



**HAL**  
open science

# Precision of point-of-care international normalized ratio measurement to diagnose trauma-induced coagulopathy

Thomas Mistral

► **To cite this version:**

Thomas Mistral. Precision of point-of-care international normalized ratio measurement to diagnose trauma-induced coagulopathy. Human health and pathology. 2017. dumas-01496524

**HAL Id: dumas-01496524**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01496524>**

Submitted on 27 Mar 2017

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2017

N°

# **Precision of point-of-care international normalized ratio measurement to diagnose trauma-induced coagulopathy**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Thomas MISTRAL

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

LE 21 MARS 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président : M. le Professeur Jean-François PAYEN

Membres : M. le Professeur Pierre BOUZAT (directeur de thèse)

M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Professeur Benoit POLACK

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	<b>POLACK Benoît</b>	<b>Hématologie</b>
PU-PH	<b>POLOSAN Mircea</b>	<b>Psychiatrie d'adultes</b>
PU-PH	<b>PONS Jean-Claude</b>	<b>Gynécologie obstétrique</b>
PU-PH	<b>RAMBEAUD Jacques</b>	<b>Urologie</b>
PU-PH	<b>RAY Pierre</b>	<b>Biologie et médecine du développement et de la reproduction</b>
PU-PH	<b>REYT Émile</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>RIGHINI Christian</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>ROMANET Jean Paul</b>	<b>Ophthalmologie</b>
PU-PH	<b>ROSTAING Lionel</b>	<b>Néphrologie</b>
MCU-PH	<b>ROUSTIT Matthieu</b>	<b>Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie</b>
MCU-PH	<b>ROUX-BUISSON Nathalie</b>	<b>Biochimie, toxicologie et pharmacologie</b>
MCU-PH	<b>RUBIO Amandine</b>	<b>Pédiatrie</b>
PU-PH	<b>SARAGAGLIA Dominique</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
MCU-PH	<b>SATRE Véronique</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>SAUDOU Frédéric</b>	<b>Biologie Cellulaire</b>
PU-PH	<b>SCHMERBER Sébastien</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>SCHWEBEL-CANALI Carole</b>	<b>Réanimation médicale</b>
PU-PH	<b>SCOLAN Virginie</b>	<b>Médecine légale et droit de la santé</b>
MCU-PH	<b>SEIGNEURIN Arnaud</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>STAHL Jean-Paul</b>	<b>Maladies infectieuses, maladies tropicales</b>
PU-PH	<b>STANKE Françoise</b>	<b>Pharmacologie fondamentale</b>
MCU-PH	<b>STASIA Marie-José</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>STURM Nathalie</b>	<b>Anatomie et cytologie pathologiques</b>
PU-PH	<b>TAMISIER Renaud</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>TERZI Nicolas</b>	<b>Réanimation</b>
MCU-PH	<b>TOFFART Anne-Claire</b>	<b>Pneumologie</b>
PU-PH	<b>TONETTI Jérôme</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
PU-PH	<b>TOUSSAINT Bertrand</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>VANZETTO Gérald</b>	<b>Cardiologie</b>
PU-PH	<b>VUILLEZ Jean-Philippe</b>	<b>Biophysique et médecine nucléaire</b>
PU-PH	<b>WEIL Georges</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>ZAOUI Philippe</b>	<b>Néphrologie</b>
PU-PH	<b>ZARSKI Jean-Pierre</b>	<b>Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie</b>

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale

**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS AU JURY

*M. le Professeur Jean-François PAYEN*

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, et de juger mon travail. Je vous suis sincèrement reconnaissant du soutien et de la confiance que vous m'accordez depuis mon accueil au pôle anesthésie-réanimation, alors que je quittais la radiologie, jusqu'à aujourd'hui pour mes perspectives professionnelles futures au CHU de Grenoble. Merci également pour l'encadrement (avec l'équipe 5 du GIN) de mon année recherche, sur le projet Oxy-TC. Je m'efforce de conserver la rigueur scientifique que j'y ai rencontrée.

*M. le Professeur Pierre BOUZAT*

Merci Pierre pour ton investissement qui a été essentiel pour mener à bien ce travail. En tant que directeur de thèse, c'est avec l'efficacité, la clarté, et la justesse qui te caractérisent que j'ai pu le mieux profiter de ton expérience, en particulier pour la rédaction en anglais. Pour le reste, je te remercie pour l'encadrement de mon mémoire sur les grades C, et pour le dynamisme que tu apportes à la traumatologie grenobloise.

*M. le Professeur Pierre ALBALADEJO*

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci, en tant que responsable pédagogique, d'avoir participé à la qualité de ma formation d'anesthésiste-réanimateur grenoblois, à partir du jour où vous m'avez chaleureusement accueilli avec Mr PAYEN.

*M. le Professeur Benoit POLACK*

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury, et d'apporter le point de vue de votre spécialité, l'hématologie, à mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mes remerciements respectueux.



# TABLE DES MATIERES

RESUME .....	8
ABSTRACT.....	10
INTRODUCTION .....	12
METHODS .....	13
RESULTS .....	16
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	25
ANNEXES .....	27
REFERENCES .....	35
SERMENT D’HIPPOCRATE .....	39
REMERCIEMENTS.....	40

# Précision de la mesure délocalisée de l'INR pour diagnostiquer la coagulopathie post-traumatique

## RESUME

*Contexte* : La coagulopathie post traumatique (TIC – *trauma-induced coagulopathy*) est fréquente après un traumatisme sévère. La détection de cette TIC repose sur des tests de coagulation conventionnels, comprenant le calcul de l'*international normalized ratio* (INR). Des dispositifs ont été développés pour obtenir rapidement l'INR au lit du patient, à partir d'un échantillon de sang total. L'objectif de cette étude était d'évaluer la précision du Coaguchek® XS Pro pour mesurer l'INR à l'admission à l'hôpital d'un patient victime d'un traumatisme sévère.

*Méthodes* : Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle dans un centre d'accueil des patients traumatisés (« trauma center ») de niveau I. Entre janvier 2015 et mai 2016, chez 98 patients suspects d'une hémorragie aigüe post-traumatique, une mesure de l'INR au lit du patient sur sang total (POC-INR – « point of care INR », INR délocalisé) était réalisée de façon concomitante aux tests de coagulation conventionnels en laboratoire, déterminant l'INR sur plasma (lab-INR). L'agrément entre les deux méthodes pour classer les patients en catégories d'INR prédéfinies (coagulation normale, TIC modérée et TIC sévère) était évalué à l'aide du test kappa de Cohen avec pondération quadratique. La corrélation entre POC-INR et lab-INR était mesurée avec le coefficient de Pearson. Nous avons également effectué une analyse de Bland et Altman.

*Résultats* : L'agrément entre lab-INR et POC-INR était modéré (Kappa = 0,45 [IC 95% 0.36-0.50]) et la corrélation entre les deux mesures était également médiocre (coefficient de Pearson

= 0.44 [IC 95% 0.27-0.59]). Avec l'analyse de Bland et Altman, la différence moyenne (biais) de l'INR était de 0,22 [IC 95% 0.02-0.42], et l'écart type (précision) des différences de 1,01.

*Conclusion* : Le dispositif Coaguchek® XS Pro n'est pas fiable pour la mesure délocalisée de l'INR. Son agrément modéré avec le lab-INR réduit l'utilité de ce type d'appareil chez le patient traumatisé sévère.

*Niveau de preuve* : Etude diagnostique, de niveau III.

*Mots clés* : Coagulopathie post-traumatique ; mesure délocalisée ; international normalized ratio ; traumatisme sévère.

*Liens d'intérêts* : Le laboratoire Roche nous a fourni le dispositif Coaguchek® XS Pro et les bandelettes pour la réalisation de l'étude. Le protocole d'étude, les analyses et l'écriture du manuscrit ont été réalisés de façon totalement indépendante.

# ABSTRACT

*Background:* Trauma-induced coagulopathy (TIC) is a common feature after severe trauma. Detection of TIC is based upon classic coagulation tests including international normalized ratio (INR) value. Point-of-care (POC) devices have been developed to rapidly measure INR at the bedside on whole blood. The aim of the study was to test the precision of the Coagucheck® XS Pro device for INR measurement at hospital admission after severe trauma.

*Methods:* We conducted a prospective observational study in a French level I trauma center. From January 2015 to May 2016, 98 patients with a suspicion of a post-traumatic acute hemorrhage had POC-INR measurement on whole blood concomitantly to classic laboratory INR determination (lab-INR) on plasma at hospital admission. The agreement between the two methods in sorting three predefined categories of INR (normal coagulation, moderate TIC and severe TIC) was evaluated using the Cohen's kappa test with a quadratic weighting. The correlation between POC-INR and lab-INR was measured using the Pearson's coefficient. We also performed a Bland and Altman analysis.

*Results:* The agreement between the lab-INR and the POC-INR was moderate (Kappa = 0.45 [95% CI 0.36-0.50]) and the correlation between the two measurements was also weak (Pearson's coefficient = 0.44 [95% CI 0.27-0.59]). Using a Bland and Altman analysis, the mean difference (bias) for INR was 0.22 [95% CI 0.02-0.42], and the standard deviation (precision) of the difference was 1.01.

*Conclusion:* POC Coagucheck® XS Pro device is not reliable to measure bedside INR. Its moderate agreement with lab-INR weakens the usefulness of such device after severe trauma.

*Level of evidence:* Diagnostic study, Level-III

*Keywords:* trauma-induced coagulopathy; point-of-care device; international normalized ratio; severe trauma

*Conflict of interest statement:* Roche laboratory provided the Coagucheck® XS Pro device and strips for the study. Study design, analysis, and writing of the manuscript were performed independently.

# INTRODUCTION

Trauma-induced coagulopathy (TIC) is a common phenomenon after severe trauma and is associated with transfusion requirements, risk of complications and mortality (1). Early detection of TIC is based upon early and repeated monitoring of coagulation using a traditional laboratory determination of prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT) platelet counts and fibrinogen (2). Specifically, elevated INR was associated with death, multiple organ failure, and longer stay in hospital after severe trauma (3, 4). This parameter also predicted accurately the requirement for red blood cell transfusion, including massive transfusion, in the context of trauma (5). However, classic coagulation tests depend on laboratory processing, which are often delayed from the blood puncture. To overcome these limitations, point-of-care (POC) devices have been implemented to obtain a bedside assessment of the coagulation status on whole blood using viscoelastic method or bedside measurement of INR. Hence, POC-INR measurement device may provide a rapid, repeatable and low-cost measurement of real-time INR. Few studies evaluated POC devices for the diagnosis of TIC in the trauma bay (6-9). In these studies, POC-INRs were obtained with significant gain in time compared with laboratory INRs (lab-INR), but their agreement with lab-INRs and their precision to diagnose TIC differed significantly. None of these studies used the Coagucheck® XS Pro device after severe trauma.

The aim of our study was to evaluate the precision of INR measurement with POC Coagucheck® XS Pro device at the admission of severe trauma patients. We hypothesized an almost perfect agreement between POC-INR measurement and lab-INR measurement.

# METHODS

## *Study design and patients*

We conducted a prospective observational study in a level-I trauma center (Grenoble University Hospital, France) from January 2015 to May 2016. The Regional Institutional Ethics Committee (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB file number 2015-03, approval on January 13, 2015) approved the study design and, given its observational nature, waived the requirement for written informed consent. The study is recorded in [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), number: NCT02869737.

Inclusion criteria were patients older than 15 years-old admitted into the trauma bay for a suspicion of post-traumatic acute hemorrhage. Consecutive severe trauma patients were eligible if they had on admission at least one of the following items: 1) an hemodynamic instability defined by a systolic arterial blood pressure (SBP)  $\leq 90$  mmHg, 2) an hemodynamic stability (SBP  $> 90$  mmHg) with the use of vasopressor or fluid therapy  $> 20$  mL/kg, 2) a red blood cell transfusion before hospital admission, or 3) a specific post-traumatic lesion at high risk of coagulopathy: traumatic brain injury with a Glasgow Coma Score  $< 13$  before any sedation, severe chest trauma with first recorded pre-hospital pulse oximetry  $\leq 92\%$ , abdominal injury with positive ultrasonography, penetrating trauma, suspicion of spine injury, suspicion of pelvic ring fracture, or proximal amputation. Non-inclusion criteria were pregnant women, or a medical history interfering with the coagulation process (severe hepatic failure, cholestasis, digestive malabsorption, oral anticoagulation, heparin-based anticoagulation treatment, or fat-soluble vitamin deficiency).

### *Study protocol and data collection*

Patients were prospectively included at hospital admission. The following clinical data were collected: age, sex, vital variables on admission (GCS, SBP, Heart rate, and SpO<sub>2</sub>), transfusion requirements, Injury Severity Score (ISS), Sequential organ failure assessment (SOFA) on day 1, length of stay in intensive care unit (ICU), and in-hospital mortality. Regarding biological data, blood samples were drawn for central laboratory analysis. Coagulation assays with citrated-tube were collected to measure prothrombin time (PT) for the calculation of lab-INR [INR = (PT patient / PT normal)<sup>ISI</sup>, ISI: International sensitivity index], APTT, and fibrinogen concentration. Concomitantly, an independent nurse measured POC INR from the same blood puncture (POC-INR) with the Coaguchek® XS Pro (Roche laboratory, Meylan, France) device. POC-INR values were recorded in a case report form (CRF), and were not transmitted to the physician in charge of the patient.

### *POC measurements*

All measurements were obtained with a unique device to maximize reproducibility. The POC Coaguchek® XS Pro consists of an amperometric determination of the PT after activation of the coagulation with human recombinant thromboplastin. Conditions of testing respected carefully constructor's recommendations. At the patient's bedside, whole blood from venous puncture was used to release a drop (at least 8 µl) on a specific strip, which was inserted into the hand-sized device to provide POC-INR. ISI of Coaguchek® XS Pro was 1.0. The procedure was easy-going for any qualified nurse, and very fast (approximately one minute). Two types of quality control were performed: each strip was tested before use to detect deteriorated strips and the POC device was itself monitored monthly with a specific control-kit as recommended by the constructor. These tests were mandatory to perform POC-INR measurements and could not be overdriven.



### *Endpoints*

Primary outcome was the concordance in categorical sorting between POC-INR and lab-INR on admission. INR values were sorted in three categories: 1) normal INR value:  $\text{INR} < 1.2$ ; 2) moderate TIC:  $1.2 \leq \text{INR} < 1.5$ ; 3) severe TIC:  $\text{INR} \geq 1.5$  according to Frith et al. (3) and Peltan et al. (4).

Secondary outcomes were 1) the correlation between POC-INR and lab-INR values, and 2) the characteristics of the trauma population according to their lab-INR category.

### *Study size*

To be clinically relevant, we expected a kappa coefficient equal to 0.95 between POC-INR and lab-INR. The number of patients to include was set at 100 to obtain a 95% confidence interval (95% CI) between 0.85 and 0.99.

### *Statistical analysis*

Descriptive statistics included frequencies for categorical variables, and median values (25th-75th percentiles) for continuous variables. The concordance between POC-INR and lab-INR in sorting the three pre-defined classes of INR was analyzed using Cohen's Kappa test with a quadratic weighting. Using the laboratory measurement as the gold standard, we performed a linear regression analysis to test the correlation between lab-INR and POC-INR and calculated the Pearson correlation coefficient. Statistical analysis was performed with the software STATA 13.1 (Stata Corp®, College Station, TX). Pearson's coefficients and Kappa test were presented with their 95% confidence interval (95% CI). Agreement between the two methods was also assessed by the method of Bland and Altman, calculating the mean difference (bias,  $d$ ) with the standard deviation of the differences (precision,  $s$ ) and the limits of agreement ( $d \pm 2s$ ).

## RESULTS

Flow chart of eligible patients and reasons for non-inclusion are presented in **Figure 1**. Within the study period, 98 severe trauma patients were considered for final analysis with no missing data on the primary outcome (complete case analysis). Patient's characteristics are presented in **Table 1**. Median lab-INR was 1.2 [1.1-1.3], with 46 patients with normal coagulation state, 35 patients with moderate TIC, and 17 patients with severe TIC. Characteristics of the study population according to their lab-INR category are presented in **Table 1**. The agreement between the POC-INR the lab-INR in sorting the three predefined classes of INR was moderate with a kappa equal to 0.45 [95% CI 0.36-0.50] (**Table 2**). The correlation between POC-INR values and lab-INR values was weak with a Pearson's coefficient equal to 0.44 [95% CI 0.27-0.59] (**Figure 2**). Using Bland-Altman analysis, the overall mean difference (bias, d) was 0.22 [95% CI 0.02-0.42], and standard deviation of the differences (precision, s) was 1.01. **Figure 3** presents the limits of agreement ( $d \pm 1.96 s$ , from -1.76 to 2.20).

**Table 1:** Characteristics of the whole study population and according to their coagulation status on admission. Normal coagulation status was defined by a laboratory INR (lab-INR) < 1.2, moderate trauma-induced coagulopathy (TIC) by  $1.2 \leq \text{lab-INR} < 1.5$ , and severe TIC by a lab-INR  $\geq 1.5$ .

Variables	Lab-INR < 1.2 n = 46 patients	Lab-INR [1.2-1.5[ n = 35 patients	Lab-INR $\geq 1.5$ n = 17 patients	Total population N= 98 patients
Age, years	42 [30-55]	41 [22-55]	44 [35-48]	42 [27-55]
Male, n (%)	41(89)	34 (97)	17 (100)	92
Blunt trauma, n (%)	40 (87)	33 (94)	13 (76)	86
Patients with pre-hospital fluid therapy > 20 ml/kg, n (%)	24 (52)	18 (51)	11 (65)	53
Patients with pre-hospital RBC transfusion, n (%)	1 (2)	2 (6)	3 (18)	6
Patients with pre-hospital mechanical ventilation, n (%)	10 (22)	17 (49)	11 (65)	38
First recorded pre-hospital pulse oximetry (SpO <sub>2</sub> ), %	96 [92-98]	94 [87-97]	48 [0-96]	96 [89-98]
Patients with first recorded SpO <sub>2</sub> $\leq$ 92%, n (%)	9 (20)	10 (29)	3 (18)	22
Vital variables on admission				
Heart rate, Beats/min	80 [70-105]	93 [70-110]	95 [75-100]	89 [10-105]
Systolic arterial blood pressure, mmHg	120 [110-140]	120 [110-135]	90 [75-110]	120 [103-140]
SBP $\leq$ 90 mmHg, n (%)	4 (9)	4 (11)	11 (65)	19
Glasgow Coma Scale before sedation	15 [12-15]	11 [6-15]	3 [3-14]	14 [6-15]
Patients with GCS < 13, n (%)	12 (26)	18 (51)	10 (59)	40
Patients with vasopressor on admission, n (%)	20 (43)	18 (51)	16 (94)	54
Positive Focused Assessment Sonography for Trauma, n (%)	12 (26)	15 (43)	10 (59)	37
POC INR on admission	1.0 [1.0-1.1]	1.1 [1.1-1.2]	1.3 [1.2-1.4]	1.1 [1.0-1.2]
Laboratory coagulation variables on admission				

Prothrombin time (PT), %	92 [87-100]	72 [70-77]	45 [40-53]	79 [70-92]
INR	1.1 [1.0-1.1]	1.2 [1.2-1.3]	1.8 [1.6-2.0]	1.2 [1.1-1.3]
Activated partial thromboplastin time (APTT), sec	28.8 [27.2-31.4]	30.8 [29.8-33.7]	50.5 [37.1-57.5]	30.8 [28.6-35.4]
Fibrinogen concentration, g/L	2.7 [2.4-3.0]	2.2 [2.0-2.6]	1.4 [1.0-1.6]	2.3 [2-2.8]
Patients with RBC transfusion within 24 hours, n (%)	3 (7)	5 (14)	12 (71)	20
Patients with FFP transfusion within 24 hours, n (%)	1 (2)	3 (9)	11 (65)	15
Injury Severity Score (ISS)	25 [14-29]	25 [13-38]	34 [25-43]	25 [16-34]
Sequential organ failure assessment (SOFA) at day 1	3 [0-5]	5 [0-7]	8 [5-10]	4 [0-7]
Length of stay in ICU, days	5 [2-10]	8 [3-14]	1 [1-10]	5 [1-12]
In-hospital mortality, n (%)	3 (7)	5 (14)	8 (47)	16

---

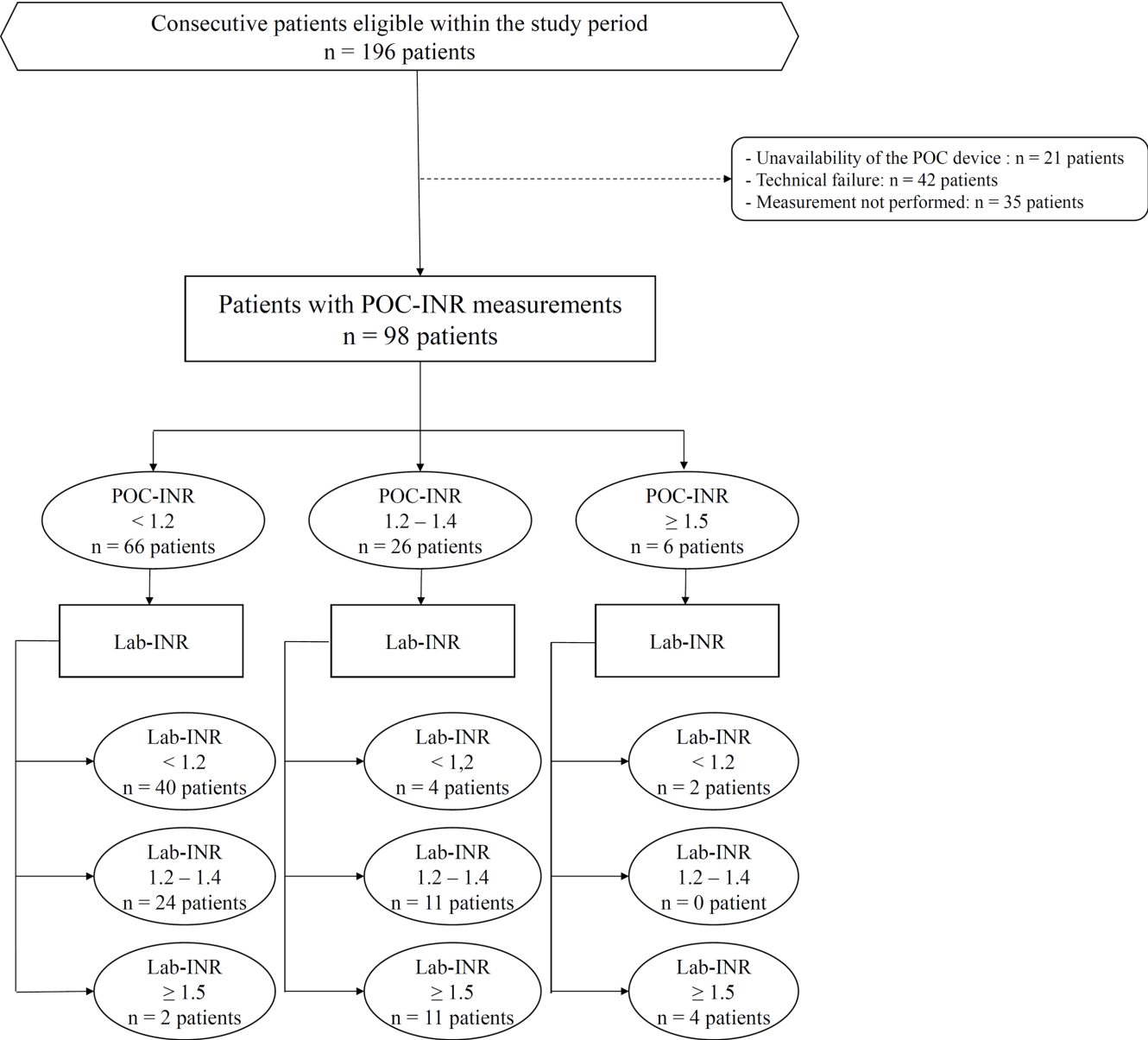
Data are median (25th-75th percentiles). FFP: fresh frozen plasma; ICU: intensive care unit; ISS: Injury Severity Score; RBC: red blood cell

**Table 2:** Concordance between the laboratory INR (lab-INR) and the point-of-care INR (POC-INR) in sorting three INR categories: normal INR (INR <1.2), moderate trauma-induced coagulopathy (TIC) ( $1.2 \leq \text{INR} < 1.5$ ), and severe TIC (INR  $\geq 1.5$ ). Bolded values represent the number of patients accordingly classified by both methods.

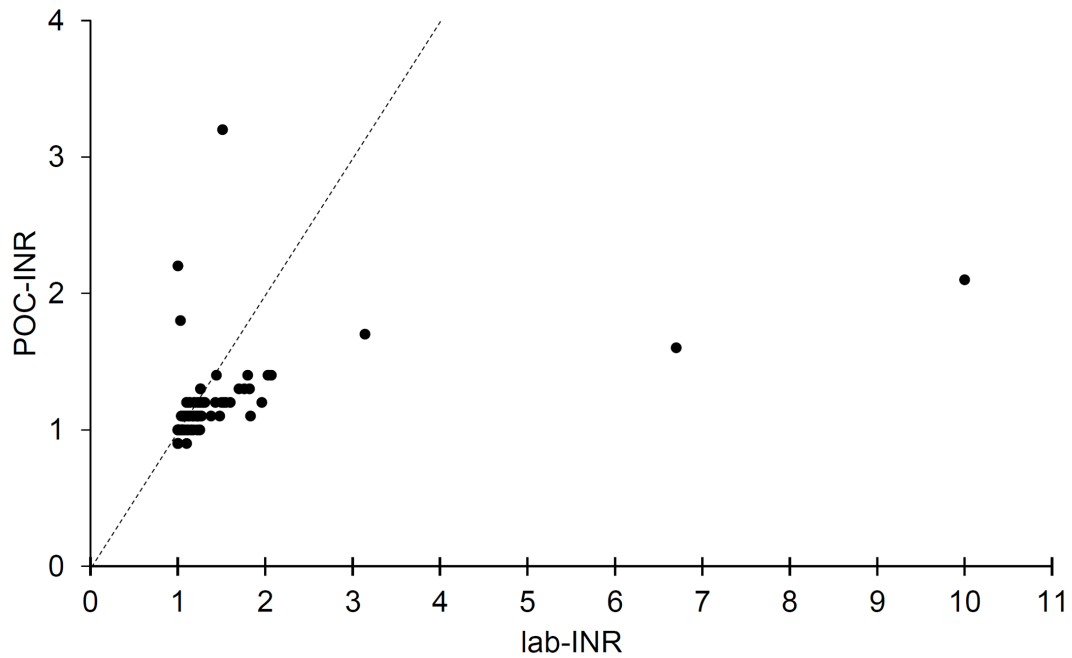
	lab-INR <1.2	$1.2 \leq \text{lab-INR} < 1.5$	lab-INR $\geq 1.5$	Total
POC-INR <1.2	<b>40</b>	24	2	66
$1.2 \leq \text{POC-INR} < 1.5$	4	<b>11</b>	11	26
POC-INR $\geq 1.5$	2	0	<b>4</b>	6
Total	46	35	17	98

Values are numbers. INR: international normalized ratio; lab: laboratory; POC: point-of-care

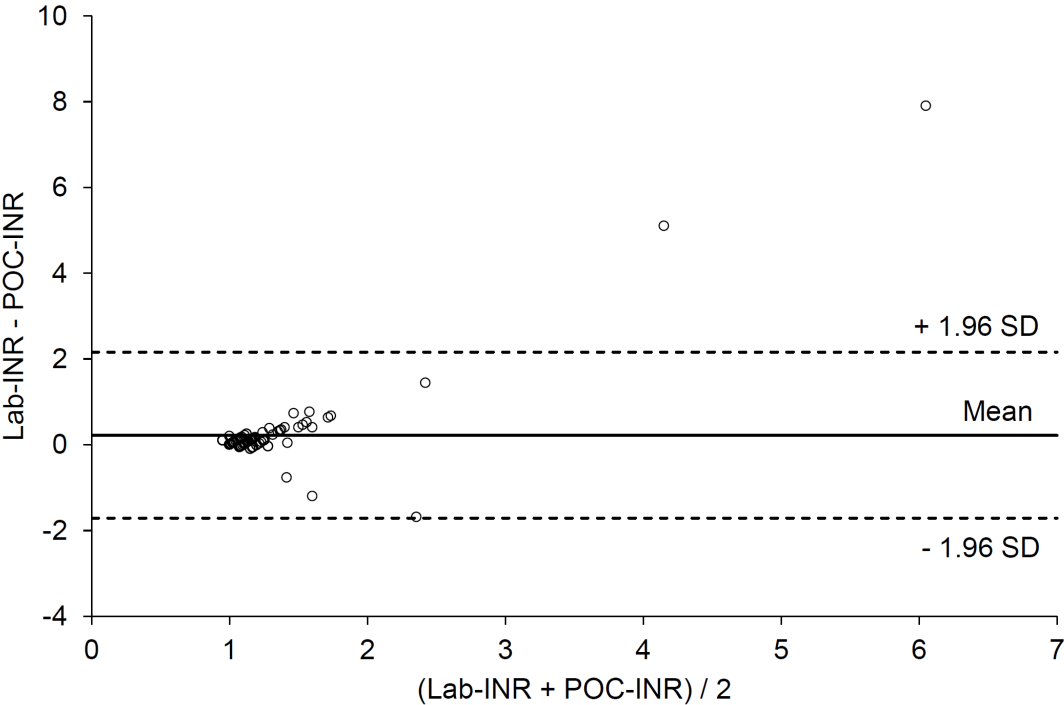
**Figure 1:** Flow chart of the study population



**Figure 2:** Scatter plot of point-of-care INR values (POC-INR, Y-axis) against laboratory INR measurements (lab-INR, X-axis) for the 98 patients. The correlation between these values was weak with a Pearson's coefficient equal to 0.44 [95% CI 0.27-0.59]. The dash-line represents the ideal linear relationship between the two methods.



**Figure 3:** Bland and Altman plot. The difference between the laboratory INR (lab-INR) and the point-of-care INR (POC-INR) is plotted against the mean of lab-INR and POC-INR for 98 paired measurements in the study. For each data point, the mean value  $[(\text{lab-INR} + \text{POC-INR})/2]$  is on the x axis and the difference  $(\text{lab-INR} - \text{POC-INR})$  on the y axis.





## DISCUSSION

Early diagnosis of TIC at hospital admission is part of the global medical strategy for the management of severe trauma patients. Using a POC-INR measurement device at the bedside, we found a moderate agreement between this POC method and the classic laboratory determination of INR. The correlation between these two methods was not acceptable and the precision of POC-INR was poor. Taken together, these findings challenged the usefulness of this POC-INR measurement device to diagnose TIC at the bedside.

POC-INR devices were originally implemented to monitor patients with oral anticoagulation by vitamin-K antagonist (10-15). Potential utilization have been extended to monitor coagulation state in the operating room (16), in the military setting (17), in emergency departments (18), and in the pre-hospital field (19). From the severe trauma standpoint, the main interest of a bedside INR assessment lies in early diagnosis of trauma-induced coagulopathy. Bedside and real-time measurement of the INR would allow physicians to individualize hemostatic treatment while avoiding futile transfusion of coagulation factors. Despite encouraging preliminary reports, our study showed poor precision of POC-INR to estimate lab-INR. Indeed, its agreement and its correlation with lab-INR were not sufficient for clinical use. Our results are inconsistent with a previously reported correlation between lab-INR and POC-INR using the INRatio Monitoring-System (Hemosense, Milpitas, CA) in severe trauma patients but are consistent with results obtained with the Hemochron Signature Elite device (International Techidyne Corporation, Edison, NJ) in the context of acute hemorrhage and with another POC-INR device after severe trauma (8). To our knowledge, our study is the largest prospective cohort of severe trauma patients that evaluates a POC-INR device at hospital admission. Methodological factors could explain the disagreement between POC-INR measurements and laboratory values. The POC device uses whole blood and is calibrated for normal hematocrit and platelet counts, whereas lab-INRs are measured on plasma. After severe

trauma, fluctuations of hematocrit or platelet counts are susceptible to interfere with POC measurements. In the laboratory, the use of platelet-depleted plasma through centrifugation decreases inter-individual differences induced by changes in platelet count. These considerations on pre-analytical technique may account for moderate agreement between the two methods. Another explanation may be the influence of fluid resuscitation on blood composition after severe trauma. The use of crystalloids or macromolecules for fluid loading contributes to the modification of blood in resuscitated patients and may affect the precision of the POC method.

We acknowledge several limits of our study. First, few patients presented with severe acute traumatic coagulopathy and the concordance between the POC device and the laboratory would be of interest in a more diverse trauma population. Second, a low proportion of eligible patients were finally analyzed. Reasons for exclusion are detailed in figure 1 and our cohort could not be considered as consecutive. However, we experienced technical failure with the POC device and its frequent calibration limits the availability of the device 24/7. Third, the definition of TIC was based upon INR measurements, which might not reflect all aspects of coagulation impairment related to trauma, like platelet dysfunction or fibrinolysis. Although our study disqualifies the use of POC-INR to assess coagulation process after severe trauma, we think that viscoelastic methods are more comprehensive and we encourage the development of such bedside assessment in severe trauma.

In conclusion, POC INR device was not sufficiently reliable to promote its use in the trauma bay for bedside INR measurement. Poor agreement between this technique and the classic laboratory test may compromise the diffusion of such device for the management of severe trauma patients.

# CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : MISTRAL Thomas

TITRE

Precision of point-of-care international normalized ratio measurement to diagnose trauma-induced coagulopathy

## CONCLUSION

Trauma-induced coagulopathy (TIC) is a common feature after severe trauma. Detection of TIC is based upon classic coagulation tests including international normalized ratio (INR) value. Point-of-care (POC) devices have been developed to rapidly measure INR at the bedside on whole blood. The aim of the study was to test the precision of the Coagucheck® XS Pro device for INR measurement at hospital admission after severe trauma.

We conducted a prospective observational study in a French level I trauma center. From January 2015 to May 2016, 98 patients with a suspicion of a post-traumatic acute hemorrhage had POC-INR measurement on whole blood concomitantly to classic laboratory INR determination (lab-INR) on plasma at hospital admission. The agreement between the two methods in sorting three predefined categories of INR (normal coagulation, moderate TIC and severe TIC) was evaluated using the Cohen's kappa test with a quadratic weighting. The correlation between POC-INR and lab-INR

was measured using the Pearson's coefficient. We also performed a Bland and Altman analysis.

The agreement between the lab-INR and the POC-INR was moderate (Kappa = 0.45 [95% CI 0.36-0.50]) and the correlation between the two measurements was also weak (Pearson's coefficient = 0.44 [95% CI 0.27-0.59]). Using a Bland and Altman analysis, the mean difference (bias) for INR was 0.22 [95% CI 0.02-0.42], and the standard deviation (precision) of the difference was 1.01.


POC Coagucheck® XS Pro device is not reliable to measure bedside INR. Its moderate agreement with lab-INR weakens the usefulness of such device after severe trauma.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/02/17

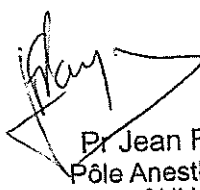
LE DOYEN

J.P. ROMANET

  
Pour la Présidente  
et par délégation  
07/276  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR J.F. PAYEN

  
Pr Jean François PAYEN  
Pôle Anesthésie Réanimation  
CHU de Grenoble  
CS 10217  
38043 GRENOBLE Cedex 9

# ANNEXES

ANNEXE I - Avis favorable du comité d'éthique

ANNEXE II - Fiche technique d'utilisation du Coaguchek® XS Pro

ANNEXE III - Physiopathologie de la coagulopathie post-traumatique

## ANNEXE I : Avis favorable du comité d'éthique

### Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne

**Dr Christian Dualé**  
*Chair*  
Centre de Clermont-Ferrand  
**IRB n°0005891**  
cduale@chu-clermontferrand.fr  
Tél. 04.73.17.84.18  
Fax 04.73.17.84.12

**Dr Jean-Luc Cracowski**  
*Chair*  
Centre de Grenoble  
**IRB n°0005921**  
cic@chu-grenoble.fr  
Tél. 04 76 76 92 60  
Fax 04 76 76 92 62

**Dr Behrouz Kassai**  
CIC Lyon  
bk@upcl.univ-lyon1.fr  
Tél. 04 72 35 72 31

**Pr Hervé Decousus**  
CIC Saint Etienne  
cic@chu-st-etienne.fr  
Tél. 04 72 12 08 26  
Fax 04 77 12 78 20



Clermont-Ferrand, le 15/01/2015

Cher Monsieur,

Nous vous prions de prendre connaissance de l'évaluation de votre projet présenté au CECIC en date du 13/01/2015. Cette décision a été rendue après revue de votre projet selon la loi Française sur la Recherche Biomédicale [1] et la déclaration de Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale [2].

[1] Chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales.

[2] Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [<http://www.wma.net/f/policy/b3.htm>].

Avec nos sentiments les meilleurs.

Dr Christian DUALÉ, Médecin Délégué

Pr Claude DUBRAY, Médecin Coordonnateur

Date de la réunion	13/01/2015
N° IRB	5891
Membres présents	Aumeran C, Bernard L, Dubray C, Gerbaud L, Gouby G, Guttmann A, Mourgues C, Mulliez A, Ouchchane L, Pereira B, Pickering G.
Membres excusés	Abergel A, Durando X, Langlois J (expertise écrite), Richard R, Sautou V.
Expertise extérieure	NA
Titre du projet soumis	Evaluation du Coagucheck comme moyen précoce de diagnostic de la coagulopathie chez le patient traumatisé.
Porteur du projet	Bouzat P.
N° de dossier IRB	2015-03
Service	Pôle Anesthésie-Réanimation
CHU de rattachement	Grenoble
Autres destinataires	CECIC

<b>Éthique concernant le projet : la recherche peut-elle être considérée comme observationnelle ? <sup>1</sup></b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>?</b> (cf. note)
Recueil des critères de jugement	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Utilisation des médicaments / dispositifs médicaux (AMM / marquage CE)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Modalités de surveillance prévues (consultations, visites...)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>1</b>
Autre pratique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Le renseignement en « non » d'un item conduit à un reclassement en RBM / RSC / CEB <sup>2</sup></b>			

<b>Information du participant : le participant à l'étude est-il loyalement informé ? <sup>3</sup></b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>?</b> (cf. note)
Nature et de la finalité de la recherche	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>2</b>
Méthode employée pour prendre contact avec lui	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catégorie de données traitées	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Possibilité d'opposition à la participation ou à l'exploitation des données	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Garantie de qualité des soins en cas de refus à la participation ou à l'exploitation des données	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Droit d'accès et de rectification pour les informations le concernant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

<b>Protection des données : l'étude est-elle conforme à la loi Informatique et Libertés ?</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>?</b> (cf. note)
Un transfert de données inter-établissement est-il prévu ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Le fichier original contenant l'information nominative est-il protégé selon une procédure décrite ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
L'anonymisation des données sur le fichier d'exploitation est-elle prévue selon une procédure décrite ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
La protection du secret médical est-elle garantie ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Y a-t-il des données sensibles au sens de la loi ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

<sup>1</sup> Ces recherches sont, selon l'article L1121-1 du CSP, celles « dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance » (à justifier au besoin par recommandation validée).

<sup>2</sup> Collection d'échantillons biologiques (CEB) : « Réunion à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe ainsi que des dérivés de ces prélèvements. » (Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique)

<sup>3</sup> Pour les études reprenant des données issues du soin intra-hospitalier, une information informelle par affichage est possible.

**Notes :**

1. Le Comité retient le caractère observationnel de l'étude, sur la seule base que l'analyse de l'INR par Coagucheck sera réalisée à partir de « fonds de tube » ne nécessitant pas de prélèvement de sang supplémentaire en volume conséquent. Toutefois, les arguments exposés au chapitre 10 sont inexacts, car d'une part on ne peut dire qu'il n'y a pas de prélèvement supplémentaire *stricto sensu*, et d'autre part l'analyse de l'INR par Coagucheck n'est pas une pratique usuelle ou recommandée. Par ailleurs, il conviendra de vous assurer que la maintenance de l'appareil suit les procédures recommandées en France.
2. L'information semble un peu longue et complexe pour le contexte, et pourrait être un peu simplifiée.

**Commentaires d'ordre méthodologique (facultatif) :**

- R<sup>2</sup> est un coefficient de détermination.
- Compte tenu des développements possibles des résultats de l'étude (prise de décision plus précoce), il est sans doute préférable de retenir sans *a priori* l'INR comme critère de jugement principal (mesuré selon les deux méthodes), en prévoyant toutes les analyses utiles dans ce type d'étude (Bland & Altman, corrélation, Ss-Sp, ROC, biais, seuils de décision...).
- S'il y a deux mesures réalisées par patient, prévoir d'introduire le facteur temps dans les analyses, voire de réaliser deux analyses séparées.

<b>Recommandations « Informatique et Libertés »</b>	
Non applicable : autorisation déjà obtenue et conforme	
Pas de nécessité de déclaration de fichier nominatif	
Déclaration simple de fichier nominatif	<b>X</b>
Demande d'autorisation + avis du CCTIRS	
RBM / CEB : non applicable (méthodologie de référence)	

<b>Décision du CECIC</b>	
Validé	<b>X</b>
Réserves de modifications à soumettre au CECIC	
Réserves majeures en termes d'éthique	
Reclassement en recherche biomédicale (RBM) → avis CPP requis	
Reclassement en collection d'échantillons biologiques (CEB) → avis CPP requis	
Reclassement en recherche sur les soins courants → avis CPP requis	

En cas de publication de ce travail, voici une suggestion de formulation pour attester de l'obtention de l'avis favorable du CECIC Clermont-Ferrand :

« *Un avis éthique consultatif favorable a été obtenu le 15/01/2015 (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB 5891) ».*

« *Study ethics approval was obtained on 15 January 2015 (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB 5891) ».*



## ANNEXE II : Fiche technique d'utilisation du CoaguChek® XS Pro

<p>Fiche Technique</p> <h3>CoaguChek XS Pro®</h3> <p>Mesure de l'INR et du TQ sur sang total capillaire</p> <p>Date : 07/02/2014</p>	 <p>Rédaction : A Baron Validation : Diffusion :</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Points essentiels à retenir

Le **Temps de Quick** est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqué après adjonction de thromboplastine et de calcium. Il explore une partie des facteurs de coagulation : II, V, VII, X. Il doit être rendu en % ; la transformation des secondes en % est réalisée par chaque laboratoire en se référant à une droite de conversion spécifique aux réactifs utilisés.

L'**INR** (*International Normalized Ratio*), réservé à la surveillance des traitements AVK, est calculé comme suit :

$$INR = \left( \frac{TQ_{patient}}{TQ_{Témoin}} \right)^{ISI} \quad \text{Avec :}$$

- $TQ_{patient}$  : le temps de Quick mesuré pour le plasma du patient à tester ;
- $TQ_{Témoin}$  : le temps de Quick témoins (TP = 100 %) ;
- $ISI$  : l'indice de sensibilité international spécifique du réactif thromboplastine utilisé.

### Système CoaguChek XS Pro

C'est un système de détermination électrochimique du temps de Quick ou de la valeur INR après activation de la coagulation avec de la thromboplastine humaine recombinante – Ce test est réalisé sur sang total capillaire.

Résultats rendus validé pour Ht entre 25 % et 55 %

### Conduite à tenir – fonctionnement

**Bandelettes de contrôle de l'appareil** : conservation au réfrigérateur  
Réalisation 1 x / mois par IDE référente technique

**Bandelettes pour réaliser le test** : conservation à T° ambiante. Associées à une puce d'identification à insérer dans l'appareil lors de la 1ère utilisation. Bien refermer le pot.



**Lancettes** : privilégier les lancettes longues > à 2 mm  
Pour lancettes spécifiques coaguChek 3 positions (1 : Longueur= 1.3 / 2 L=1.8 / 3 L=2.3)

### Réalisation du test :

Appuyer sur Test patient

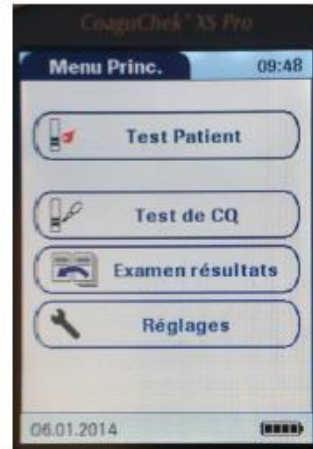
2 choix

→ clavier pour entrer le nom du patient

→ scan : passer l'étiquette code barre du patient devant le scanner situé sur le coté du coagucheck

Insérer la bandelette. Lors d'une première utilisation l'appareil demande d'insérer la puce. Vérifier que le numéro de la puce correspond à celui noté sur le pot.

Piquer le doigt et déposer le sang sur le coté de la bandelette ou au centre de celle-ci. Le sang remonte par capillarité jusqu'à la zone de lecture. La quantité de sg doit être > ou = à 8µl. Le sang doit être déposé dans les 180 secondes qui suivent l'insertion de la bandelette (décompte sur l'appareil).



Le résultat est rendu dans l'unité choisie (réglages de l'appareil)

Antériorité des résultats : elle peut être consultée en appuyant sur « Examen résultats »  
Les résultats sont retrouvés soit grâce à l'Id du patient (n° d'entrée) ou à son nom.

Nettoyage par essuyage avec produit désinfectant de type Aniosurf ®



**A retenir :** Intégrité des bandelettes : max 10 minutes hors du pot.  
Qualité du prélèvement : sang capillaire – minimum 8µl  
Temps maximum pour déposer le sang : 180 secondes

## ANNEXE III - Physiopathologie de la coagulopathie post-traumatique

(TIC, « *trauma induced coagulopathy* »)

Classiquement, la TIC était décrite comme la résultante d'une perte et d'une consommation des facteurs de la coagulation au niveau du site hémorragique ; associé à une hémodilution, une hypothermie liée à la réanimation, et une acidose liée au choc.

Récemment, les avancées sur la physiopathologie de la TIC mettent en exergue une voie endogène spécifique, activée très précocement après le trauma ; avant toute intervention thérapeutique. Il s'agit d'un processus multifactoriel, mettant en jeu des voies interdépendantes, aboutissant à un phénotype de coagulopathie post-traumatique.

L'activation de la voie de la protéine C semble être la principale responsable de la TIC. Habituellement, la protéine C a un rôle physiologique d'inhibition de la coagulation. Les dommages tissulaires associés à l'hypoxie entraînent une activation endothéliale qui augmente l'expression de la thrombomoduline à la surface endothéliale. La thrombomoduline s'associe à la thrombine, et au récepteur de la protéine C pour former le complexe thrombine-thrombomoduline (TTM). La protéine C est alors fixée à son récepteur à la surface endothéliale et activée par le complexe TTM adjacent (5 à 20 fois l'activité normale). Elle inactive les facteurs V et VIII, aboutissant à une réduction de formation de la thrombine (et de facteur X). De plus, elle vient se fixer au plasminogen activator inhibitor de type 1 (PAI 1), entraînant une diminution de son effet inhibiteur sur le tissular plasminogen activator (tPA). Ceci entraîne donc un relargage massif de plasmine avec une hyperfibrinolyse du caillot et une diminution des stocks de fibrinogène.

Par ailleurs, il existe aussi une dysfonction plaquettaire présente immédiatement après le traumatisme et indépendamment de la spoliation plaquettaire. Le mécanisme spécifique est inconnu, mais impliquerait un phénomène de sidération plaquettaire, secondaire à une

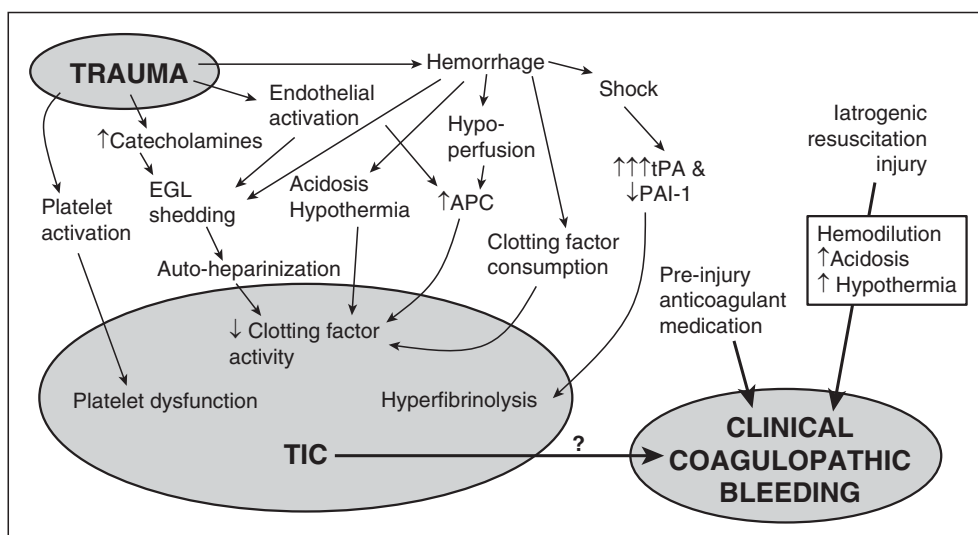
stimulation massive lors du trauma. Cette période réfractaire pourrait durer jusqu'à 24 heures après le trauma.

Une dysfonction endothéliale est également incriminée lors de la TIC. On observe des lésions endothéliales d'origine multifactorielle, à la fois directement liées aux dommages tissulaires et aussi secondaires à l'inflammation (notamment via le TNF alpha), à l'hypoperfusion, et à l'hyperactivation sympathique. Ces lésions endothéliales s'accompagnent d'une dégradation du glycocalyx endothélial dont certains composants sont anticoagulants, avec un phénomène d'autohéparination. De plus, ces lésions s'associent à une hyperfibrinolyse secondaire à la dégranulation de corps de weibel palade qui contiennent en particulier du tPA.

Il faut noter que la déplétion en fibrinogène occupe un rôle central dans la physiopathologie de la TIC. Il s'agit du produit final de la cascade de coagulation, qui assure la cohésion du caillot. Dans les traumatismes sévères, l'hypofibrinogénémie s'associe à des saignements importants, aux besoins transfusionnels ainsi qu'à la mortalité.

La sévérité de la TIC est fortement majorée par des facteurs environnementaux. Ils sont pour la plupart iatrogènes, liés à la réanimation du choc hémorragique, et associent hémodilution, hypothermie, et acidose.

Enfin, des facteurs de susceptibilité individuelle liés à l'âge, aux comorbidités, à la prise de traitements interférant avec la coagulation, ou au patrimoine génétique du patient pourront aggraver le phénotype de coagulopathie post-traumatique.



Chang, *Blood* 2016

## REFERENCES

1. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016 Aug;128(8):1043-9.
2. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016 Apr;20:100-55.
3. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, Johansson PI, Stanworth S, Thiemermann C, Brohi K. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):1919-25.
4. Peltan ID, Vande Vusse LK, Maier RV, Watkins TR. An International Normalized Ratio-Based Definition of Acute Traumatic Coagulopathy Is Associated With Mortality, Venous Thromboembolism, and Multiple Organ Failure After Injury. *Crit Care Med*. 2015 Jul;43(7):1429-38.
5. Callcut RA, Johannigman JA, Kadon KS, Hanseman DJ, Robinson BRH. All massive transfusion criteria are not created equal: defining the predictive value of individual transfusion triggers to better determine who benefits from blood. *J Trauma*. 2011 Apr;70(4):794-801.

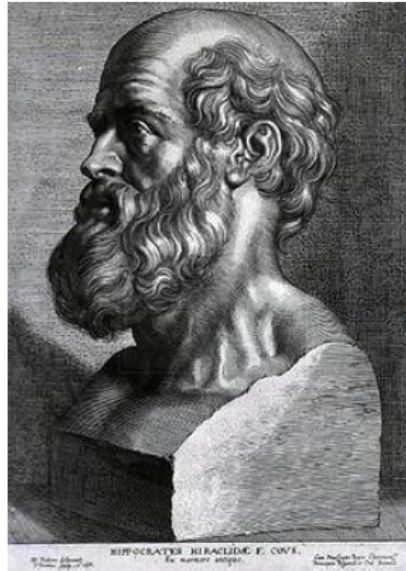
6. Goodman MD, Makley AT, Hanseman DJ, Pritts TA, Robinson BRH. All the bang without the bucks: Defining essential point-of-care testing for traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Jul;79(1): 117-124; discussion 124.
7. Gauss T, Hamada S, Jurcisin I, Dahmani S, Boudaoud L, Mantz J, Paugam-Burtz C. Limits of agreement between measures obtained from standard laboratory and the point-of-care device Hemochron Signature Elite(R) during acute haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2014 Mar;112(3):514-20.
8. Mitra B, O'Reilly G, Collecutt M, Cameron PA, Phillips L, Davis A. Prospective comparison of point-of-care international normalised ratio measurement versus plasma international normalised ratio for acute traumatic coagulopathy. *Emerg Med Australas*. 2012 Aug;24(4):363-8.
9. David J-S, Levrat A, Inaba K, Macabeo C, Rugeri L, Fontaine O, Cheron A, Piriou V. Utility of a point-of-care device for rapid determination of prothrombin time in trauma patients: a preliminary study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Mar;72(3):703-7.
10. Taborski U, Braun SL, Völler H. Analytical performance of the new coagulation monitoring system INRatio for the determination of INR compared with the coagulation monitor Coaguchek S and an established laboratory method. *J Thromb Thrombolysis*. 2004 Oct;18(2):103-7.
11. Hemkens LG, Hilden KM, Hartschen S, Kaiser T, Didjurgeit U, Hansen R, Bender R, Sawicki PT. A randomized trial comparing INR monitoring devices in patients with anticoagulation self-management: evaluation of a novel error-grid approach. *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Aug;26(1):22-30.

12. Torreiro EG, Fernández EG, Rodríguez RM, López CV, Núñez JB. Comparative study of accuracy and clinical agreement of the CoaguChek XS portable device versus standard laboratory practice in unexperienced patients. *Thromb Haemost.* 2009 May;101(5):969-74.
13. 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.
14. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, Alonso-Coello P, Fitzmaurice D, Mahtani KR, Onakpoya IJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul;7.
15. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, Bradford K, Tyndel S, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012 Jan;379(9813):322-334.
16. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron M-H, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009 Feb;101(2):394-401.
17. Cotte J, Lacroix G, D'Aranda E, Kaiser E, Meaudre E. Management of traumatic coagulopathy during long-distance medical evacuation: utility of the Coaguchek(®) XS pro. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Feb;32(2):122-3.

18. Celenza A, Skinner K. Comparison of emergency department point-of-care international normalised ratio (INR) testing with laboratory-based testing. *Emerg Med J*. 2011 Feb;28(2):136-40.
  
19. Beynon C, Erk AG, Potzy A, Mohr S, Popp E. Point of care coagulometry in prehospital emergency care: an observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015 Aug;23:58-64.



# SERMENT D'HIPPOCRATE



*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

# REMERCIEMENTS

*A Yvonnick* : L'étude n'aurait pu avoir lieu sans ton investissement. C'est un privilège que tu m'aies proposé d'y participer. Ma reconnaissance s'étend bien au delà pour tout ce que tu m'as transmis pendant l'internat, tant médicalement qu'humainement. J'espère que nous pourrons continuer à partager ces valeurs communes dans le futur.

*A toutes les équipes du déchocage*, médecins, IADE, internes, en particulier de garde, qui ont pris le temps d'inclure les patients. Merci pour votre aide, votre sérieux, et votre générosité, ce travail n'aurait pu aboutir sans vous.

*Aux CCA et internes du PAR*, pour l'esprit d'équipe, la bonne ambiance à l'hôpital comme en dehors. Pas possible de tous vous citer, mais promis vous y êtes !

*Aux équipes médicales et paramédicales* de toutes les réanimations, et blocs que j'ai pu parcourir, à Grenoble, Chambéry, Annecy, et Voiron. Je recommencerais chacun de ces stages avec plus de plaisir si l'internat ne devait pas se terminer un jour, avec toujours plus de choses à apprendre encore.

*Aux ARC du PAR* : *Pauline & Pauline, Samia, Claire* pour votre soutien sans faille au cours de mes projets de recherche. Pour les cafés au 9<sup>ème</sup>, les bonbons et la bonne humeur !

*Aux secrétaires du PAR* : *Corinne, Stéphanie, Jocelyne, Corinne*, pour le soutien logistique, pour tous les dossiers empruntés, et votre disponibilité, toujours avec le sourire.

*A Audrey Guyard*, au centre d'investigation clinique, pour l'aide sur les analyses statistiques.

*A Vivien*, en particulier pour ton investissement sur l'étude des grades C, tu es quelqu'un sur qui on peut compter.

A mes parents, *Pierre et Sabrina* à qui je dois tout. Votre soutien sans faille nourrit mes projets depuis toujours, et n'a d'égal que mon admiration pour vous.

*A Swann et Léa*, mes frangins, vous comblez ma fierté de grand-frère.

*A Arlette, Philippe, Yvette*, mes grands-parents qui m'ont continuellement gâté.

A tous les potes de promo, Bebert, Will, Yann, Larry, Marco, Clem & Mag, Marion, Baptiste, Rabot, Claire, Nad, Elise, Marine, Julie, Antoine, pour ces belles années de fac, et tout le chemin parcouru depuis. Pour les vacances, les soirées, les révisions, et les mariages. Pour la chartreuse, les casseroles, la sous conf team, le GDC, les hyènes, les coqs, le chill, et j'en oublie. Pour tout ce qu'on continue de partager avec Eli, Aurore, Clara, Ioana, Antoine, Amir, Guilhem, Thibaut, et la marmaille qui vous accompagnent.

*A Clem*, mon pote d'enfance qui partage sa force de vivre et *Lucie*, pour votre ouverture d'esprit. A tous les potes du collège, *Elie & Marie*, *Alex*, *Gaisneau*, *Alan*, *Gasso*, *Ivan* que je ne vois pas assez souvent. Pour toutes ces soirées et celles à venir... le temps passe trop vite.

*A Pascal*, *Léo*, *Ludo* : les meilleures sorties ski, grimpe, ou vtt associées aux meilleurs breuvages forment les meilleures amitiés, et réciproquement (cqfd). Pour tout ce qu'il reste à découvrir, je compte sur vous.

Aux autres montagnards avec ou sans pipette, *Pierre L & Julie*, *Pierre D & Claudia*, *Antoine & Sarah*, *Nadège & Simon*, *Vincent O & Marion*, *Camille*, *Keiko* qu'il est bon de partager le même oxygène.

*A Elie & Jenny*, *Guillaume & Anaya*, *Chris & Charlotte*, pour la dune, le kite, le parapente, mais surtout votre simplicité et vos ondes positives, votre générosité, sources d'inspiration perpétuelle pour moi.

*A Vincente*, pour ta force pensante, ton humilité et ta générosité, les plats à la coloc et les défaites au carrom.

*A Audrey*, pour chacun de tes sourires, ton soutien, et le bonheur qui nous accompagne.

*A tous les autres collègues, amis, famille que je n'aie pas pu mentionner ici,*