	marges (-0,875 ; 0,984)	marges (-0,44 ; 0,25)

Tableau 14 _ Analyse statistique Population totale et groupe INR laboratoire.

Ces constatations permettent d'observer que la corrélation entre auto mesure et mesure en laboratoire de l'INR s'amointrit à mesure que le taux d'INR s'accroît. Par contre la concordance reste bonne puisque toutes les mesures sont entre les marges du test de Bland Altman pour le groupe INR laboratoire > 3.

Le suivi par auto mesure même pour des cibles d'INR élevées paraît possible. Les écarts croissants entre les deux techniques de mesure lorsque les taux d'INR sont élevés n'apparaissent pas provoquer de différence en terme de prise en charge. Toutefois un contrôle précoce des résultats d'INR à la limite des normes s'avère nécessaire.

Une étude publiée en septembre 2011 a comparé les INR du laboratoire et de l'auto mesure (CoaguChek® XS) chez les patients dont l'INR de l'auto mesure était compris entre 4,5 et 8. Les tubes pour l'analyse au laboratoire étaient des tubes à 0,105M de citrate. Les conclusions de cette étude sont que les méthodes d'analyse sont comparables (n=154, rs=0,87, p<0,0001) avec 71% des mesures ayant un écart < 0,5 unité d'INR. Ils concluent qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un contrôle au laboratoire pour des valeurs d'INR par l'auto mesure > 4,5.²⁴

• 5.3 Echantillon 'témoin'

Les tests ont été réalisés sur un faible échantillon (N=10) dont la répartition des INR du laboratoire et de l'auto mesure suit une courbe normale (Annexe-3). L'analyse des données ont retrouvé une moyenne des INR au laboratoire de 2,371 (+/-1,1) contre 2,28 (+/-1,1) pour l'auto mesure. Une très forte corrélation a été constatée avec $r = 0,985$ $p < 0,0001$, d'ailleurs la moyenne des écarts a été évaluée à 0,175 (+/-0,19). Le biais du Bland Altman chiffré à -0,09 indique que l'auto mesure aurait tendance à sous évaluer les INR par rapport à ceux du laboratoire. La concordance retrouvée est très bonne avec toutes les mesures entre les marges supérieures et inférieures du test de Bland Altman (-0,464 ; 0,284).

	Population totale (+/- écart type)	Groupe témoin (+/- écart type)
Moyenne INR laboratoire	2,44 (+/- 0,76)	2,28 (+/- 1,1)
Moyenne des INR auto mesure	2,38 (+/- 0,88)	2,371 (+/- 1,1)
Moyenne des écarts	0,21 (+/- 0,19)	0,175 (+/- 0,19)
Moyenne des différences	-0,061 (SD 0,279) (CI95% -0,128 ; 0,005)	-0,09 (SD 0,191) (CI 95% -0,228 ; 0,046)
Coef. corrélation r	$r = 0,953$ ($p < 0,0001$)	$r = 0,985$ ($p < 0,0001$)
Student apparié t	$t = -1,84$ $p = 0,33$	$t = -1,51$ $p = 0,1665$
Bland Altman	marges (-0,601 ; 0,48)	marges (-0,464 ; 0,284)

Tableau 15 _ Analyse statistique groupe total et groupe 'témoin'

Ces mesures sont comparables à l'échantillon total et à chacun des sous groupe 'délai', mais elles sont quasiment superposables à celles de l'échantillon INR laboratoire < 3.

- **5.4 Tube de prélèvement**

Le type de tube utilisé peut influencer les valeurs des INR du laboratoire. Il existe classiquement deux tubes citratés trisodique : ceux à 3,2% (0,109M ou 0,105M) et ceux à 3,8% (0,129M).¹

Dans cette étude tous les patients ont été prélevés à domicile avec des tubes de citrate trisodique à 3,8% (0,129M) fournis par le laboratoire d'analyse. Or il a été constaté que les tubes citratés à 3,8% pouvaient modifier jusqu'à 10% la valeur de l'INR du laboratoire.¹ Ce sont d'ailleurs les tubes à 3,2% qui sont recommandés en France par le GEHT.

Une étude de 2012, portant sur 113 prélèvements n'avait retrouvé que 8 prélèvements dont les écarts d'INR étaient supérieur à 0,5.²⁴ Les tubes utilisés étaient des tubes citratés à 0,105M.²⁴ La question se pose sur la fiabilité des INR du laboratoire. Les écarts constatés dans notre étude entre les deux techniques de mesures pourraient être plus liés à une imprécision du laboratoire que de l'auto mesure.

- **5.5 Variations intrinsèques**

Les variations intrinsèques de l'auto mesure et de l'analyse au laboratoire correspondent à la 'répétabilité' des machines. En effet, si nous effectuons deux fois la même mesure, pour un même patient, au même moment, avec un appareil identique, des variations peuvent être constatées. Ainsi l'automate du laboratoire a un coefficient de variation de 0,6%.

Le coefficient de variation du CoaguChek® XS est difficile à récupérer, étant donné qu'une partie de ce coefficient est dépendant de la manière dont le prélèvement a été effectué. Pour avoir deux INR capillaires sur un même patient, il faudra effectuer deux prélèvements capillaires différents, augmentant ainsi le risque de variations. Ce coefficient de variation n'est pas indiqué dans le manuel d'utilisation de l'appareil d'auto mesure. Le service de maintenance technique du Coaguchek® XS n'a pas su répondre à cette question.

Les bandelettes du CoaguChek® XS, testées pour un INR à 1,8, retrouvent un coefficient de variation de 2,6%. Une étude de 2012 utilisant le CoaguChek® XS Plus indique que le coefficient de variation fourni par le fabricant était de 1,3% à 1,6%.²⁶

En prenant en compte ces variables les écarts de mesures entre les deux techniques pourraient être amoindris.

De plus, le CoaguChek® XS ne donne que des mesures au dixième contre au centième pour les INR du laboratoire. Seize mesures ont eu un écart d'INR inférieur à 0,1 entre les INR du

laboratoire et ceux de l'auto mesure. En arrondissant les INR du laboratoire au dixième, il n'y aurait pas eu de différence de mesure entre les deux techniques de mesure.

- **5.6 Hématocrite**

Dans cette étude tous les hématocrites étaient compris entre 25 et 55%. Pour des valeurs en dehors de ces critères, le taux de citrate des tubes de prélèvements doit être ajusté.¹ En ce qui concerne l'appareil d'auto mesure, les INR ne sont également fiables que dans cette fourchette d'hématocrite, selon les recommandations du fournisseur. Les moyennes des hématocrites dans la population totale étaient de 42,7% (+/- 4,5%) avec des valeurs comprises entre 35,5% et 50,3%. Il n'a pas été nécessaire d'adapter la posologie en citrate des tubes de prélèvement pour les INR du laboratoire.

Une régression linéaire des écarts d'INR des deux techniques de mesure sur l'hématocrite a d'ailleurs été réalisée, retrouvant une valeur de p non significative ($p = 0,3995$). Le coefficient béta = 0,435 est positif, ce qui pourrait exprimer que plus l'hématocrite augmente, plus les écarts entre les comparaisons d'INR sont importants. Cette constatation pourrait expliquer le fait que les résultats de l'auto mesure aient tendance à être inférieurs à ceux du laboratoire. En effet, du fait d'une dilution excessive du plasma par le citrate pour les hématocrites élevés, les prélèvements du laboratoire aurait tendance à sur estimer la valeur de l'INR.

Quoiqu'il en soit, le test n'étant pas significatif, l'hématocrite dans cette étude, ne semblerait pas avoir d'influence significative sur la comparaison des INR entre les deux techniques de mesure. (Annexe - 9).

- **5.7 Impact socio / économique**

La majorité des patients qui ont été inclus dans l'étude n'étaient pas informés qu'il existait des appareils de mesure capillaire de l'INR. Ils ont rapidement compris le bénéfice et le gain en termes de qualité de vie que cela pouvait procurer. Beaucoup d'entre eux exprimaient, à cette occasion, leur lassitude d'avoir à faire des prises de sang régulièrement. Ils ont également exprimé leur mécontentement sur le fait que ces appareils ne soient pas remboursés en France. Une étude de Juin 2013 retranscrit le gain en termes de qualité de vie ainsi qu'en terme de réduction du nombre de complications grâce à l'utilisation d'appareils de mesure capillaire.⁴⁹ Le problème, en France, reste identique concernant l'éducation des patients. Nous n'avons pas étudié le niveau de connaissance sur les AVK des patients inclus dans cette étude.

Néanmoins, avec le développement des maisons médicales (regroupement dans une même structure de plusieurs professionnels de santé), il pourrait être imaginable de travailler en lien avec les cabinets d'IDE. Ces derniers transmettraient les résultats des auto mesure aux médecins correspondants après leur 'tournée' à domicile ou laisseraient le soin aux patients d'appeler leur médecin pour connaître la conduite à tenir. Un logiciel informatique, le Coaguchek® XS Connect, permet le suivi précis du traitement par AVK.

En ce qui concerne l'aspect économique, le prix d'un prélèvement capillaire est moins élevé que celui d'une prise de sang par IDE. Toutefois, la fréquence des prélèvements capillaires est plus élevée et comme sus-cité, l'accent doit être mis sur l'éducation des patients et la création de CAC pour introduire ces appareils.

D'un point de vue économique, la comparaison entre l'INR du laboratoire et de l'auto mesure est difficilement estimable. Le prix unitaire de chaque prélèvement n'est pas le seul critère à évaluer. Le coût lié à la réduction du nombre et du temps d'hospitalisation suite à un meilleur équilibre de l'INR sont aussi des critères à prendre en compte. L'éducation et la création de centres spécialisés ont aussi un coût. Les études économiques disponibles ne prennent pas en compte le coût global pour instaurer une surveillance par auto mesure de l'INR. Les conclusions à ce sujet de l'HAS, se basant sur 14 études étrangères, sont que les données de la littérature ne permettent pas de démontrer un intérêt économique au développement de l'auto mesure par rapport à la mesure de l'INR en laboratoire d'analyse.²

Quant bien même le coût, si l'utilisation d'une technique de mesure de l'INR réduit le nombre d'effets indésirables et de décès en France, cette technique n'est elle pas envisageable...

6_ Conclusion

Cette étude avait pour but d'évaluer l'influence du délai (entre la prise de sang à domicile et l'analyse au laboratoire) sur le dosage de l'INR du laboratoire en zone rurale. D'après la littérature, dans 48% à 66% des cas le dosage de l'INR serait réalisé suite à une prise de sang

à domicile par un(e) IDE. Près de 71% des tubes en zone rurale ont été acheminés avec un délai supérieur à 2 heures sans avoir été centrifugés, ne respectant pas les recommandations de l'HAS et du GEHT.⁶ Ces recommandations sont de ne pas dépasser 2 heures entre la prise de sang et l'analyse au laboratoire si le tube n'est pas centrifugé immédiatement à 2000g durant 15 minutes. Si tel est le cas, un délai de 4 heures est toléré.^{1, 6} Environ 50% des prélèvements réalisés une fois par mois sont en dehors des zones thérapeutiques. Le non respect du délai d'acheminement des tubes au laboratoire serait-il à l'origine de ces déséquilibres thérapeutiques?⁶

Dans notre étude, nous avons constaté que 52,8% (N=37) des prélèvements sont arrivés avec un délai supérieur à 4 heures sans avoir été centrifugés. 52% des prélèvements du laboratoire étaient en dehors des valeurs cible ; malgré tout, aucun effet indésirable grave n'a été constaté au cours de l'étude. La concordance, et la corrélation des tests se sont révélées bonnes entre l'auto mesure et le laboratoire. Seulement 26 prélèvements sur 70 avaient un écart d'INR > 0,2 et quatre > à 0,5.

L'auto mesure aurait tendance à donner des valeurs inférieures à celles du laboratoire pour des INR laboratoires inférieurs à 3. Pour des INR plus élevés, l'auto mesure aurait par contre tendance à donner des valeurs supérieures à celles du laboratoire. Les écarts entre les deux techniques de mesure auraient tendance à s'accroître à mesure que le taux d'INR augmente. Neuf mesures auraient pu avoir une différence dans la prise en charge thérapeutique (INR en zone thérapeutique seulement pour une des deux techniques de prélèvement). Quoi qu'il en soit l'écart était moindre et aurait conduit à un simple contrôle plus précoce de l'INR.

L'analyse comparative des données de l'étude n'a pas retrouvé d'influence significative du délai d'acheminement des tubes de prélèvement au laboratoire sur la mesure de l'INR. La technique d'auto mesure semble fiable pour la surveillance de l'INR. Toutefois pour des cibles d'INR élevées (3-4,5), la précision des INR de l'auto mesure s'amointrit. Il pourrait être nécessaire d'effectuer une prise de sang au laboratoire ou d'effectuer un contrôle capillaire plus précoce lorsque les valeurs d'INR capillaire sont dans les limites des cibles recommandées.

Le problème concernant l'introduction de ces appareils d'auto mesure reste en France identique, il faut mettre l'accent sur l'éducation thérapeutique et responsabiliser les patients face à leur pathologie, son traitement et sa prise en charge.

L'auto mesure ne peut se substituer complètement aux prises de sang, surtout pour des patients âgés (avec problèmes praxiques, de compréhension, de vue, etc.) à moins que l'IDE ne soit équipé(e) de cet appareil et communique le résultat directement au médecin.

Les NACO présentent l'énorme avantage de ne pas avoir besoin de surveillance par prise de sang. Cet avantage peut également être considéré comme un problème, n'ayant pas de possibilité d'évaluer l'efficacité du médicament. Néanmoins, ce traitement a ses limites, du fait du nombre restreint de ses indications qui ne permet pas à tous les patients de pouvoir en bénéficier.

Comme tous anticoagulants, ils exposent à des risques hémorragiques potentiellement graves, d'autant plus à risque qu'il n'existe pas à l'heure actuelle « d'antidote ». Ces médicaments restent moins prescrits en France que les AVK, mais ils prennent une part de marché de plus en plus importante.^{49, 50, 51}

L'âge croissant de la population française laisse présager que les AVK ont encore 'de beaux jours' devant eux, il est regrettable qu'à l'heure actuelle les patients décèdent encore d'effet indésirables d'un médicament dont l'activité biologique est quantifiable (effet indésirable évitable).

7_ Annexes

Annexe 1 – HAS BLED

	Facteur de risque	points
H	Hypertension : systolique > 160 mmHg.	1
A	Abnormal renal and/or liver function (1 point chacun) : créatinine > 200 umol/L, cirrhose et/ou bilirubine 2 fois la	1 ou 2

	normale et/ou ASAT et ALAT 3 fois la normale.	
S	Stroke	1
B	Bleeding : ATCD ou risque de saignement	1
L	Labile INR : INR instables, surdosages	1
E	Elderly : personnes âgées au delà de 65 ans	1
D	Drugs and alcohol (1 point chacun) : antiagrégants plaquetaires, AINS, alcool, ...	1 ou 2

Annexe 2 – Appréciation du risque hémorragique

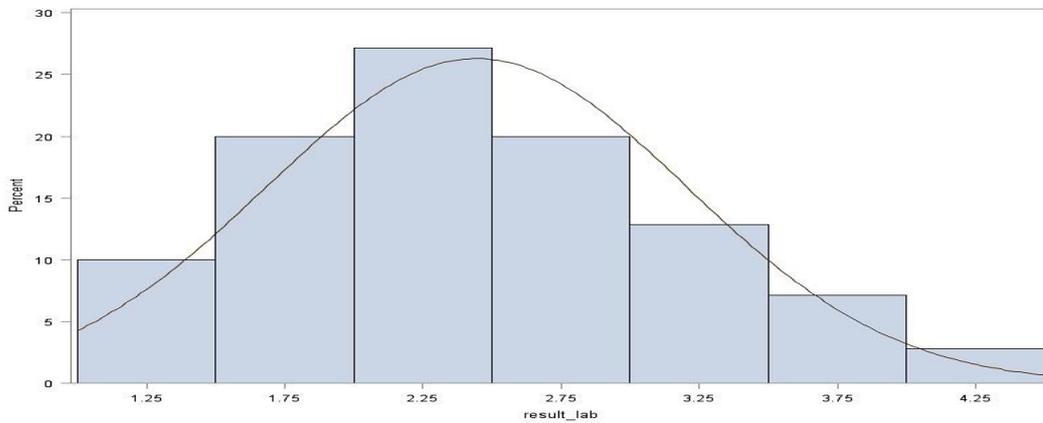
CHADS2 \ HASBLED	0	1	2	3	4	5	6
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7 à 9							

pas d'indication aux AVK	bénéfice des AVK	risque hémorragique
--------------------------	------------------	---------------------

Annexe 3 – Tests de normalité (Kolmogorov-Smirnov, Cramer-von Mises et Anderson-Darling) :

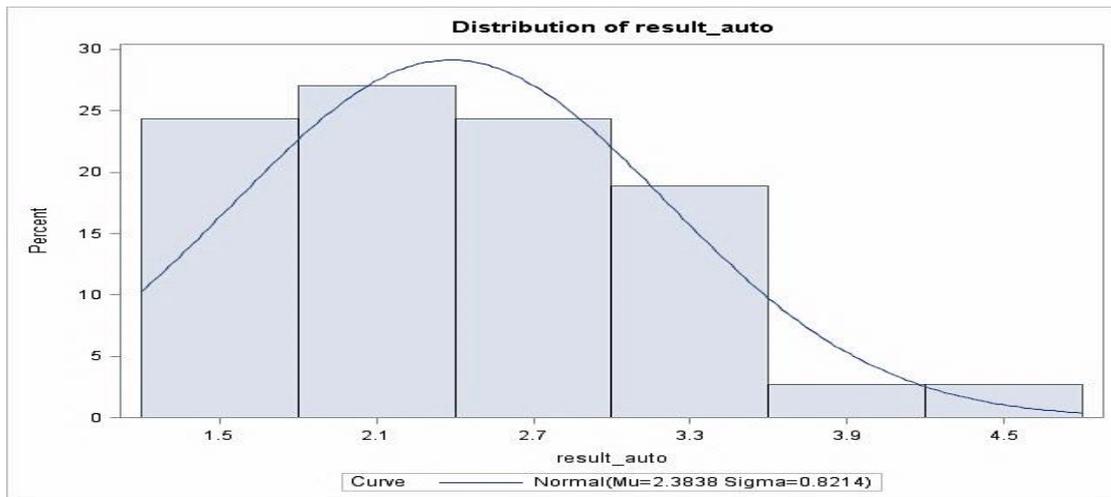
- **Echantillon total :**

_ Variable INR laboratoire N=70 Moyenne=2,44, variance=0,57



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.078378	Pr > D >0.1500
Cramer-von Mises	W-Sq 0.068253	Pr > W-Sq >0.2500
Anderson-Darling	A-Sq 0.493697	Pr > A-Sq 0.2179

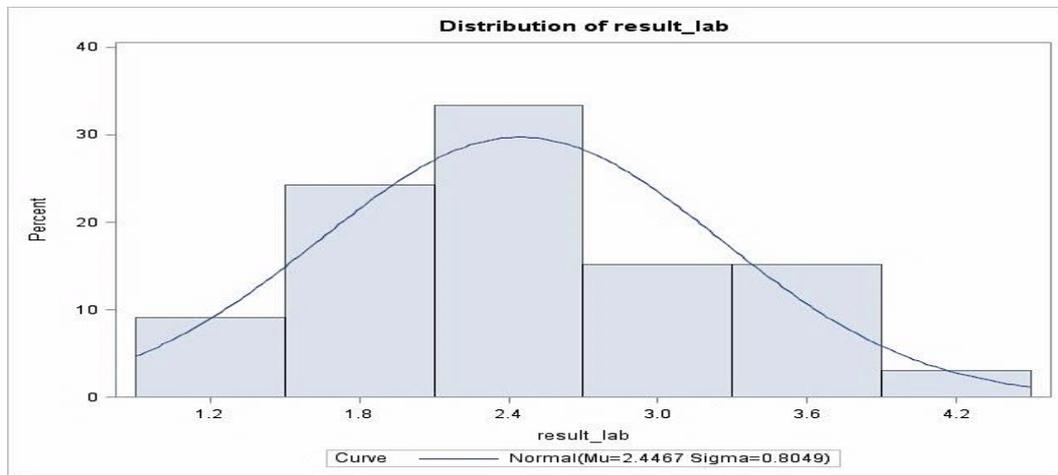
Variable INR Auto mesure N=70, Moyenne=2,38, variance=0,77



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.125919	Pr > D 0.1417
Cramer-von Mises	W-Sq 0.074476	Pr > W-Sq 0.2413
Anderson-Darling	A-Sq 0.487686	Pr > A-Sq 0.2188

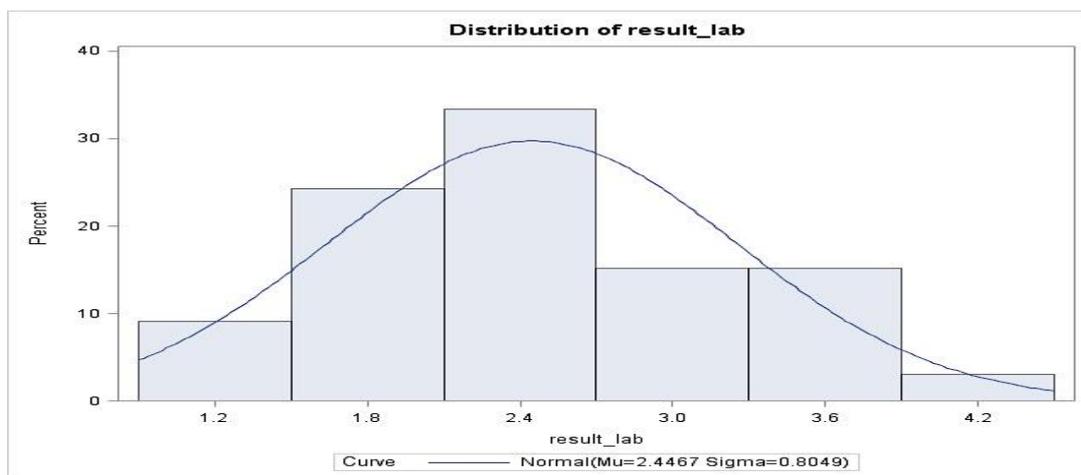
- **Echantillon délais < 4 heures :**

Variable INR laboratoire N=33, Moyenne=2,44, variance=0,65.



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov D	0.129567	Pr > D >0.1500
Cramer-von Mises W-Sq	0.055066	Pr > W-Sq >0.2500
Anderson-Darling A-Sq	0.372518	Pr > A-Sq >0.2500

_ Variable INR Auto mesure N=33, Moyenne=2,81, variance=0,91

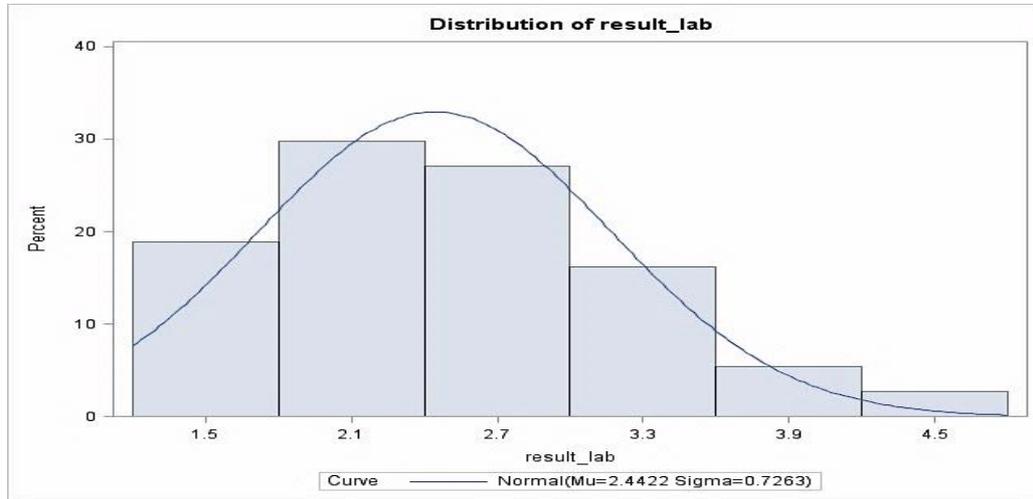


Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov D	0.12674	Pr > D >0.1500
Cramer-von Mises W-Sq	0.089219	Pr > W-Sq 0.1525
Anderson-Darling A-Sq	0.604927	Pr > A-Sq 0.1079

Variable Auto mesure N=33, Moyenne=2,81, variance=0,91

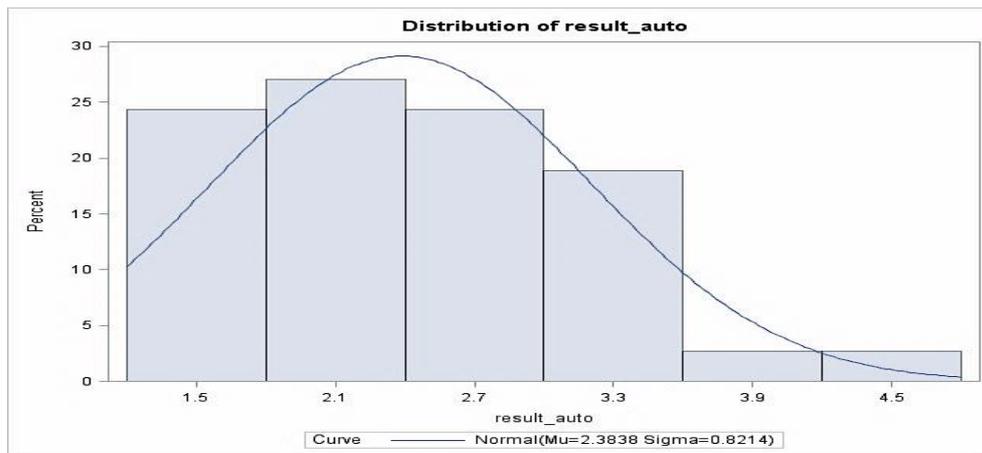
- **Echantillon délai > 4 heures :**

_ Variable INR laboratoire N=37, Moyenne=2,44, variance=0,53.



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.11144	Pr > D >0.1500
Cramer-von Mises	W-Sq 0.049461	Pr > W-Sq >0.2500
Anderson-Darling	A-Sq 0.334303	Pr > A-Sq >0.2500

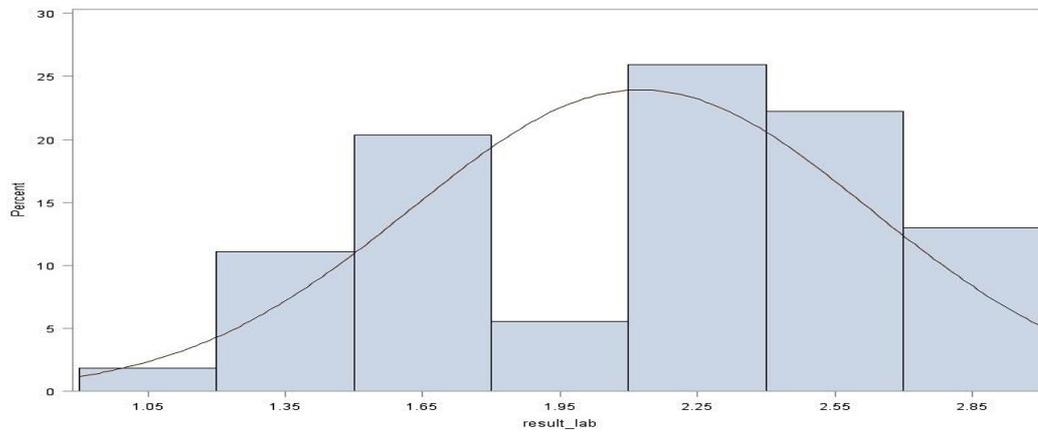
_ Variable INR Auto mesure N=37, Moyenne=2,38, variance=0,67.



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.125919	Pr > D 0.1417
Cramer-von Mises	W-Sq 0.074476	Pr > W-Sq 0.2413
Anderson-Darling	A-Sq 0.487686	Pr > A-Sq 0.2188

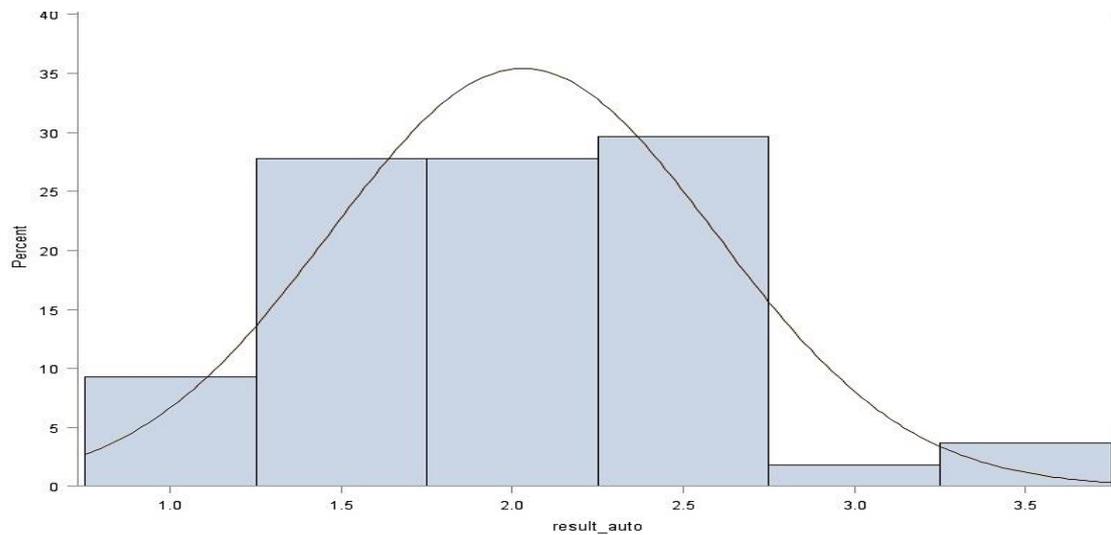
- Echantillon INR laboratoire < 3 :

_ Variable INR laboratoire N=54 Moyenne=2,12, variance = 0,25



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.118055	Pr > D 0.0599

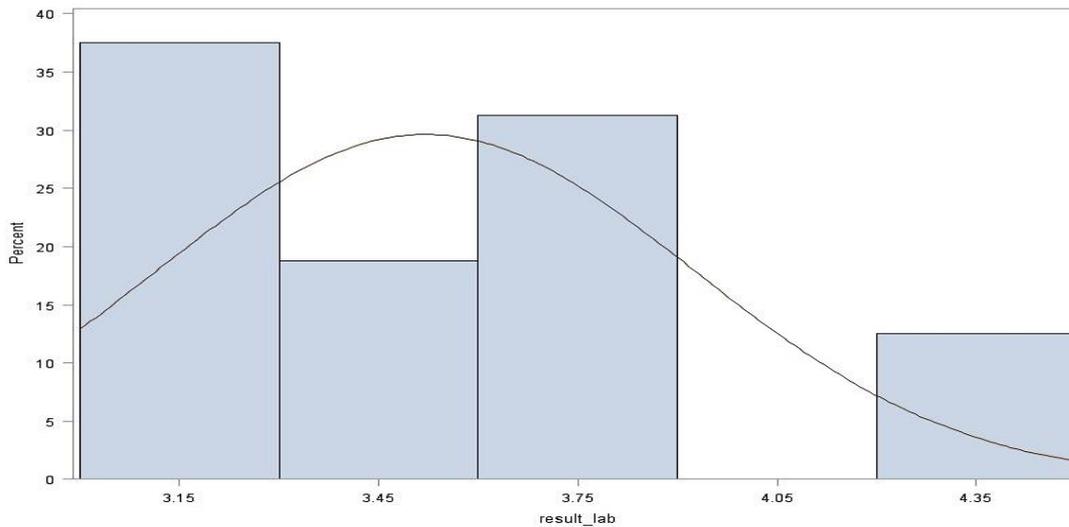
_ Variable INR Auto mesure N=54 Moyenne=2,03, variance=0,32



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.110409	Pr > D 0.0974

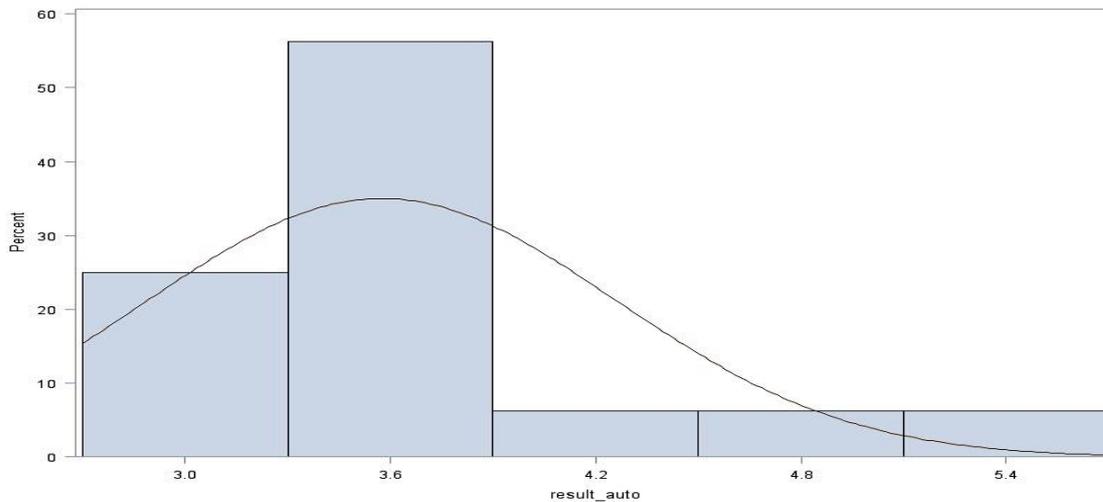
- **Echantillon INR laboratoire > 3 :**

_ Variable INR laboratoire N=16, Moyenne=3,5, variance=0,16



Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov D	0.141593	Pr > D >0.1500

_ Variable INR Auto mesure N=16, Moyenne=3,57, variance=0,47

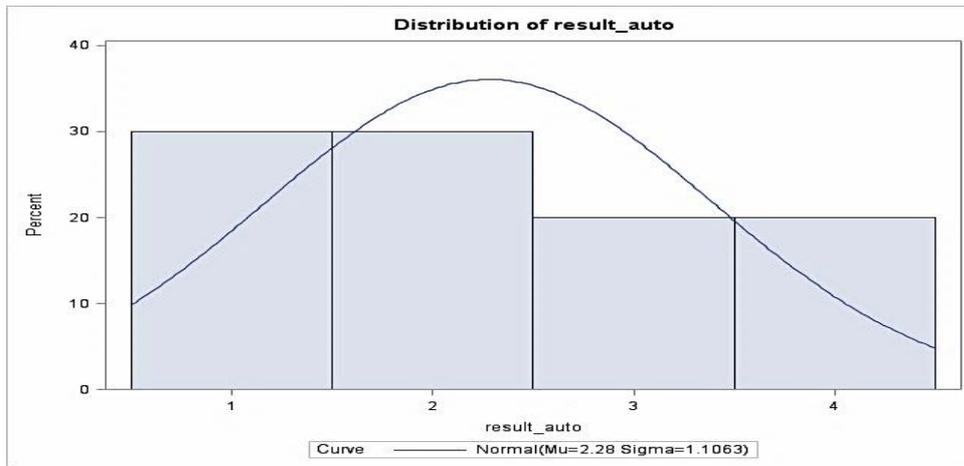


Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov D	0.23118	Pr > D 0.0219

Cette courbe ne suit pas une loi normale car $p < 0,05$, probablement en raison du faible échantillon.

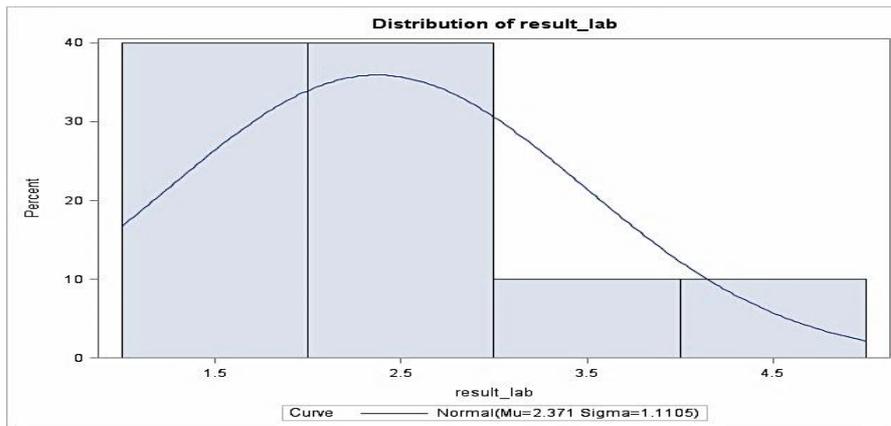
- **Echantillon 'témoin' :**

_ Variable INR Auto mesure N=10, Moyenne =2,28, variance =1,224



Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.917645	Pr < W 0.3377
Kolmogorov-Smirnov	D 0.156918	Pr > D >0.1500
Cramer-von Mises	W-Sq 0.042773	Pr > W-Sq >0.2500
Anderson-Darling	A-Sq 0.322972	Pr > A-Sq >0.2500

_ Variable INR laboratoire N=10, Moyenne=2,371, variance=1,233



Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.934477	Pr < W 0.4933
Kolmogorov-Smirnov	D 0.166175	Pr > D >0.1500
Cramer-von Mises	W-Sq 0.032232	Pr > W-Sq >0.2500
Anderson-Darling	A-Sq 0.267879	Pr > A-Sq >0.2500

Annexe 4 – Echantillon ‘témoin’ :

Sexe	date		heures	délai (min.)	INR	moy. INR	Ecart	Age	Hite	indications
F	07/01/14	A	10h42	31	2,2	2,31	0,22	59	38,5%	AC/FA
		L	11h13		2,42					
H	09/01/14	A	15h11	33	1	1,05	0,1	83	43,2%	préOp
		L	15h44		1,1					
H	10/01/14	A	9h25	30	2,9	2,84	-0,12	44	43,6%	Budd Chiari
		L	9h55		2,78					
H	18/01/14	A	9h11	32	2	2,145	0,29	63	41,8%	TVP
		L	9h43		2,29					
F	22/01/14	A	8h40	33	1	1,07	0,14	64	52,4%	AC/FA
		L	9h13		1,14					
H	04/02/14	A	9h33	32	2,7	2,825	0,25	45	50,6%	TVP + mut II
		L	10h05		2,95					
H	18/02/14	A	8h35	43	1,1	1,09	-0,02	63	41,8%	TVP
		L	9h18		1,08					
H	22/02/14	A	8h56	30	2	1,985	-0,03	67	42,5%	AC/FA
		L	9h26		1,97					
F	22/02/14	A	18h31	34	3,8	3,675	-0,25	44	46,2%	Budd Chiari
		L	19h05		3,55					
H	14/03/14	A	9h59	32	4,1	4,265	0,33	62	44,5%	AC/FA
		L	10h31		4,43					

Annexe 5 – Echantillon total :

Sexe	date		heures	délai(min)	INR	moy. INR	Ecart	Age	Hite	Indication
H	24/06/13	A	7h05	342	3,3	3,585	0,57	75	36,60%	AC/FA
		L	12h47		3,87					
H	02/07/17	A	9h20	252	1,6	1,77	0,34	67	47,80%	AC/FA
		L	13h42		1,94					
F	02/07/13	A	10h35	325	2,6	2,695	0,19	85	46,20%	AC/FA
		L	16h07		2,79					
H	22/07/13	A	8h46	279	2,3	2,385	0,17	77	44,40%	TVP
		L	13h25		2,47					
F	22/07/13	A	7h30	355	1,2	1,32	0,24	71	46,90%	EP
		L	13h25		1,44					
F	22/07/13	A	9h20	175	1,6	1,69	0,18	93	40,20%	AC/FA
		L	12h15		1,78					
H	22/07/13	A	9h45	133	1,3	1,345	0,09	68	34,50%	EP
		L	11h58		1,39					

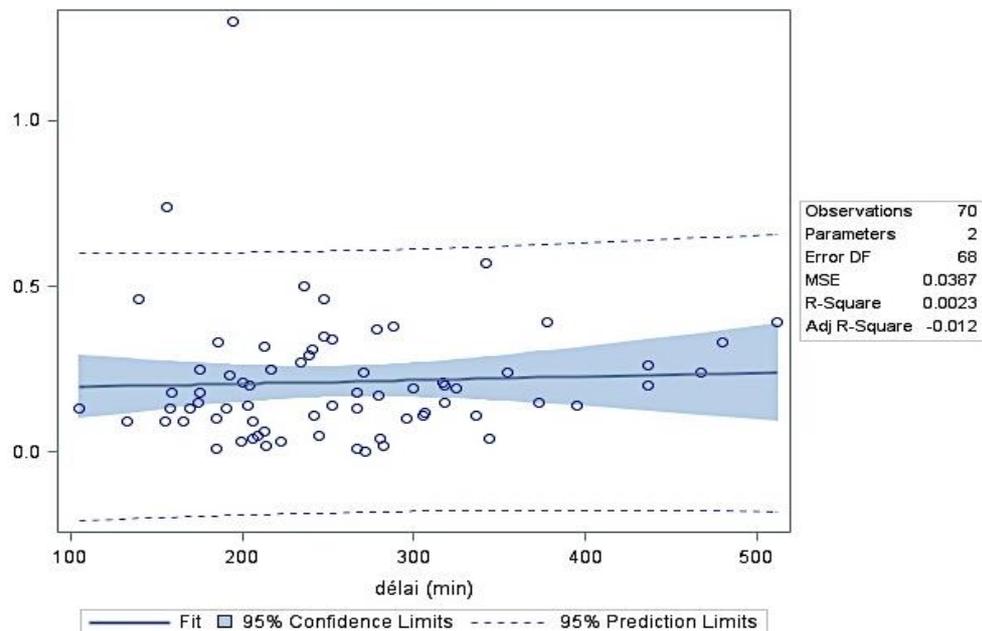
H	23/07/13	A	8h40	278	1,9	2,085	0,37	75	49,20%	AC/FA
		L	13h18		2,27					
H	23/07/13	A	9h45	204	2,1	2,2	0,2	82	49,40%	EP
		L	13h09		2,3					
H	23/07/13	A	7h00	378	1,8	1,995	0,39	75	36,60%	AC/FA
		L	13h18		2,19					
H	25/07/13	A	8h00	300	2,9	2,995	0,19	77	50,30%	AC/FA
		L	13h00		3,09					
H	26/07/13	A	10h30	159	2,2	2,29	0,18	61	45,10%	TVP
		L	13h09		2,38					
H**	26/07/13	A	7h30	288	3,8	3,61	-0,38	70	48,20%	leiden
		L	12h18		3,42					
H	26/07/13	A	8h00	267	1,2	1,29	0,18	77	44,40%	TVP
		L	12h27		1,38					
F	29/07/13	A	11h00	234	1,5	1,635	0,27	76	43,30%	EP
		L	14h54		1,77					
F	30/07/13	A	9h50	186	2	2,165	0,33	68	45,20%	TVP
		L	12h56		2,33					
F	31/07/13	A	9h20	223	3,2	3,185	-0,03	71	42,90%	AC/FA
		L	13h03		3,17					
F	05/08/13	A	10h20	158	2,2	2,265	0,13	88	36,80%	AC/FA
		L	12h58		2,33					
H	08/08/13	A	9h40	185	1,7	1,65	0,1	68	34,50%	EP
		L	12h45		1,6					
F	08/08/13	A	10h00	170	1,6	1,665	0,13	93	40,20%	AC/FA
		L	12h50		1,73					
F	12/08/13	A	10h30	200	1,4	1,505	0,21	76	43,30%	EP
		L	14h50		1,61					
H	16/08/13	A	8h15	318	2,5	2,575	0,15	92	35,50%	AC/FA
		L	13h33		2,65					
F	22/08/13	A	9h00	239	3,2	3,055	-0,29	93	40,20%	AC/FA
		L	12h59		2,91					
H	22/08/13	A	9h35	214	2,5	2,51	0,02	68	34,50%	EP
		L	12h59		2,52					
F	23/08/13	A	7h55	267	1,4	1,405	0,01	71	46,90%	EP
		L	12h22		1,41					
F	27/08/13	A	8h25	193	2,4	2,515	0,23	89	42,90%	AC/FA
		L	11h38		2,63					
H	29/08/13	A	7h40	336	2,4	2,455	0,11	77	50,30%	AC/FA
		L	13h16		2,51					
F	29/08/13	A	10h10	195	5,5	4,85	-1,3	71	42,90%	AC/FA
		L	13h25		4,2					
H	30/08/13	A	7h00	467	3,4	3,52	0,24	75	36,60%	AC/FA
		L	14h47		3,64					

F	30/08/13	A	7h30	437	1,9	2	0,2	77	42%	sténose
		L	14h47		2,1					
H	02/09/13	A	8h35	317	2,2	2,305	0,21	77	45,30%	AC/FA
		L	13h52		2,41					
F	09/09/13	A	10h00	140	3,3	3,53	0,46	48	44,10%	AC/FA
		L	12h20		3,76					
H	12/09/13	A	8h45	272	3,1	3,1	0	87	41,60%	AC/FA
		L	13h17		3,1					
H	19/09/13	A	10h20	213	2,2	2,355	0,32	82	49,40%	EP
		L	13h53		2,52					
F**	23/09/13	A	10h25	174	3,7	3,675	-0,15	58	37%	Valve mécanique
		L	13h19		3,65					
H	25/09/13	A	9h25	191	0,9	0,965	0,13	84	41,20%	TVP
		L	12h36		1,03					
F	25/09/13	A	9h40	156	2,7	3,07	0,74	48	44,10%	AC/FA
		L	12h16		3,44					
H**	03/10/13	A	7h35	512	3,5	3,305	-0,39	70	48,20%	leiden
		L	16h07		3,11					
H	03/10/13	A	8h35	480	4,7	4,535	-0,33	77	44,40%	TVP
		L	16h35		4,37					
H	03/10/13	A	9h05	437	1,9	2,03	0,26	84	41,20%	TVP
		L	16h22		2,16					
H	07/10/13	A	8h00	296	2,4	2,35	-0,1	77	50,30%	AC/FA
		L	12h56		2,3					
H	03/10/13	A	9h00	236	3,4	3,15	-0,5	84	41,20%	TVP
		L	12h56		2,9					
F	07/10/13	A	9h30	306	2,6	2,66	0,12	89	36,70%	AC/FA
		L	12h56		2,72					
H	14/10/13	A	8h45	241	2,5	2,345	-0,31	68	34,50%	EP
		L	12h46		2,19					
H	16/10/13	A	9h00	248	3,4	3,225	-0,35	84	41,20%	TVP
		L	13h08		3,05					
H	28/10/13	A	9h09	242	2,3	2,255	-0,11	83	49,30%	AC/FA
		L	13h11		2,21					
F	28/10/13	A	10h02	344	1,8	1,82	0,04	71	42,90%	AC/FA
		L	15h46		1,84					
H	30/10/13	A	9h00	248	3,3	3,07	-0,46	84	41,20%	TVP
		L	13h08		2,84					
F	30/10/13	A	9h30	318	1,7	1,8	0,2	89	36,70%	AC/FA
		L	13h08		1,9					
H	31/10/13	A	10h05	373	2	2,075	0,15	61	45,10%	TVP
		L	16h18		2,15					
H	04/11/13	A	8h15	305	3,4	3,345	-0,11	75	49,20%	AC/FA
		L	13h20		3,29					

F	05/11/13	A	11h06	105	2,5	2,565	0,13	48	44,10%	AC/FA
		L	12h51		2,63					
H	15/11/13	A	8h10	282	2,5	2,48	-0,02	77	44,40%	TVP
		L	12h52		2,48					
F	04/12/13	A	8h45	213	2,6	2,57	-0,06	82	39,50%	AC/FA
		L	12h18		2,54					
F	07/01/14	A	9h40	206	3,4	3,38	-0,04	71	42,90%	AC/FA
		L	13h06		3,36					
H	10/01/14	A	7h00	395	1,4	1,47	0,14	75	36,60%	AC/FA
		L	13h35		1,54					
F	17/01/14	A	10h30	203	1,2	1,27	0,14	71	42,90%	AC/FA
		L	12h53		1,34					
H	20/01/14	A	8h40	271	2,2	2,32	0,24	77	50,30%	AC/FA
		L	13h11		2,44					
H	20/01/14	A	9h45	206	2,7	2,745	0,09	63	40,20%	EP
		L	13h11		2,79					
H	24/01/14	A	9h45	267	1,2	1,265	0,13	79	40,70%	Flutter
		L	14h12		1,33					
H	24/01/14	A	10h00	252	1,5	1,57	0,14	63	40,20%	EP
		L	14h12		1,64					
H	12/02/14	A	8h50	245	2,5	2,475	-0,05	63	40,20%	EP
		L	12h55		2,45					
H	12/02/14	A	10h00	175	2,7	2,825	0,25	67	50,30%	AC/FA
		L	12h55		2,95					
F**	12/02/14	A	10h20	155	3,9	3,855	-0,09	58	37%	Valve mécanique
		L	12h55		3,81					
H	20/02/14	A	9h25	217	2,1	2,225	0,25	83	49,30%	AC/FA
		L	13h02		2,35					
H	20/02/14	A	11h05	166	1,6	1,645	0,09	63	40,20%	EP
		L	13h51		1,69					
F	21/02/14	A	10h25	209	1,6	1,625	0,05	71	42,90%	AC/FA
		L	13h54		1,65					
H	24/02/14	A	9h30	280	1,6	1,58	-0,04	63	40,20%	EP
		L	14h10		1,56					
H	27/02/14	A	9h30	199	2,2	2,185	-0,03	63	40,20%	EP
		L	12h49		2,17					
F	07/03/14	A	9h50	185	1,5	1,505	0,01	67	43,40%	TVP
		L	12h55		1,51					

	INR automesure > INR Laboratoire	21/70
	Délai > 4 heures	37/70
	en zone thérapeutique pour seulement une des mesure	9/70
**	cible d'INR entre 3 et 4,5	4/70

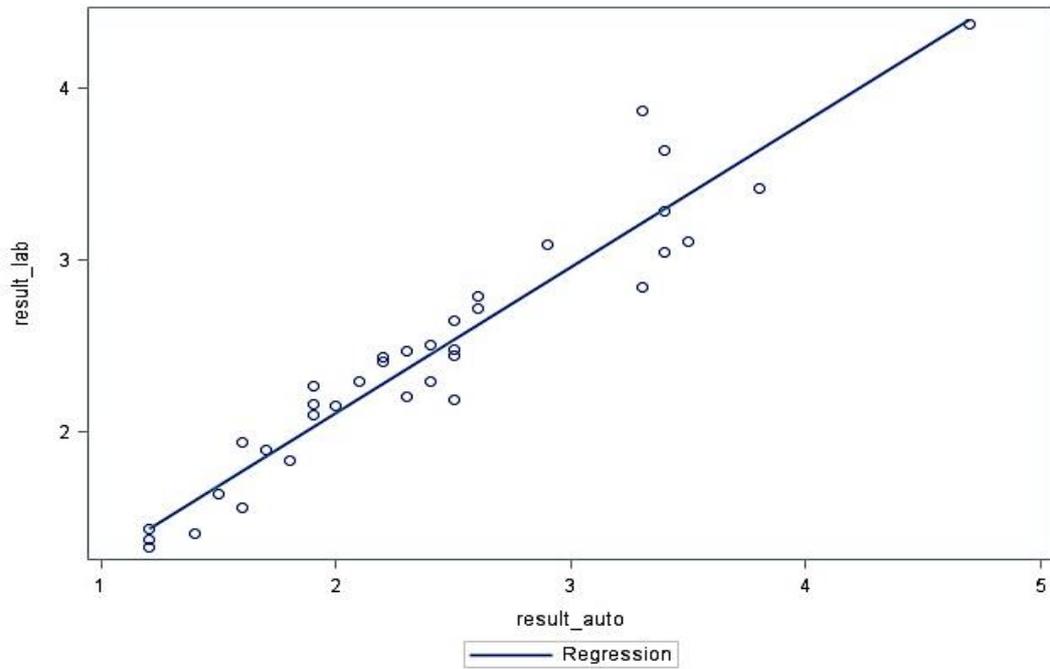
Annexe 6 – coefficient Béta et intervalle de confiances à 95% pour l’association entre l’écart d’INR entre les deux méthodes basé sur une régression linéaire selon le délai :



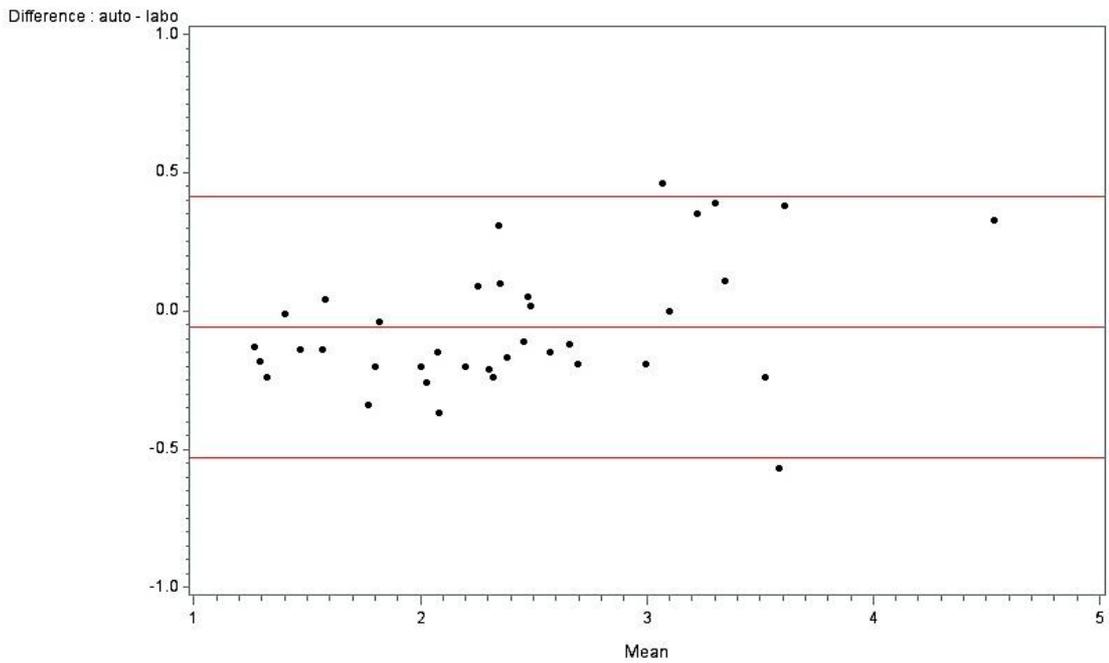
Régression linéaire des écarts d’INR sur le délai

Annexe 7 – Tests statistiques du groupe délai

A_ sous groupe délai > 4 heures :

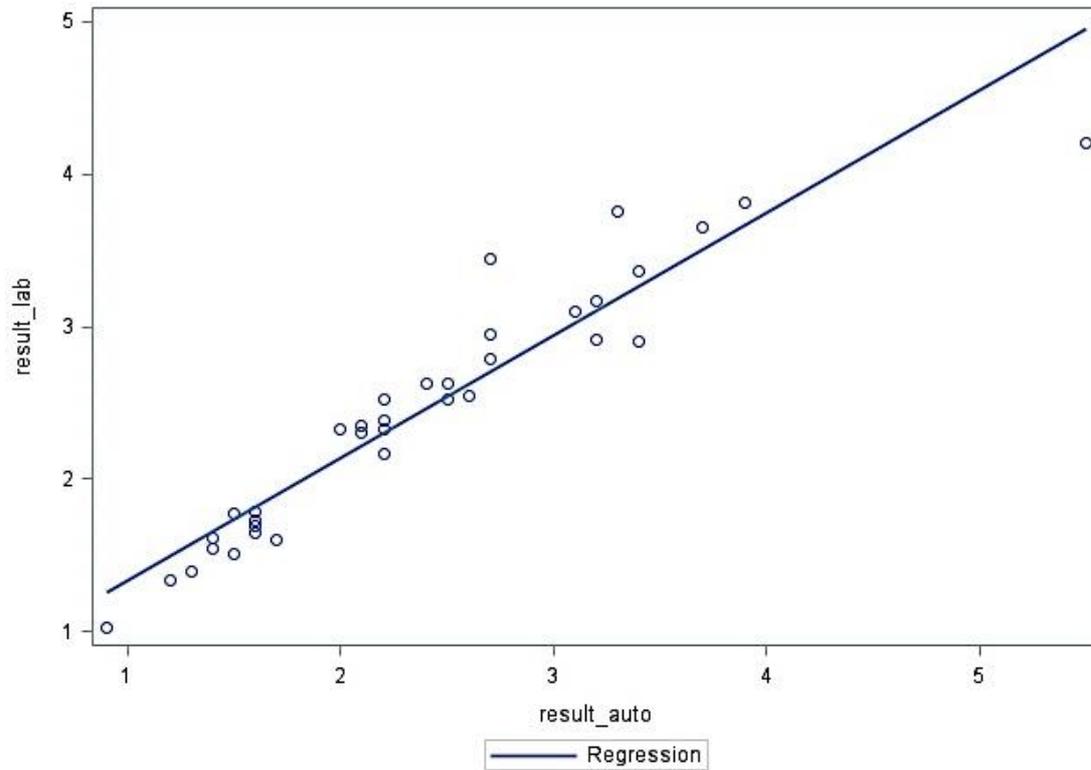


Corrélation Pearson, délai > 4 heures.

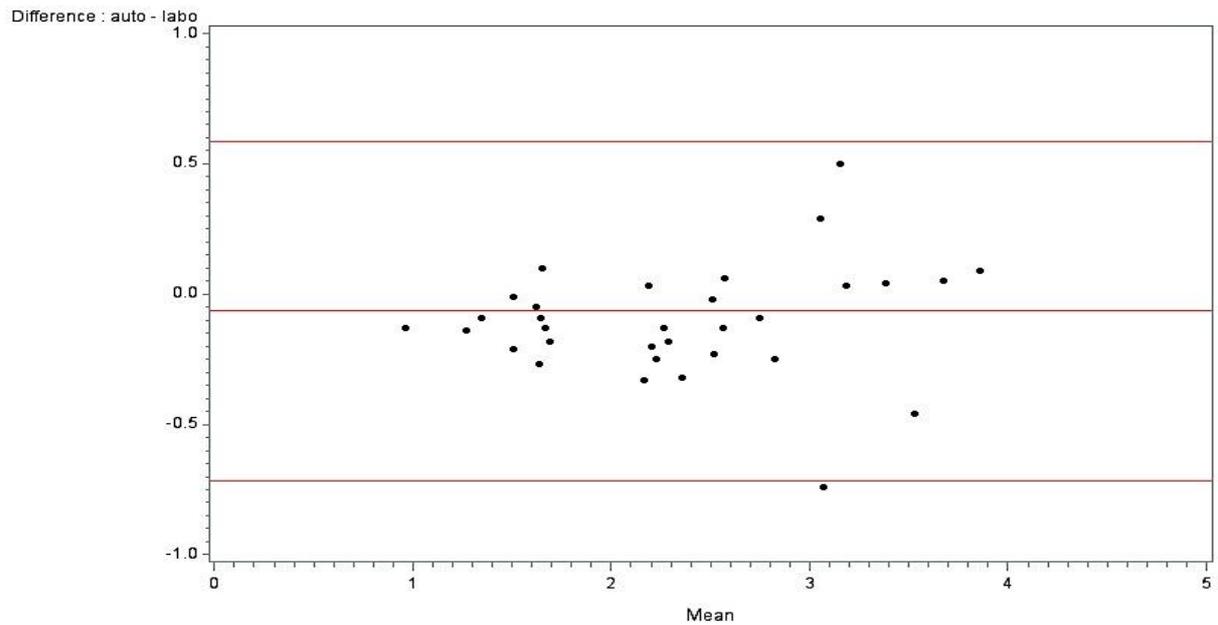


Test Bland Altman groupe délai > 4 heures.

B_ Sous groupe délai < 4 heures :



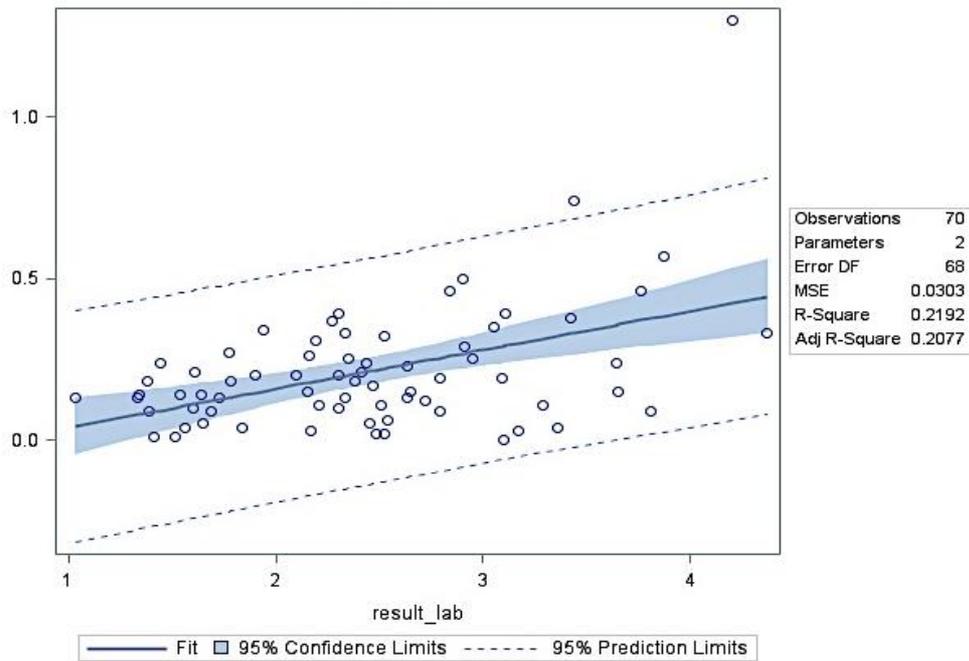
Corrélation Pearson, délai < 4 heures



Test Bland Altman groupe délai < 4 heures.

Annexe 8 – coefficient Béta et intervalle de confiances à 95% pour l’association entre l’écart d’INR entre les deux méthodes basé sur une régression linéaire sur la valeur d’INR

laboratoire



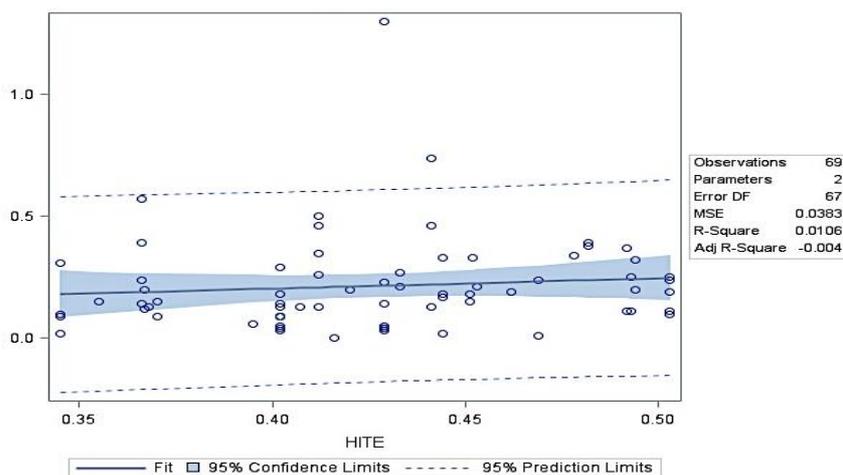
Régression linéaire des écarts d'INR sur l'INR laboratoire

Annexe 9 – Régression linéaire des écarts d'INR sur le taux d'hématocrite.

Coefficient béta et valeur de p pour les associations entre l'écart d'INR entre les deux méthodes basées sur des régressions linéaires.

Variable	Béta	p^*
Taux d'hématocrite (en %)	0,435	$p = 0,3995$

p^* seuil de significativité $p < 0,05$ Béta : coefficient de la régression linéaire



Régression linéaire des écarts d'INR sur l'hématocrite.

8_ Bibliographie

1 recommandation GEHT septembre 2000 (formation biologie médicale N° 20 : hémostase et thrombose. Bioforma).

Available from : <http://www.quali-bio.com/CahiersCd1/Cahier20.pdf>

2 HAS. Evaluation de l'auto surveillance de l'INR chez des patients adulte traités par AVK. En vue de la prise en charge par l'assurance maladies des dispositifs d'automesure de l'INR 2008 (mis à jour en 2009) :

Available from : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf

3 ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) juillet 2012. Available from: <http://www.anism.sante.fr>

4 ANSM, Les anticoagulants en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014
Available from : <http://www.anism.sante.fr> : ANSM-rapport_NACOs-avril_2014-1.pdf (78 pages).

5 Etude EMIR : Effet Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux, Décembre 2007.

Available from:

http://anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf

6 Chiron Benoit et al. Enquête sur les conditions de réalisation des prélèvements d'INR à domicile-pile ou face ? Exercer 2011 ; 95 :4-9 Available from :

http://www.bichatlarib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=318 Site certifié en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS)

7 Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2007;118:54-61.

8 Cambus J, Simonnet V, Boneu B, léger P. Antivitamines K : utilisation pratique. *Hématologie* [serial on the Internet]. 2003.

9 Centre hospitalier de Besançon. Pôle cœur – poumon. Available from : besancon-cardio.org/cours/55-anticoagulants-avk.php

10 AFSSAPS : mise au point sur le bon usage des antivitamines K (AVK), actualisation d'Avril 2009. Available from : <http://www.anism.sante.fr>

11 Score de CHADS2 et CHADS2-VASc available from : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf>

12 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5.

13 ENEIS : étude nationale sur les évènements indésirables graves liés aux soins. DREES. Fascicule Etudes et Résultats N° 398, mai 2005 et Série Etude et Recherche n° 110, septembre 2007.

14 Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, à propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgences Pratiques* 2002 ; 54 : 3-5

15 Etude de l'ANSM : Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. Juillet 2012. Available from : <http://www.anism.sante.fr>

16 Les Thématiques Prescrire : support documentaire de la formation Thromboses et anticoagulants : Session mai-août 2013.

17 Mungall D, White R. Aging and warfarin therapy. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 15;117(10):878-9.

18 van Geest-Daalderop JH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, Hoekstra MM, van den Besselaar AM. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem.* 2005 Mar;51(3):561-8.

19 HAS. Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques. Available from : <http://www.has-sante.fr>

20 Nishiyama J, Matsuda M, Urimoto G, Sakamoto R, Ito K, Suzuki T. Applicability of a compact PT-INR measuring device CoaguChek XS to perioperative management. *Tokai J Exp Clin Med.* 2011 Dec;36(4):134-8.

21 Lawrie AS, Hills J, Longair I, Green L, Gardiner C, Machin SJ, et al. The clinical significance of differences between point-of-care and laboratory INR methods in over-anticoagulated patients. *Thromb Res.* 2012 Jul;130(1):110-4.

22 Chatap G, Karami A, Bendahmane M, Landre T, Giraud K, Ratiney R, Cornu H. Prospective validation study of a point-of-care device for monitoring oral anticoagulation in a geriatric hospital. *La revue de gériatrie.* Volume 34, N°4. Avril 2013.

23 Colella MP, Fiusa MM, Orsi FL, de Paula EV, Annichino-Bizzacchi JM. Performance of a point-of-care device in determining prothrombin time in an anticoagulation clinic. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Mar;23(2):172-4.

24 Bajolle F, Lasne D, Elie C, Cheurfi R, Grazioli A, Traore M, et al. Home point-of-care international normalised ratio monitoring sustained by a non-selective educational program in children. *Thromb Haemost.* 2012 Oct;108(4):710-8.

25 Bardakci H, Altintas G, Cicek OF, Kervan U, Yilmaz S, Kaplan S, et al. Comparison of the CoaguChek XS handheld coagulation analyzer and conventional laboratory methods measuring international normalised ratio (INR) values during the time to therapeutic range after mechanical valve surgery. *J Card Surg.* 2013 May;28(3):254-7.

26 Hur M, Kim H, Park CM, La Gioia A, Choi SG, Choi JH, et al. Comparison of international normalized ratio measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R coagulation analyzers. *Biomed Res Int.* 2013;2013:213109.

27 Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb;10(2):251-60.

28 HAS. Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission. 18 avril 2007. Available from : <http://www.has-sante.fr>

29 évaluation éducation au traitement anticoagulant et système d'automesure INR avec Coaguchek XS chez enfant. Available from : <https://www-em--premium-com.docadis.upstlse.fr/showarticlefile/841532/main.pdf>

30 Shiach CR, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *Br J Haematol.* 2002 Nov;119(2):370-5.

31 Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Point-of-care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. A multicenter clinical experience. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. *Am J Clin Pathol.* 2001 Feb;115(2):288-96.

- 32** Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res.* 2008;123(2):381-9.
- 33** Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol.* 2005 Mar 10;99(1):37-45.
- 34** Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 4;367(9508):404-11.
- 35** Gérard Helft, Jacques Blacher. Automesure de l'INR : pour quels patients? *Presse Med.* 2008 ; 37 : 1069_1072. Elsevier Masson SAS
- 36** Pernod G, Labarere J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med.* 2008 Sep;23(9):1441-6.
- 37** Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet.* 1998 Nov 7;352(9139):1505-9.
- 38** HAS. Guide méthodologique. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Juin 2007.
Available from : <http://www.ameli.fr/>
- 39** Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 4;142(1):1-10.

40 Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller JM, Cailleux N, Magne JC, Soubrane JC, Borg JY, Lévesque H. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. *Revue de Médecine Interne*. 2009 Jul; 30(7):567-72

41 Léger P, Cambres J.P, Baneu B, Boccalon H. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2003 ; 15 (6) : 288 – 90

42 Boccalon H, Bura Rivière A, Cambus JP, Mismetti P, Laporte S. Comparaison de deux méthodes de gestion d'un traitement antivitamine K: clinique des anticoagulants (CAC) versus suivi conventionnel: étude randomisée de 1005 patients. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2007 Sep;32:59

43 Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. Paris : CES ; 2003

44 Gilles LE PAPE. AnaStats Tours. Available from :

www.anastats.fr/stats/Documents/Conferences/Petits%20echantillons.pdf

45 Christensen TD, Jensen C, Larsen TB, Maegaard M, Christiansen K, Sørensen B. International Normalized Ratio (INR), coagulation factor activities and calibrated automated thrombin generation - influence of 24 h storage at ambient temperature. *Epub* 2009 May 26. *Int J Lab Hematol*. 2010 Apr;32(2):206-14. *Epub* 2009 May 26.

46 Adcock D, Kressin D, Marlar RA. The effect of time and temperature variables on routine coagulation tests. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998 Sep;9(6):463-70.

47 Azarnoush K, Dorigo E, Pereira B, Dauphin C, Geoffroy E, Dauphin N, et al. Mid-term results of self-testing of the international normalized ratio in adults with a mechanical heart valve. *Thromb Res*. 2014 Feb;133(2):149-53.

48 HAS. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran

(Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). septembre 2013. Available from : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf

49 Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010 Sep 18;376(9745):975-83.

50 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.

51 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

9_ Serment médical

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Les AVK sont des traitements anticoagulants très largement prescrits ; ils sont responsables du plus fort taux d'hospitalisation pour effet indésirable. En France, leur efficacité est évaluée par le dosage au laboratoire de l'INR. Dans la majorité des cas la prise de sang est réalisée à domicile et le délai d'analyse dépasse souvent les délais recommandés (théoriquement de 4 heures maximum). L'objectif de notre travail était de savoir si le délai d'analyse des tubes au laboratoire influençait le dosage de l'INR ?

Une étude analytique transversale a été réalisée en comparant l'INR capillaire (résultat donné instantanément par CoaguChek® XS lors de la prise de sang) à celui du laboratoire en fonction du délai d'analyse. Nous avons étudiés 70 patients, pour lesquels nous disposions d'un INR laboratoire et d'un INR capillaire. Des tests paramétriques de comparaison des deux techniques de mesure ont été réalisés afin d'évaluer l'équivalence, la corrélation et la concordance.

Nous avons constaté une bonne corrélation et concordance sur population totale entre les 2 INR. Nous avons ensuite étudié l'influence du délai sur les résultats des INR et n'avons pas observé de différence entre les deux techniques, même si le délai de 4h était dépassé.

De façon intéressante, nous avons constaté que plus l'INR laboratoire était haut, plus les écarts de mesure entre les deux techniques étaient importants : dans ces situations d'INR élevé, l'auto mesure avait tendance à sur estimer les valeurs du laboratoire.

Notre travail montre donc que l'auto mesure est efficace dans la surveillance du TP/INR des patients en zone rurale, mais aussi que la surveillance de l'INR au laboratoire reste fiable même si le délai recommandé de 4h est dépassé.

Les déséquilibres du traitement par AVK ne semblent pas être imputable au délai d'analyse du laboratoire. La problématique de l'éducation thérapeutique des patients sous AVK reste inchangée en France, rendant difficile la surveillance par auto mesure.