



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 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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

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

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I
2001

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 13



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Sylvie FRICHE - CECCHETTI

Le 27 février 2001

EVALUATION D'UN MONITEUR PORTABLE POUR LA MESURE DE L'INR PAR METHODE CAPILLAIRE EN PRATIQUE HOSPITALIERE

Examineurs de la thèse

G. THIBAUT
T. LECOMPTE
D. WAHL
C. PERRET-GUILLAUME
C. SCHMIDT

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur
Docteur

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 184731 4

THESE



Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Sylvie FRICHE - CECCHETTI

Le 27 février 2001

**EVALUATION D'UN MONITEUR PORTABLE
POUR LA MESURE DE L'INR PAR METHODE CAPILLAIRE
EN PRATIQUE HOSPITALIERE**

Examineurs de la thèse	G. THIBAUT	Professeur	Président
	T. LECOMPTE	Professeur	Juge
	D. WAHL	Professeur	Juge
	C. PERRET-GUILLAUME	Docteur	Juge
	C. SCHMIDT	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY



Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :
du 2ème Cycle :
du 3ème Cycle :
de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER
Mme le Professeur Michèle KESSLER
Mr le Professeur Jacques POUREL
Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELLY

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER



45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteur RESTREPO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel MANCIAUX
Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**Monsieur le Professeur G. THIBAUT**

Professeur de médecine interne

Nous avons été sensibles à l'honneur que vous nous avez témoigné en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous avons été touché par l'accueil que vous nous avez réservé, alliant simplicité et savoir.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur T. LECOMPTE

Professeur d' Hématologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous admirons votre grande culture et la richesse de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur D. WAHL

Professeur de médecine interne

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être notre juge.

Durant nos études, nous avons apprécié la qualité de votre enseignement. Votre esprit critique restera pour nous un exemple.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame Le Docteur C. PERRET-GUILLAUME

Nous vous remercions d'avoir inspiré le sujet de cette thèse.

Vos conseils et votre soutien ont été essentiels dans la réalisation de ce travail.

Nous avons apprécié vos qualités humaines, votre disponibilité ainsi que vos compétences professionnelles.

Soyez assuré de l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur C. SCHMIDT

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail.

Nous avons pu apprécier la clarté et la rigueur de votre enseignement durant notre formation.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre plus haute considération.

A Monsieur le Docteur E. DEMAISTRE

Qu'il trouve ici le signe de nos respectueux remerciements
pour les conseils et l'aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

A Madame Le Docteur M. FREDERIC

Elle nous a apporté son aide à la réalisation de ce travail.
Sa collaboration alliée à une grande disponibilité nous ont été précieuse.
Qu'elle trouve ici l'expression de nos vifs remerciement.

A tout le personnel de Médecine H et de Médecine B

Pour leur collaboration.

A mon mari Stéphane

Pour son amour et le bonheur qu'il me donne.

A mes enfants Pierre et Louis

Pour la joie qu'ils m'apportent.

A mes parents

Vous m'avez soutenu tout au long de mes études.
Que ce travail soit l'aboutissement des efforts que vous avez consenti pour moi.

A Laurence et Nathalie

Pour l'aide précieuse apportée dans ce travail.

A mes frères

A mes beaux parents

A toute ma famille

A tout mes amis

Je dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

SOMMAIRE

SOMMAIRE	16
INTRODUCTION	20
PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LES ANTIVITAMINES K ET LES TECHNIQUES D'APPRECIATION BIOLOGIQUE DE LEUR EFFET ANTICOAGULANT	23
I. LES AVK	24
1/ DEFINITION	24
2/ STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION	24
2-1 Structure	24
2-2 Mécanisme d'action	24
3/ PHARMACOCINETIQUE ET MODE DE PRESENTATION	26
3-1 Absorption	26
3-2 Transport plasmatique	26
3-3 Lieu d'action	26
3-4 Catabolisme	27
4/ POSOLOGIES ET REGLES D'UTILISATION	28
4-1 Posologies	28
4-1-1 Variabilités pharmacocinétique et pharmacodynamique	28
4-1-2 Interactions médicamenteuses	29
4-2 Règles d'utilisation	30
5/ INDICATIONS	30
6/ EFFETS INDESIRABLES	32
6-1 Complications hémorragiques	32
6-2 Effets indésirables cutanés	33
6-3 Inefficacité du traitement et complications thromboemboliques	34
7/ CONTRE-INDICATIONS	34
7-1 Prédispositions aux hémorragies	34
7-2 Contexte psychologique	34
7-3 Grossesse	34
8/ CONCLUSION	35
II. LES TECHNIQUES DE DOSAGE DU TEMPS DE QUICK	35
1/ INTRODUCTION	35
2/ LES TECHNIQUES DE LABORATOIRE	35
3/ LES MONITEURS PORTABLES	38
3-1 Le COUMATRACK® (DUPONT PHARMA)	38
3-2 Le COAGUCHECK® (Roche Diagnostic/Boehringer Mannheim)	39
4/ CONCLUSION	40

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES	43
I. BUT DE L'ETUDE	44
II. SUJETS, MATERIEL ET METHODES	45
1/ LES SUJETS	45
1-1 Etude de reproductibilité	45
1-2 Etude de concordance	46
2/ MATERIEL	46
2-1 Le Coaguchek® (ROCHE DIAGNOSTIC / BOEHRINGER MANNHEIM)	46
2-2 La méthode du laboratoire du CHU de Nancy	49
3/ METHODES	49
3-1 Plan expérimental	49
3-1-1 Etude de reproductibilité	49
3-1-2 Etude de concordance	50
3-1-3 Etude de satisfaction et évaluation du coût économique	51
3-2 Variables mesurées	51
3-3 Lieu d'étude	52
3-4 Justification du nombre de sujets inclus	52
3-5 Méthodes statistiques	53
3-6 Aspects médico-légaux	53
3-7 Durée de l'étude	53
3-8 Budget de l'étude	53
TROISIEME PARTIE : RESULTATS	54
I. ETUDE DE REPRODUCTION DES MESURES D'INR SUR LE COAGUCHEK	55
1/ LES VOLONTAIRES SAINS	55
2/ LES PATIENTS SOUS AVK	58
II. ETUDE DE CONCORDANCE DES MESURES D'INR ENTRE LE COAGUCHEK ET LE LABORATOIRE	64
III. ANALYSE DES QUESTIONNAIRES	67
1/ QUESTIONNAIRE REMIS AUX PATIENTS	67
2/ QUESTIONNAIRE REMIS AU MEDECIN	68
3/ ESTIMATION DU COUT ECONOMIQUE	69
QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	72
I. LES LIMITES DE L'ETUDE	72
1/ LES DIFFICULTES D'ORGANISATION DE L'ETUDE	72
1-1 Choix du moniteur portable	72
1-2 Fonctionnement du moniteur portable	72

1-3	Le protocole d'étude	73
1-3-1	<i>Les patients</i>	73
1-3-2	<i>Le nombre de sujets inclus</i>	73
2/	RESULTATS DES MESURES D'INR AVEC LE COAGUCHEK	74
2-1	La reproductibilité des mesures d'INR	74
2-1-1	<i>Aspects positifs</i>	74
2-1-2	<i>Aspects négatifs</i>	75
2-2	La concordance	75
2-2-1	<i>Aspects positifs</i>	75
2-2-2	<i>Aspects négatifs</i>	75
II.	COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE	76
1/	ORIGINALITE DE L'ETUDE PAR RAPPORT A LA LITTERATURE	76
2/	COMPARAISON DES RESULTATS AVEC LA LITTERATURE	77
2-1	Etude de reproductibilité	77
2-1-1	<i>Les témoins</i>	77
2-1-2	<i>Les patients sous AVK</i>	77
2-2	Etude de concordance Coaguchek®/laboratoire	79
2-2-1	<i>Nos résultats</i>	79
2-2-2	<i>La littérature</i>	79
2-2-3	<i>Synthèse</i>	81
3/	ETUDE DE SATISFACTION	84
3-1	Questionnaire de satisfaction remis aux patients	84
3-1-1	<i>Comparaison avec la littérature</i>	84
3-1-2	<i>origine des discordances avec la littérature</i>	84
3-2	Questionnaire de satisfaction au médecin et aux infirmières	85
4/	EVALUATION DU COUT ECONOMIQUE	86
III.	PERSPECTIVES ULTERIEURES	86
	CONCLUSION	91
	BIBLIOGRAPHIE	94
	GLOSSAIRE	102

INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux utilisés dans le « traitement » de la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et pour la prévention chez les malades à risque thromboembolique (arythmie complète par fibrillation auriculaire, sujets porteurs de valve cardiaque, thrombophilie biologique constitutionnelle).

Le nombre de patients ayant une indication de traitement par AVK a nettement augmenté ces dernières années (In 28). En France, la fréquence est estimée à 1 % soit environ 600 000 sujets. Or cette thérapeutique requiert d'importantes ressources du système de soins et implique un certain nombre de contraintes aux patients (prélèvements veineux réguliers, précautions alimentaires...).

Les médecins sont souvent confrontés à l'instauration et à la surveillance d'un traitement AVK et doivent peser les risques de complications thromboemboliques chez les patients non traités et le risque hémorragique du traitement AVK chez les patients traités. Ces considérations sont importantes chez les patients qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, une tendance à chuter ou d'autres facteurs qui augmentent le risque hémorragique du traitement anticoagulant oral.

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

Jusqu'ici, la surveillance de ce traitement nécessite une ponction veineuse et le prélèvement doit être analysé au laboratoire. Les résultats peuvent être influencés par la mauvaise qualité du prélèvement ou un trop long délai (transport et analyse). Afin de diminuer les complications du traitement anticoagulant en réalisant des contrôles de Temps de Quick (TQ) / INR (International Normalized Ratio) plus fréquemment, l'idée d'une détermination instantanée de ces derniers présente de nombreux avantages.

Dans les années 1980, des systèmes de mesures du TQ / INR par un moniteur portable se sont développés, permettant l'obtention des résultats en deux minutes par analyse de sang capillaire après ponction du bout de doigt.

Cette méthode permet d'éviter la ponction veineuse et d'adapter la posologie du médicament immédiatement.

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

Nous avons jugé important dans une étude pilote d'implantation, d'évaluer dans la pratique hospitalière d'un service de médecine interne du CHU de Nancy :

- dans un premier temps : la reproductibilité des mesures d'INR avec ce type de moniteur portable,
- dans un deuxième temps : la concordance des mesures d'INR sur sang capillaire total avec celle du laboratoire d'hémostase chez des patients sous AVK depuis plus de six semaines (AVK débuté à domicile ou à l'hôpital).
- Une étude de satisfaction et une estimation du coût économique est réalisée en parallèle.

PREMIERE PARTIE :

RAPPEL SUR LES ANTIVITAMINES K

ET LES TECHNIQUES

D'APPRECIATION BIOLOGIQUE DE

LEUR EFFET ANTICOAGULANT

I. LES AVK

1/ DEFINITION

Les antivitamines K sont des médicaments à activité anticoagulante. Du fait de leur mécanisme d'action indirect, ils ne sont en aucun cas une thérapeutique anticoagulante d'urgence et doivent être utilisés en relais d'une héparinothérapie.

Dans ces conditions, les antivitamines K constituent le traitement de référence de nombreuses situations pathologiques (maladies thromboemboliques veineuses, fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire cardiaque). Malgré un index thérapeutique étroit, les antivitamines K constituent une thérapeutique efficace et « relativement sûre » dans la mesure où leur pharmacologie et leurs règles d'utilisation sont connues.

2/ STRUCTURE ET MECANISME D'ACTION (31, 35)

2-1 Structure

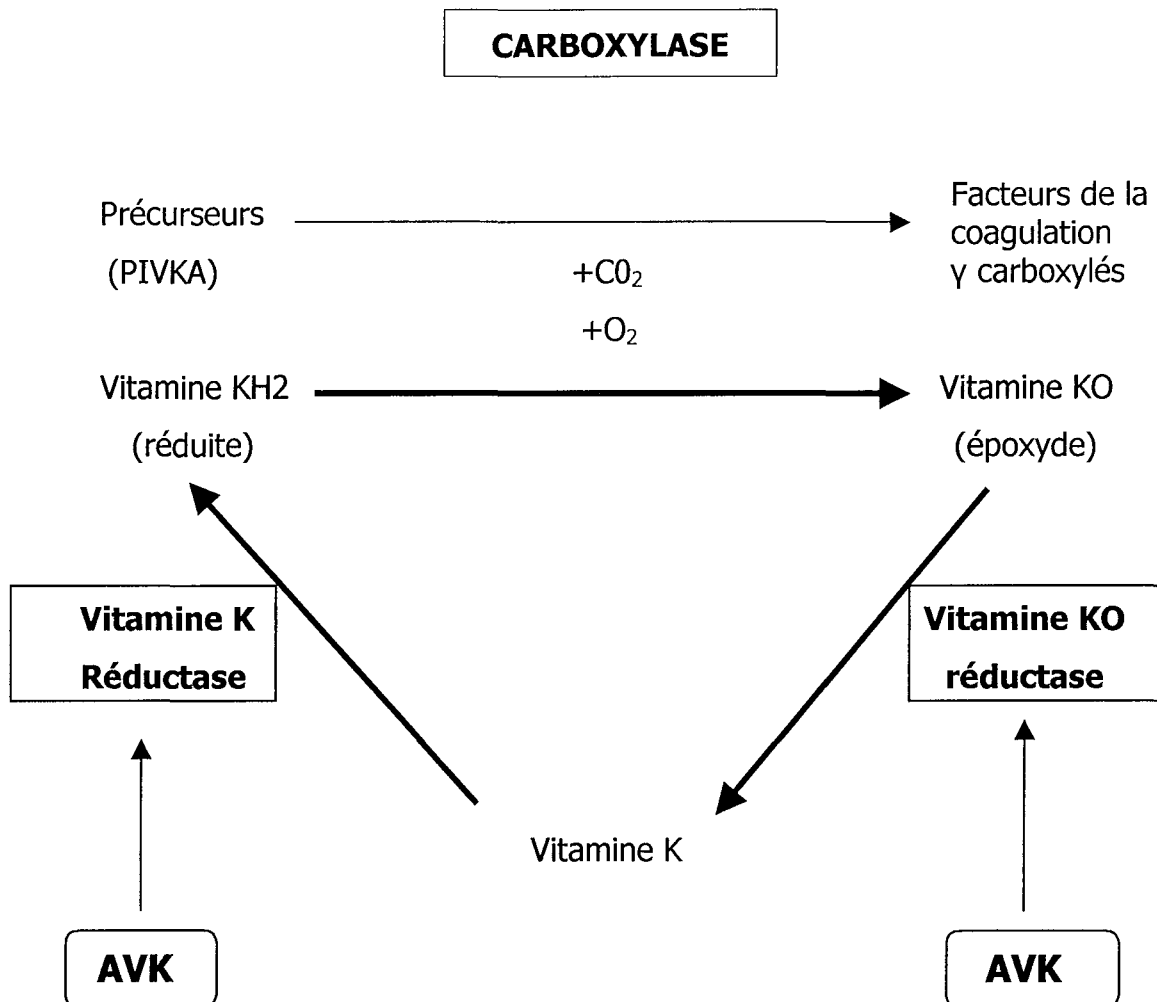
Les antivitamines K sont des analogues structuraux de la vitamine K. On distingue 2 classes d'antivitamines K : Les hydroxy-coumariniques et les indanediones.

2-2 Mécanisme d'action

La vitamine K réduite est le cofacteur d'une enzyme hépatique responsable de la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de la coagulation vitamines K dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéine C et protéine S de la coagulation). Cette carboxylation est indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs de la coagulation biologiquement actifs, puisqu'elle leur permet de se fixer aux phospholipides membranaires en présence de calcium, étape essentielle de l'activation de ces facteurs de la coagulation. Au cours de

cette carboxylation, la vitamine K réduite est transformée en vitamine K époxyde, elle-même à nouveau réduite en 2 étapes par 2 vitamines K réductases.

Les antivitamines K (AVK) se fixent par analogie structurale sur ces enzymes vitamines K réductases, empêchant la réduction de la vitamine K époxyde, et bloquant ainsi la carboxylation des facteurs de la coagulation (cf. schéma) (35).



En raison de ce mécanisme d'action, les antivitamines K ne doivent pas être utilisés seuls en situation thérapeutique d'urgence, car ils ne sont pas des anticoagulants instantanés contrairement aux héparines. L'administration d'AVK provoque une diminution de la concentration plasmatique des formes biologiquement actives des facteurs II, VII, IX et X. La vitesse de décroissance de la concentration de ces protéines dépend de leurs demi-vies respectives

(facteur II : 60 heures ; facteur VII : 4 heures ; facteurs IX : 24 heures ; facteurs X : 40 heures). Le délai d'obtention de l'hypocoagulabilité est la résultante de la vitesse de catabolisme des facteurs II, VII, IX et X et du délai d'action de l'AVK utilisée ; il varie de 24 à 120 heures (tableau page 27).

3/ PHARMACOCINETIQUE ET MODE DE PRESENTATION (31)

3-1 Absorption

Elle se fait par diffusion passive au niveau de la muqueuse digestive. Elle est rapide et presque totale, ce qui permet d'administrer les AVK par voie orale.

3-2 Transport plasmatique

Les AVK sont présents dans le plasma sous deux formes :

- **forme libre**, seule active, qui va gagner la cellule hépatique pour y exercer son action pharmacologique,
- **forme liée aux protéines plasmatiques**, principalement à l'albumine. Cette forme représente la majeure partie des AVK présente dans le plasma (70 à 99 % selon le médicament). Elle est pharmacologiquement inactive, mais quand la concentration plasmatique de la forme libre diminue du fait de son utilisation par l'hépatocyte, une partie de la forme liée aux protéines s'en dissocie et devient pharmacologiquement active. Ce mécanisme de libération progressive à partir d'un réservoir explique l'effet prolongé des AVK.

3-3 Lieu d'action

Les AVK inhibent l'action de la vitamine K dans l'hépatocyte. Ceci aboutit à un remplacement dans le plasma, des formes actives de facteurs II, VII, IX et X par leurs précurseurs inactifs.

3-4 Catabolisme

Les AVK sont dégradés par les enzymes microsomiales hépatocytaires et éliminés dans l'urine habituellement sous forme de dérivés hydroxylés solubles, pratiquement inactifs. Il existe d'autre part un cycle entéro-hépatique intermédiaire, plus accessoire ; au cours de ce cycle, les AVK subissent une glucoconjugaison hépatique, puis une déconjugaison intestinale, ils sont réabsorbés et enfin éliminés dans l'urine.

La rapidité et la durée d'action des AVK sont fonction de la rapidité de leur absorption et de leur devenir (degré de liaison à l'albumine, affinité pour le récepteur hépatique, dégradation enzymatique), qui sont variables selon le médicament :

CARACTERISTIQUES DES AVK (15)

Médicaments	Demi-vie (heures)	Durée d'action (heures)	Posologie (mg/j)	Dose/ comprimé (mg)
Durée de vie intermédiaire				
Acénocoumarol (Sintrom®)	8-9	48-96	2-10	4
Minisintron	8-9	48-96	2-8	1
Durée de vie longue				
Fluindione (Previscan®)	30	48	20-40	20
Warfarine (Coumadine®)	35-45	96-120	2-15	2 ou 10
Tioclomarol (Apegmone®)	24	48-72	4-8	4

4/ POSOLOGIES ET REGLES D'UTILISATION (31,35)

4-1 Posologies

Il n'existe pas de posologie standard pour les antivitamines K en raison d'une très grande variabilité interindividuelle voire intra-individuelle.

4-1-1 Variabilités pharmacocinétique et pharmacodynamique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de chacun des antivitamines K sont variables d'un individu à l'autre en l'absence de toute interaction médicamenteuse. De plus, l'effet anticoagulant obtenu peut lui-même varier indépendamment de ces variations pharmacocinétiques.

Cette variabilité pharmacodynamique peut être dûe :

- à une variabilité des apports exogènes en vitamine K : insuffisants par carence alimentaire (potentialise les AVK) ou excessifs : choux, céréales, crudités... (inhibe les AVK) (35,49) ;
- à l'alcool qui inhibe le catabolisme des AVK ;
- à certaines pathologies :
 - l'insuffisance cellulaire hépatique (défaut de synthèse des facteurs de la coagulation) (35,49) ;
 - l'hyperthyroïdie, la fièvre, les néoplasies (hypercatabolisme des facteurs de la coagulation).
- A de nombreux médicaments qui peuvent potentialiser ou inhiber l'action anticoagulante des AVK (voir chapitre ci-après).
- A une résistance aux AVK : la résistance biologique, c'est à dire l'INR qui n'augmente pas malgré un traitement AVK à forte dose ; la résistance clinique, c'est à dire la thrombose qui récidive rapidement, voire s'aggrave avec un traitement AVK apparemment bien conduit (31, 49).
 - Exceptionnellement, celle-ci peut être liée à une variation de l'affinité du récepteur hépatique pour les AVK ; illustrées par quelques rares cas de résistance congénitale aux anticoagulants oraux.

- Elle peut être liée à une variation de la capacité de liaison des AVK à l'albumine, entraînant une modification du métabolisme des AVK.

4-1-2 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les antivitamines K représentent une cause fréquente de variabilité de l'effet anticoagulant obtenu, parfois avec de graves conséquences (12,37). Elles peuvent être d'origine pharmacodynamique et pharmacocinétique en raison de l'importance de la fixation aux protéines plasmatiques des antivitamines K et de leur métabolisme hépatique sensible aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (au niveau du cytochrome P 450) (31,49). Ces interactions doivent rester une préoccupation majeure pour tout médecin traitant. Lors de l'introduction ou l'arrêt d'un nouveau médicament chez un patient sous AVK, il est utile de contrôler le TQ/INR dans les 3 jours suivants les modifications thérapeutiques.

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (31)

Potentialisation	Inhibition
Antibiotiques : Tétracyclines Néomycine Chloramphénicol Miconazole Corticostéroïdes Cimétidine Clofibrate Phénylbutazone D-Thyroxine	Barbituriques Cholestyramine Ethinyloestradiol Griséofulvine Rifampicine Sulfamides diurétiques
Ces interactions médicamenteuses peuvent être expliquées par un ou plusieurs mécanismes :	
Potentialisation : défixation protéique des AVK inhibition de leur catabolisme enzymatique limitation de la synthèse bactérienne intestinale de la vitamine K augmentation du catabolisme des facteurs de coagulation	
Inhibition : blocage de l'absorption des AVK induction enzymatique responsable d'un hypercatabolisme des AVK augmentation de la synthèse des facteurs de coagulation	

4-2 Règles d'utilisation (35)

Les antivitamines K sont prescrits en relais d'une héparinothérapie. Afin de diminuer le risque de thrombopénie induite par héparine, ce relais doit être précoce, débuté au 4^e ou 5^e jour, voire au 1^{er} jour du traitement héparinique au moins pour les thromboses veineuses profondes et en l'absence d'indication d'examen paraclinique invasif potentiellement hémorragique. Le relais héparine /antivitamines K doit être suffisamment prolongé avec au moins 5 jours de prescription concomitante avec l'héparine, de manière à obtenir une diminution suffisamment importante de la concentration du facteur II de la coagulation (15,35).

Les doses de charge sont inutiles voire dangereuses en raison d'un risque de nécrose cutanée lors de la mise en route du traitement, effet indésirable probablement dû à une diminution trop rapide de la concentration en protéine C.

Des protocoles d'adaptation posologique existent et permettent d'aider la mise en route de ce traitement par antivitamines K. L'héparinothérapie est interrompue lorsque l'INR est deux jours de suite dans l'intervalle thérapeutique.

5/ INDICATIONS

L'intensité du traitement anticoagulant dépend de l'origine du processus thromboembolique.

Il n'y a pas de consensus international bien établi.

Les indications des antivitamines K avec leur index thérapeutique généralement utilisé en France sont résumées dans le tableau suivant (14, 35) :

INDICATIONS	INR recommandé
- Prévention primaire des thromboses veineuses profondes (chirurgie à haut risque thrombotique)	1,5 – 2,5
- Traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires - Prévention des embolies systémiques en cas de : • prothèse valvulaire cardiaque tissulaire • fibrillation auriculaire • infarctus aigu du myocarde • cardiopathie valvulaire	2 – 3
- Prévention des embolies systémiques en cas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique - Embolies systémiques récidivantes	3 – 4,5

Dans d'autres recommandations, comme celles de la Fédération of Dutch Thrombosis Centers 1991, les intervalles thérapeutiques sont plus élevés. Par exemple pour les prothèses valvulaires mécaniques cardiaque, l'intervalle souhaité va de 3,6 à 4,8 unités d'INR (49).

La British Society for Haematology (1990) recommande des intervalles proches des nôtres.

Pour la maladie thromboembolique veineuse, les durées de traitement restent mal validées, mais il est recommandé de traiter les thromboses veineuses profondes surales pendant 6 semaines, les thromboses veineuses profondes proximales et (ou) embolies pulmonaires pendant 3 à 6 mois.

En cas de récurrence après arrêt du traitement anticoagulant, une durée de traitement de 1 an est alors recommandée.

6/ EFFETS INDESIRABLES

6-1 Complications hémorragiques

Si les modalités d'utilisation des AVK sont aujourd'hui mieux connues, ces médicaments sont toujours la cause de complications dont les plus fréquentes et les plus graves sont les accidents hémorragiques. L'incidence des complications hémorragiques des AVK est estimée à 5 à 7% par an. Elle paraît moins forte dans les études les plus récentes que dans les travaux anciens peut être en raison d'une meilleure surveillance biologique (introduction de l'INR).

L'étude de Bounameaux (11) rapporte qu'à un niveau d'anticoagulation thérapeutique, l'administration d'AVK s'accompagne d'un risque hémorragique majeur de l'ordre de 1% par mois mais ce risque est directement proportionnel à la durée et à l'intensité de l'anticoagulation. Il est en outre le déterminant majeur de la durée optimale du traitement AVK après thrombose veineuse profonde. Ces conclusions sont rapportées également dans l'étude de Hull et Hirsh (23).

L'étude de Constans J. (12) rapporte que les complications les plus fréquentes sont les hématomes musculaires, puis les hématomes sous-cutanés, les hémorragies digestives, les hématuries puis les hémorragies intra-cérébrales.

Les facteurs relevés dans cette étude, intervenant dans le risque de complications hémorragiques sont : les antécédents hémorragiques notamment digestifs, une mauvaise compliance au traitement, l'éthylisme, la durée du traitement (cette donnée justifie l'arrêt de l'anticoagulation au bout de trois à six mois dans les thromboses veineuses profondes puisque, au-delà, le risque hémorragique devient supérieur au risque thromboembolique, qui diminue rapidement au bout de quelques mois).

L'étude de Hirsh (21) rapporte les mêmes conclusions.

L'âge élevé est un facteur de risque classique.

En fait, ce n'est sans doute pas l'âge mais plutôt la comorbidité fréquente chez les gens âgés qui pose problème :

- L'insuffisance rénale responsable d'une diminution de l'élimination des AVK et donc d'un risque de surdosage.
- L'hypertension artérielle mal équilibrée qui peut être responsable d'accidents vasculaires hémorragiques.
- Le cancer qui est une lésion susceptible de saigner facilement.
- Les interactions médicamenteuses qui jouent un rôle non négligeable dans les accidents hémorragiques par potentialisation ou inhibition des AVK lors de la co-prescription.

Certaines études (11,12,21) montrent que le TP est un mauvais prédicteur de la gravité des accidents hémorragiques. L'INR permet sans doute mieux que le TP de prévoir la survenue des complications.

Actuellement, la meilleure prévention reste la surveillance fréquente de l'INR, un respect des règles élémentaires de prescription et d'information.

6-2 Effets indésirables cutanés

Des nécroses cutanées ont été observées à l'introduction du traitement antivitamine K en relation avec une déplétion rapide des taux de protéine C circulante. Ces phénomènes sont surtout observés en cas de déficit acquis ou constitutionnel en protéine C et lors d'utilisation de doses de charge en antivitamines K.

6-3 inefficacité du traitement et complications thrombo-emboliques

De rares cas familiaux de résistance aux AVK ont été décrit (voir page 28). Plus souvent l'inefficacité du traitement est due à l'insuffisance de la posologie utilisée, qui n'entraîne pas d'hypocoagulabilité et ne protège donc pas contre le risque thrombo-embolique. L'augmentation de dose ou le changement d'AVK peuvent être nécessaires (31).

7/ CONTRE-INDICATIONS (31)

Comme nous l'avons vu, le traitement anticoagulant oral comporte un risque hémorragique certain qui impose d'éliminer ses contre-indications par un bilan préalable. Les contre-indications sont :

7-1 Prédispositions aux hémorragies

- anomalie de l'hémostase,
- HTA maligne,
- Insuffisance hépato-cellulaire ou rénale grave,
- Cause locale de saignement : ulcère gastro-duodénal en évolution, varices oesophagiennes, accidents vasculaires cérébraux récents, lésion de l'arbre urinaire,
- Interventions récentes neurochirurgicales ou oculaires.

7-2 Contexte psychologique

Sujet incapable d'apprécier le risque hémorragique, d'accepter la discipline du traitement. Il s'agit d'une contre indication relative. Le traitement pourra être entrepris si une tierce personne peut contrôler les prise médicamenteuses.

7-3 Grossesse

Du fait de leur masse moléculaire, les AVK passent la barrière placentaire, et font courir au fœtus non seulement un risque hémorragique, mais aussi un risque

térogène. Pour ces raisons, l'héparine doit être substituée aux AVK pendant le premier et le troisième trimestre de la grossesse. Mais dans tout les cas, si un traitement anticoagulant est indiqué au cours de la grossesse, il est préférable d'utiliser l'héparine (elle ne traverse pas la barrière placentaire) (49).

8/ CONCLUSION

Les antivitamines K constituent une thérapeutique efficace et relativement sûre pour de nombreuses pathologies thromboemboliques. Toutefois, il est encore possible de limiter le risque hémorragique et d'augmenter l'efficacité antithrombotique de ce traitement dès lors que le médecin prescripteur a les connaissances pharmacologiques suffisantes et qu'il reste vigilant pour toute introduction et interruption de thérapeutique médicamenteuse associée aux antivitamines K. Il est nécessaire de contrôler fréquemment l'INR. Il faut signaler ici toute l'importance de l'information donnée au malade sur le traitement qu'il va suivre et notamment sa surveillance.

II. LES TECHNIQUES DE DOSAGE DU TEMPS DE QUICK

1/ INTRODUCTION

En 1935, Quick et ses associés (32) décrivent la mesure du taux de prothrombine (TP). Depuis, le TP a été utilisé de façon croissante pour évaluer la voie extrinsèque de la coagulation et pour surveiller le traitement anticoagulant. Il s'agit d'un test simple à réaliser. Il nécessite néanmoins une ponction veineuse et un recours au laboratoire pour l'analyse des échantillons. Pour faciliter les tests, des systèmes de mesure du TP se sont développés en utilisant du sang capillaire total. Nous allons détailler ces deux techniques :

2/ LES TECHNIQUES DE LABORATOIRE

Le TQ explore la voie extrinsèque de la coagulation. C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté dépourvu de plaquettes et recalcifié en présence d'une grande

quantité de thromboplastine tissulaire (facteur tissulaire associé à des phospholipides pro-coagulants).

Comme tout test de coagulation, la phase pré-analytique doit être « irréprochable » (31) :

- A. Le garrot doit être laissé en place aussi peu de temps que possible.
- B. Les premières gouttes de sang doivent être éliminées (ou servir à d'autres examens) car elles sont riches en thromboplastine cellulaire capable d'activer la coagulation in vitro.
- C. L'anticoagulant à choisir est le citrate de sodium en évitant les anticoagulants en poudre (type oxalate et mélange de Wintrobe). Le matériel de prélèvement doit être en verre siliconé ou en plastique pour éviter l'activation des facteurs contact.
- D. L'examen doit être porté au laboratoire le plus rapidement possible dans les 2 heures qui suivent le prélèvement et rester à température ambiante (20-24°C).

Mesure du Temps de Quick sur plasma : Le plasma pauvre en plaquettes est obtenu après centrifugation du tube 15 minutes à 2 500 g.

Le réactif (thromboplastine tissulaire) contient du polybrène (inhibiteur de l'héparine jusqu'à 1 UI/ml) et du chlorure du calcium ; il est préchauffé à 37°C.

A Nancy, la mesure est réalisée sur automate STA® (Diagnostica Stago) en activité de jour et le semi- automate KC10 (Amelung Sigma) en activité de garde. Lors de chaque changement de lot de réactif des mesures préliminaires sont effectuées afin de vérifier que les deux types d'appareils rendent des résultats similaires (plasmas frais et plasmas congelés normaux, pathologiques ou sous antagonistes de la vitamine K). Dans les deux cas c'est une mesure chromométrique, avec détection électromagnétique.

Le TQ est exprimé en seconde (temps court avec un témoin autour de 12 secondes). Les temps peuvent être transformés en pourcentage (taux de prothrombine ou TP) à l'aide d'une droite d'étalonnage (droite de Thivolle), à partir d'un plasma normal dilué. Les valeurs « normales » sont comprises entre 70 et 100 %.

Il existe une grande diversité de réactifs (46) (facteur tissulaire d'origine humaine, animale ou par recombinaison génétique) avec des sensibilités très variables pour un même échantillon de plasma sous antivitamine K (AVK) et des différences mal corrigées par étalonnage (droite de Thivolle). Un effort de standardisation a été réalisé pour la surveillance des traitements par AVK avec l'International Normalized Ratio (INR) (47).

L'INR se mesure par le rapport (temps du patient/temps témoin) élevé à la puissance ISI (International Sensitivity Index). L'ISI est la mesure de la capacité d'activation de la thromboplastine. Selon les réactifs, le facteur ISI varie de 1 à plus de 2 ; il est propre au couple réactif / appareillage. Il est actuellement recommandé d'utiliser une thromboplastine dont l'ISI est proche de 1,5 (cinquième consensus). L'ISI devrait être déterminé par chaque laboratoire, pour chaque couple réactif / appareil.

Le réactif est calibré au niveau de la firme qui le commercialise

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ MALADE}}{\text{TQ TEMOIN}} \right)^{\text{ISI}}$$

Le TQ témoin est calculé sur le site en prenant trente témoins saisis lors d'un changement de lot de réactif de thromboplastine.

On congèle le plasma des patients sous AVK et on mesure l'INR avec le lot de réactif en cours et avec le lot de réactif que l'on a utilisé pour vérifier que le

nouveau lot donne des résultats concordants. Seule l'interprétation du TQ incorporant l'ISI de la thromboplastine permet d'obtenir avec précision le degré d'anticoagulation.

Il est donc impératif d'exprimer l'effet anticoagulant des AVK en INR afin de diminuer les variations du TQ entre les laboratoires dûes à l'utilisation de thromboplastines différentes. (47,48,49).

Malgré ces efforts de standardisation, le coefficient de variation (au niveau national) de la mesure du TQ exprimé sous forme d'INR reste médiocre (autour de 10 %).

3/ LES MONITEURS PORTABLES

Il existe différents types de moniteurs portables dont les caractéristiques physiques sont détaillées dans le tableau page 41 : (19)

Nous allons détailler le fonctionnement des deux moniteurs portables principalement utilisés à l'étranger en sachant que Coaguchek® est actuellement remplacé par Coaguchek Plus®.

(notre étude porte sur le Coaguchek® qui nous a été prêté par le laboratoire Roche Diagnostic/Boehringer Mannheim).

3-1 Le COUMATRACK (DUPONT PHARMA) (ROBERT T WEIBERT AND DAVIDS ADLER CLIN PHARM 1989) (50)

Cet appareil comprend une cartouche en plastique jetable contenant le réactif qui est inséré dans le moniteur et chauffé à 37°. Une goutte de sang capillaire (minimum 25 microlitre) est appliquée sur la cartouche. Le sang est conduit par action capillaire dans la chambre réactive, laquelle contient une thromboplastine de cerveau de lapin lyophilisée.

Le sang réhydrate la thromboplastine et initie le processus de la coagulation. Le mélange sang/réactif poursuit son mouvement dans le tunnel capillaire jusqu'à ce que le caillot se forme.

Le mouvement des érythrocytes cause des variations dans un champ lumineux. Un petit photomètre laser dans le moniteur détecte la formation du caillot par cessation des mouvements des érythrocytes. Le temps écoulé entre l'application du sang sur la cartouche et la cessation du mouvement est mesuré par le moniteur et converti mathématiquement en Temps de Quick. Les résultats sont enregistrés numériquement et peuvent être rapportés en taux de prothrombine et en INR.

Les facteurs de conversion sont déterminés pour chaque lot de cartouche et codés sur chaque cartouche.

Le temps de Quick témoin est fixé à douze secondes. Une fois la goutte de sang appliquée, le test dure deux minutes.

Le moniteur inclut un système de contrôle de qualité électronique inséré dans le moniteur. L'ensemble est actionné par une batterie. Il est utilisé pour réaliser tous les tests avec un courant alternatif de 110 Volts.

3-2 Le COAGUCHECK® (Roche Diagnostic/Boehringer Mannheim(45) (voir illustration page 42)

Il utilise une bande test comprenant une thromboplastine immobilisée par des particules d'oxyde de fer. Les informations spécifiques, la calibration de la thromboplastine de chaque lot de bandes test sont codées sur une puce qui est insérée dans le moniteur. Les bandes test sont calibrées par rapport à la thromboplastine de référence (exemple : ISI 2,64 pour le lot PP-0,4). Une goutte de sang capillaire (25 microlitres) est déposée sur la bande test dans l'appareil et immédiatement analysée.

(Description développée page 46).

4/ CONCLUSION

Cette nouvelle technique semble prometteuse dans l'avenir. De nombreuses études ont déjà été réalisées notamment à l'étranger. Quel serait l'intérêt de la développer en France ?

En l'état actuel des connaissances, il importe d'assurer localement et en France le contrôle de qualité de ces mesures et leur concordance avec les techniques habituelles de laboratoire pour pouvoir envisager son implantation.

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES MONITEURS PORTABLES

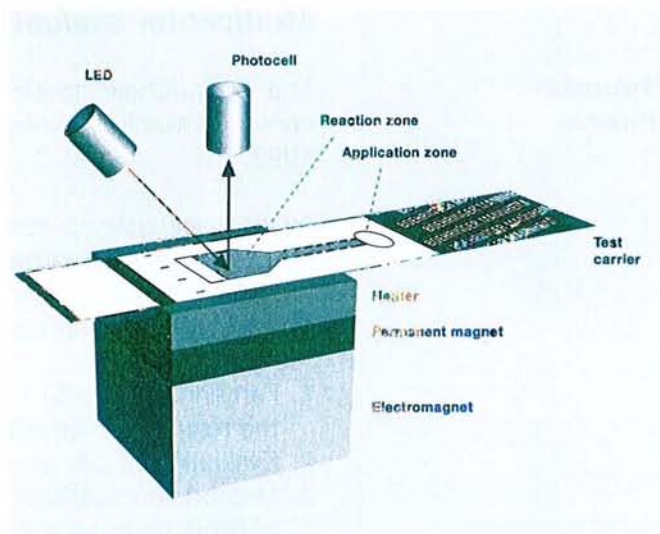
(18)

MONITEURS PORTABLES	POIDS KG	TAILLE L x l x h	ISI	FONCTIONNEMENT
COUMATRACK	0,6	8,8 x 5,5 x 1,7	2,04	détection optique du mouvement du sang capillaire
COAGUCHECK	0,7	8,8 x 5,5 x 2,2	2	mouvement des particules d'oxyde de fer sous l'impulsion d'un champ magnétique
COAGUCHECK Plus	0,52	6,8 x 3,6 x 2	2,04	détection optique du mouvement du sang capillaire
PROTIME Micro-Coagulation System	0,8	9 x 4,5 x 2,5	1	détection optique du mouvement péristaltique du sang
HEMACHROM JR Signature	0,45	5,5 x 3,5 x 2	1	détection optique du mouvement péristaltique du sang
ACT II	3,4	9,5 x 8 x 6,5	1,75	détection optique de la résistance mécanique
TAS PT-One	1,9	10,5 x 6 x 3,9	1,03	mouvement des particules d'oxyde de fer sous l'impulsion d'un champ magnétique
TAS PT NC	1,9	10,5 x 6 x 3,9	1	mouvement des particules d'oxyde de fer sous l'impulsion d'un champ magnétique
TAS PT	1,9	10,5 x 6 x 3,9	1,63	mouvement des particules d'oxyde de fer sous l'impulsion d'un champ magnétique

PRESENTATION DU COAGUCHEK :



DONNEES TECHNIQUES :



DEUXIEME PARTIE :

MATERIEL ET METHODES

I. BUT DE L'ETUDE

Les moniteurs portables pour la mesure de l'INR présentent un intérêt évident :

- Ils utilisent une goutte de sang capillaire,
- Les résultats sont obtenus en deux minutes,
- la posologie de l'AVK peut être adaptée immédiatement.

Ils sont utilisés à l'étranger, notamment en Suisse et en Allemagne.

Certaines cliniques réalisent la mesure du TQ/INR chez des patients sous AVK par méthode capillaire en évitant une ponction veineuse.

Dans ces pays, les médecins pensent que le moniteur portable est fiable et présente un intérêt.

En France, aucune étude sur l'appareil n'a été publiée à ce jour. Il faut rappeler qu'il n'y est pas commercialisé.

C'est pourquoi, dans un premier temps, nous avons réalisé une étude pilote hospitalière locale d'implantation, en évaluant :

- ☐ La reproductibilité des mesures d'INR sur sang capillaire au moyen d'un moniteur portable Coaguchek® chez des patients traités par AVK, vus en consultation et chez des volontaires sains.
- ☐ L'équivalence de ce type de mesure d'INR sur sang capillaire avec celle du laboratoire d'hémostase, chez des patients ayant un traitement anticoagulant depuis plus de 6 semaines.
- ☐ Une étude de satisfaction à partir de questionnaires remis aux patients sous AVK et au personnel médical et paramédical qui prend en charge les patients.
- ☐ Une estimation du coût économique : coût de revient comparé des deux techniques.

II. SUJETS, MATERIEL ET METHODES

1/ LES SUJETS

1-1 Etude de reproductibilité

Nous avons sélectionné :

- vingt patients traités par AVK depuis plus de six semaines hospitalisés ou vus en consultation dans le service de Médecine H et de Médecine B.
Les patients ont bénéficié d'un interrogatoire et d'une analyse de leur dossier médical afin de relever les renseignements suivants :
 - l'identité,
 - le type d'AVK,
 - la posologie de l'AVK,
 - le motif du traitement AVK,
 - les antécédents et pathologies associés,
 - et le traitement en cours.
- vingt sujets volontaires sains issus des investigateurs.
Ils ont bénéficié d'un interrogatoire à la recherche d'éventuels troubles de l'hémostase (antécédents d'hémorragies ou de thromboses récidivantes).

Critères d'inclusion

- hommes ou femmes,
- d'âge supérieur à 18 ans,
- ayant donné leur consentement libre et éclairé,
- ayant un traitement AVK depuis plus de 6 semaines pour les patients.

Critères d'exclusion

- refus de participation,
- troubles de la crase chez les sujets volontaires sains.

1-2 Etude de concordance

Les **20** patients traités par AVK depuis plus de 6 semaines participant à l'étude de reproductibilité participent également à l'étude de concordance.

Critères d'inclusion

- hommes ou femmes,
- d'âge supérieur à 18 ans,
- ayant donné leur consentement libre et éclairé.

Critères d'exclusion

- refus de participation

2/ MATERIEL

2-1 Le Coaguchek® (45)

L'appareil et les bandes test ont été fournis par le laboratoire Roche Diagnostic (Boehringer Mannheim)

Le système Coaguchek® comprend les composants suivants :

- un compteur Coaguchek®
- des bandes-test de TQ
- une puce codée pour chaque lot de bandes test
- un système de contrôle de TQ Coaguchek® (contrôle plasmatique)
- un appareil de ponction SOFTCLIX pour le prélèvement de sang capillaire.

Le Coaguchek® est très facile d'utilisation. Il suffit seulement de :

- allumer l'appareil
- insérer la bande test
- appliquer une goutte de sang capillaire
- lire le résultat après deux minutes

La ponction capillaire :

L'utilisation de l'autopiqueur permet une ponction de sang au bout du doigt rapide, peu douloureuse par le système Softclix II.

Le risque infectieux est pratiquement inexistant si le patient respecte les consignes de lavage des mains à l'eau chaude et au savon avant tout prélèvement. La tolérance locale est excellente si les points de ponction évitent la pulpe des doigts : la ponction doit se faire sur le bord externe de la dernière phalange, ceci pour préserver la sensibilité. Le pouce et l'index étant les doigts les plus utilisés dans la vie quotidienne, il faut éviter les ponctions sur ces deux doigts.

Principe de la mesure :

Des particules d'oxydes de fer sont immobilisées sur la bande test avec de la thromboplastine de cerveau de lapin. La bande test est insérée dans l'instrument et réchauffée à 37°.

Le bout de doigt est ponctionné par une lancette et une goutte de sang capillaire (environ 25 microlitres) est appliquée sur la zone d'application de la bande test (point jaune). Les forces capillaires transportent le sang dans la zone de réaction où la cascade de coagulation est déclenchée par contact avec la thromboplastine.

Deux aimants sont installés dans l'instrument en dessous de la bande test : un aimant permanent et un aimant électrique (électroaimant). Sous l'influence de l'aimant permanent, les particules d'oxyde de fer sur la bande test sont alignées horizontalement. L'électroaimant émet des impulsions avec une fréquence de 2 Hertz, ce qui permet l'alignement des particules dans un plan vertical avec une fréquence fixe. Le schéma de ces impulsions régulières résultantes est enregistré par une cellule photoélectrique placée au-dessus de la bande test au moyen d'un photomètre mesurant l'intensité lumineuse.

Dès que la matrice de fibrine est formée, le mouvement des particules d'oxyde de fer ralentit et finalement s'arrête. Cette réduction d'intensité lumineuse est reconnue par l'instrument comme le début de la coagulation. Le temps entre le contact de l'échantillon de sang avec la thromboplastine et le début de la coagulation est mesuré et recalculé en pourcentage de TQ ou en INR avec une courbe de calibration.

Les intervalles mesurés vont de 1 à 13 unités d'INR.

Le test TQ Coaguchek® est calibré par rapport à la méthode sur plasma citraté (méthode Hepatoquick® de BOEHRINGER MANNHEIM). La courbe de calibration est déterminée pour chaque lot de bande test et introduite dans une puce codée. La cible thérapeutique s'étend de INR 2,5 à 4,5 et est identique à celle de la méthode sur plasma (méthode Hepatoquick®).

Contrôle de qualité de l'appareil :

La performance du système Coaguchek® peut être contrôlée avec le système de contrôle de TQ Coaguchek®. L'ampoule fournie contient une capsule de verre remplie avec du plasma de lapin citraté et lyophilisé. La capsule est cassée et le plasma se retrouve en contact avec une solution de chlorure de calcium. Quand le mélange est appliqué sur la bande test, la valeur est obtenue pour le temps de coagulation, en pourcentage de TQ ou en INR.

2-1 La méthode du laboratoire du CHU de Nancy

Voir pages 35 à39.

Comme tout test de coagulation, la phase pré-analytique doit être irréprochable. Le sang est prélevé dans un tube bouchon bleu (citrate de sodium 3.8 %) par une ponction franche. Afin d'éviter une contamination par le facteur tissulaire, libéré par la brèche vasculaire, il est recommandé de prélever le tube citraté en deuxième position. Le tube est acheminé au laboratoire dans les plus brefs délais.

3/ METHODES

3-1 Plan expérimental

3-1-1 Etude de reproductibilité

Type d'étude

Il s'agit d'une étude de reproductibilité de la mesure capillaire de l'INR sur le Coaguchek®.

Déroulement de l'étude

Deux mesures d'INR ont été effectuées par méthode capillaire chez un même sujet sur le moniteur portable Coaguchek®.

Le recueil de sang capillaire a été effectué par le même médecin sur 2 doigts différents du sujet à l'aide d'un appareil de ponction SOFTCLIX.

Le même appareil Coaguchek® a été utilisé pour tous. Le même lot de bande-test a été utilisé dans l'appareil pour un sujet donné.

Critères d'arrêt de l'étude :

intolérance à la ponction capillaire.

3-1-2 Etude de concordance

Type d'étude

Il s'agit d'une étude d'équivalence des deux méthodes de mesure d'INR : méthode capillaire sur le Coaguchek® et méthode de mesure au laboratoire d'hémostase du CHU.

Déroulement de l'étude

Nous avons effectué dans le même temps une ponction veineuse avec prélèvement sur un tube citraté pour la détermination au laboratoire d'hémostase du CHU de l'INR et une ponction de bout de doigt avec détermination sur sang capillaire au moyen de l'appareil Coaguchek® de l'INR.

La moyenne des deux mesures de l'étude de reproductibilité est considérée.

Les prélèvements veineux ont été effectués par une infirmière expérimentée du service. Le protocole d'étiquetage et de transport des tubes est celui utilisé habituellement pour les prélèvements à destination du laboratoire d'hémostase.

Les prélèvements capillaires et les mesures sur Coaguchek® ont été réalisés par le même médecin en suivant le déroulement développé dans le chapitre ci-dessus.

Il n'y a pas eu de prise de sang veineuse supplémentaire.

Critères d'arrêt de l'étude :

intolerance à la ponction capillaire.

3-1-3 Etude de satisfaction et évaluation du coût économique

- Elle a été réalisée à partir d'un questionnaire remis tout d'abord au patient portant sur :
 - la facilité de la ponction capillaire : facile / difficile,
 - son caractère douloureux : pas, peu ou douloureux,
 - ainsi que la méthode préférée : laboratoire ou Coaguchek® en raison d'une simplicité d'utilisation ou de son caractère peu douloureux

- Un autre questionnaire a été rempli par l'infirmière ou le médecin réalisant les prélèvements comportant les mêmes critères de jugement :
 - ponction capillaire facile / difficile,
 - méthode préférée : laboratoire ou Coaguchek®, en raison de la simplicité d'utilisation ou de la rapidité du geste.

- Enfin le médecin devait rapporter les éventuelles complications survenues au cours de l'étude.

- Le coût de revient des deux techniques (laboratoire et moniteur portable) a été calculé en fin d'étude en tenant compte du coût matériel, de la cotation B20 d'un TQ en laboratoire, mais aussi de l'intervention en personnel.

3-2 Variables mesurées

Le paramètre mesuré est l'INR.

Le TQ est un test partiel de la coagulation. Il mesure l'action in vivo d'un traitement anticoagulant anti-vitamine K. Le test s'effectue en coagulant le plasma étudié par une thromboplastine tissulaire calcifiée.

Il mesure dans son ensemble, 4 facteurs de coagulation (II, V, VII, X) dont 3 (II, VII, X) sont élaborés par le foie sous l'action de la vitamine K.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ PATIENT}}{\text{TQ TEMOINS}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI : Indice de sensibilité internationale de la Thromboplastine.

3-3 Lieu d'étude

- pour la méthode sur sang capillaire sus décrite, dans le service de Médecine H et de Médecine B
- et au laboratoire d'hémostase du CHU de Nancy.

3-4 Justification du nombre de sujets inclus

Nous nous référons aux travaux de Bland et Altman publié dans le Lancet (Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement) (9).

Initialement l'étude de concordance aurait due être faite avec cinquante patients sous AVK. Les difficultés matériels et humaines nous ont conduit à réaliser une étude pilote à partir de vingt patients et vingt volontaires sains.

3-5 Méthodes statistiques

Pour l'étude de reproductibilité instrumentale, nous avons utilisé le coefficient de corrélation (r) entre deux mesures d'INR avec le Coaguchek® chez les volontaires sains et les patients sous AVK.

Pour l'étude de concordance, nous avons utilisé le coefficient de corrélation entre les INR réalisés avec le Coaguchek® et au laboratoire.

Pour les deux études de reproductibilité et de concordance, nous avons appliqué la méthode de Bland et Altman.

3-6 Aspects médico-légaux

A chaque sujet est affecté un cahier d'observation où figurent des renseignements cliniques le concernant, les posologies du traitement, les résultats des mesures par les 2 méthodes.

Le consentement éclairé de chaque sujet est recueilli par écrit.

3-7 Durée de l'étude

L'étude a duré 11 mois dans le Service de Médecine H et de Médecine B

3-8 Budget de l'étude

L'appareil et les bandes tests ont été fournis gracieusement par le laboratoire Roche Diagnostic (Boehringer Mannheim). Il n'y a pas eu de prise de sang veineuse supplémentaire.

TROISIEME PARTIE :

RESULTATS

I. ETUDE DE REPRODUCTION DES MESURES D'INR SUR LE COAGUCHEK

1/ LES VOLONTAIRES SAINS

Leur âge moyen est de trente quatre ans avec des limites allant de vingt et un à soixante ans. Ils ont tous donné leur consentement libre et éclairé et ont bénéficié d'un interrogatoire préalable sur l'existence possible de troubles de l'hémostase. Ils sont au nombre de vingt et un : dix sept femmes pour quatre hommes. Ils ont eu deux ponctions capillaires successives réalisées par le même médecin ayant une bonne pratique de la technique.

Le même lot de bande test a été utilisé chez une même personne.

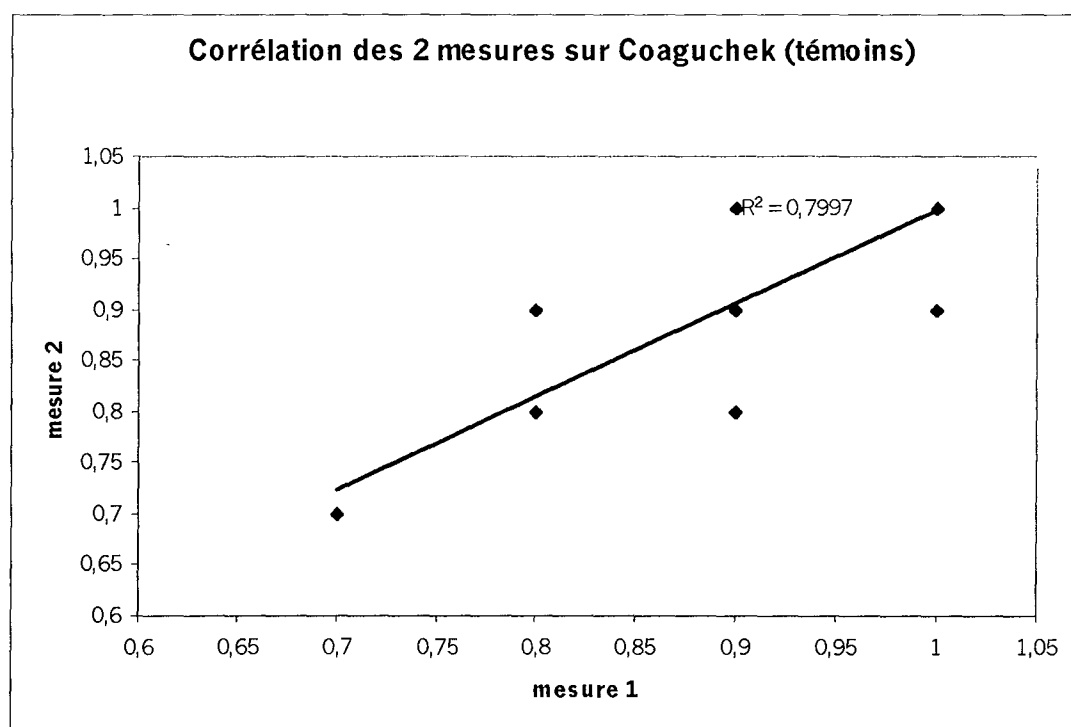
Les résultats figurent dans le tableau n° 1 ci-après :

TABLEAU N° 1

MESURE 1 INR	MESURE 2 INR	DIFFERENCE DES DEUX MESURES	MOYENNE DES DEUX MESURES
0,9	0,8	-0,1	0,85
1	0,9	-0,1	0,95
0,7	0,7	0	0,7
0,7	0,7	0	0,7
0,8	0,8	0	0,8
0,8	0,8	0	0,8
0,8	0,8	0	0,8
0,8	0,8	0	0,8
0,9	0,9	0	0,9
1	1	0	1
1	1	0	1
1	1	0	1
1	1	0	1
1	1	0	1
1	1	0	1
1	1	0	1
1	1	0	1
1	1	0	1
0,8	0,9	0,1	0,85
0,9	1	0,1	0,95
0,9	1	0,1	0,95

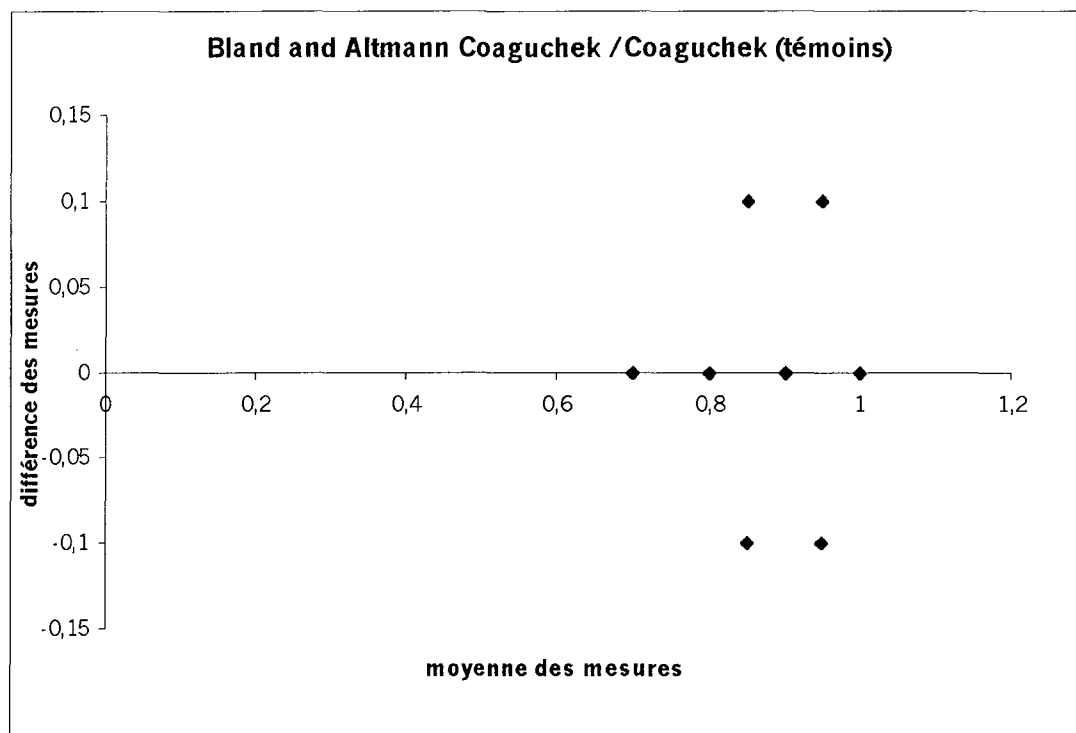
L'étude de reproduction des deux mesures d'INR avec le Coaguchek® chez les volontaires sains montre les résultats suivants :

GRAPHIQUE N° 1



L'application de la méthode de Bland et Altman entre les deux résultats d'INR chez les volontaires sains montre les résultats suivants :

GRAPHIQUE N° 2



Comme nous pouvons le constater, la reproductibilité des INR sur le Coaguchek® chez les volontaires sains est bonne.

Seize sujets sur vingt et un n'ont pas de différence entre les deux mesures d'INR.

La plus grande différence observée est de plus ou moins 0,1 unité d'INR.

Nous obtenons un coefficient de corrélation R^2 égal à 0,7997.

Lorsque l'on applique la méthode de Bland et Altman on note une plus grande dispersion des points.

2/ **LES PATIENTS SOUS AVK**

Pour notre étude de reproductibilité, nous avons pu réaliser deux mesures d'INR sur le Coaguchek® chez vingt patients sous AVK.

Ils ont donné leur consentement libre et éclairé.

L'âge moyen des patients est de soixante treize ans avec des limites allant de vingt à quatre vingt douze ans.

On note treize femmes pour dix hommes.

Les sujets sont, sous Sintron cinq fois, Préviscan seize fois, ou Coumadine deux fois, sous traitement depuis six semaines au moins.

Les indications sont les suivantes :

- Valves cardiaques	3 cas
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire chronique.....	10 cas
- Infarctus du myocarde	2 cas
- Accident vasculaire cérébral.....	4 cas
- Thrombose veineuse profonde.....	9 cas
- Embolie pulmonaire.....	7 cas
- Artérite des membres inférieurs	3 cas

Onze patients ont plusieurs indications.

Les patients 5, 6, 12, 13, 14, 15, 18 et 20 ont eu leur posologie modifiée dans les quatre jours précédant le test dont cinq la veille.

Le patient six n'a pas reçu d'anticoagulant oral la veille.

Les patients six, douze et vingt n'ont pas participé à l'étude de reproductibilité car la ponction capillaire s'est avérée difficile (goutte de sang insuffisante). Nous n'avons pas pu obtenir de deuxième prélèvement.

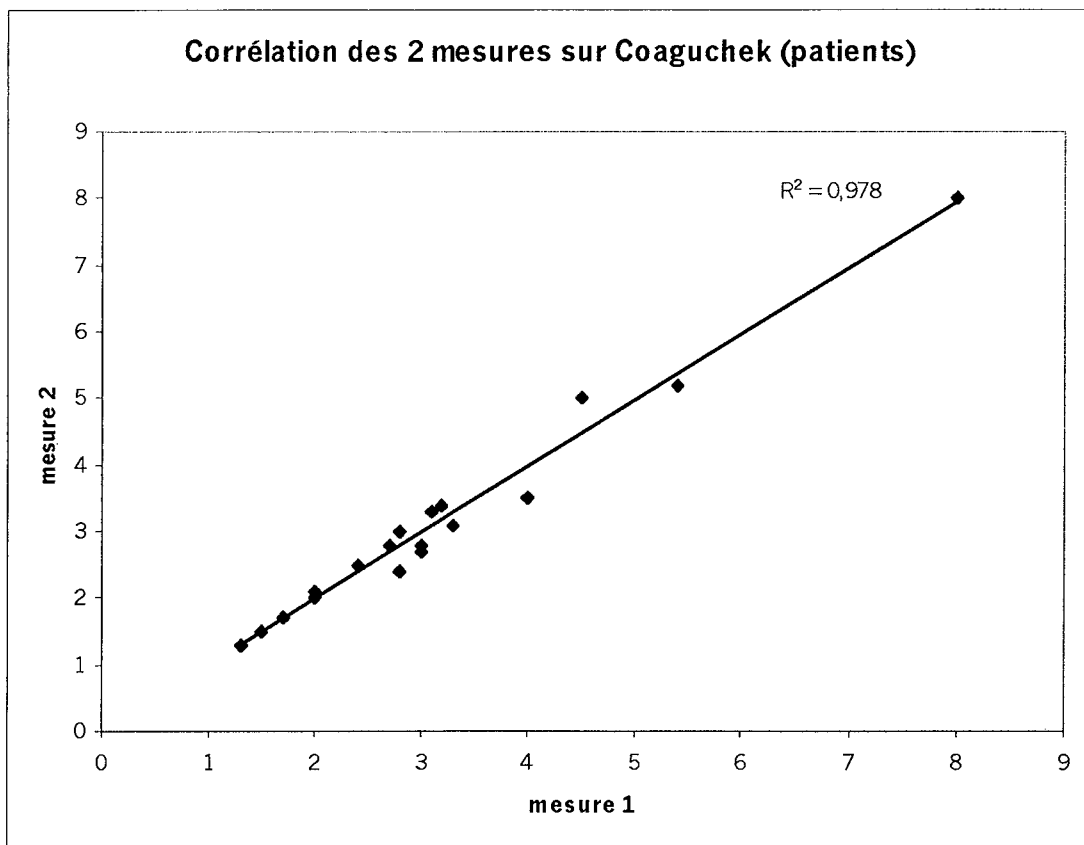
Les résultats figurent dans le tableau n° 2 ci-après :

TABLEAU N° 2

MESURE 1 INR	MESURE 2 INR	DIFFERENCE DES DEUX MESURES	MOYENNE DES DEUX MESURES
3,1	3,3	-0,2	3,2
2	2	0	2
4	3,5	0,5	3,75
1,5	1,5	0	1,5
3,3	3,1	0,2	3,2
3	2,7	0,3	2,85
8	8	0	8
2,7	2,8	-0,1	2,75
2	2	0	2
2,8	2,4	0,4	2,6
3	2,8	0,2	0,9
4,5	5	-0,5	4,75
5,4	5,2	0,2	5,3
1,3	1,3	0	1,3
2	2	0	2
1,7	1,7	0	1,7
3,2	3,4	-0,2	3,3
2,8	3	-0,2	2,9
2,4	2,5	-0,1	2,45
2	2,1	-0,1	2,15

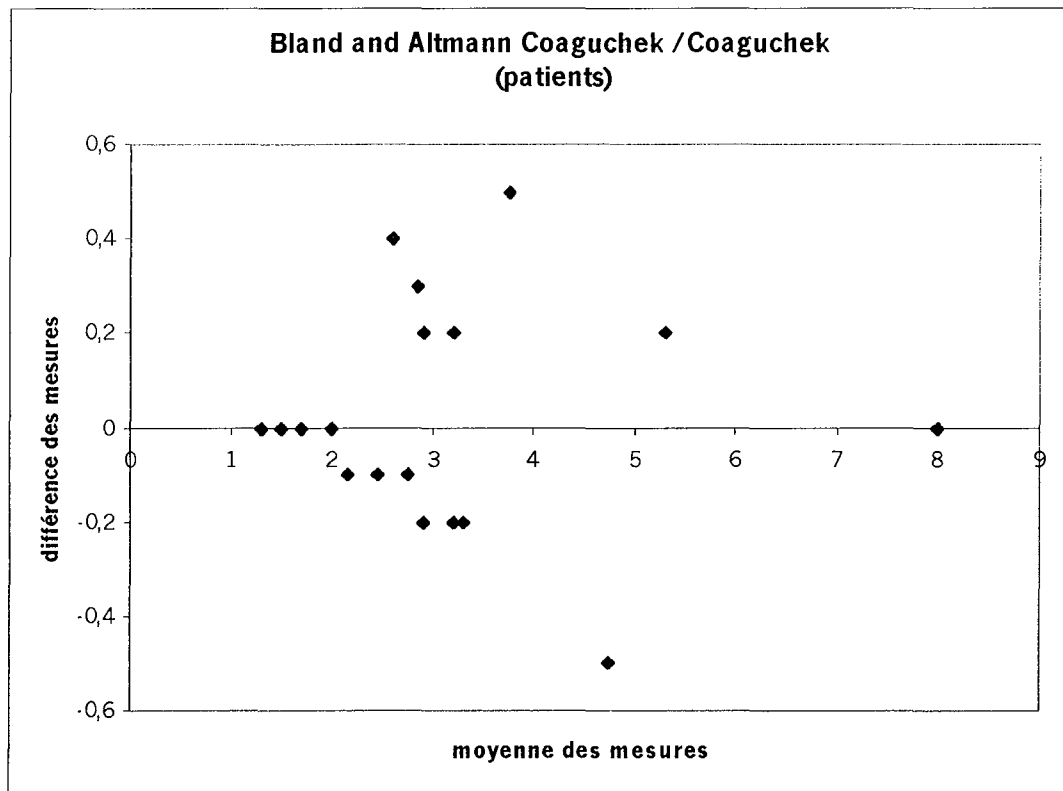
L'étude de reproductibilité entre les deux mesures d'INR avec le moniteur portable chez les patients sous AVK montre les résultats suivants :

GRAPHIQUE N° 3



L'étude de Bland et Altman de la reproductibilité des mesures d'INR sur Coaguchek® chez les patients sous AVK montre le résultat suivant

GRAPHIQUE N° 4



Sept patients sur vingt n'ont pas de différence entre les deux mesures d'INR sur le Coaguchek®.

Seize patients sur vingt ont une différence de plus ou moins 0,2 unité d'INR.

Quatre patients ont une différence supérieure à 0,2 unité avec un maximum de 0,5 unité.

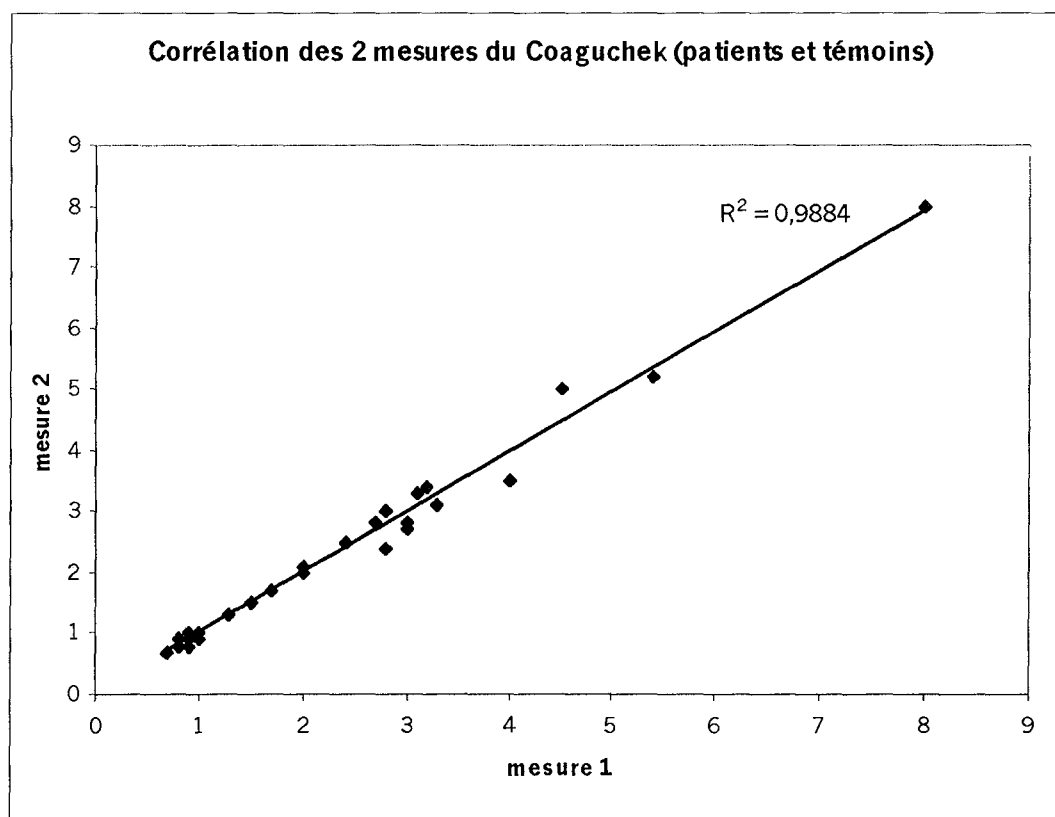
Sur ces quatre patients, trois avaient un INR supérieur ou égal à trois.

On obtient un bon coefficient de corrélation avec R^2 égal à 0,978.

Lorsque l'on applique la méthode de Bland et Altman, les résultats paraissent moins bons. On observe une plus grande dispersion pour les INR supérieurs à trois.

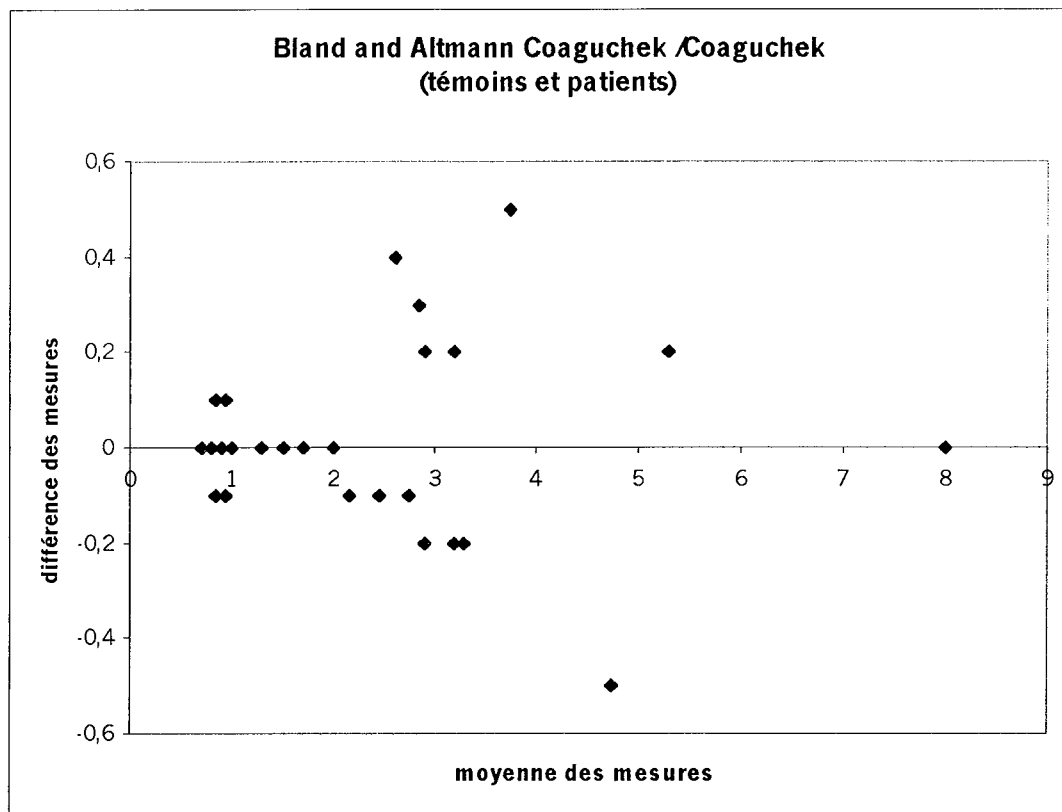
Si on étudie la reproductibilité des mesures d'INR sur le Coaguchek® en mélangeant les deux groupes : patients / témoins, on obtient les résultats suivants :

GRAPHIQUE N° 5



L'application du Bland et Altman dans l'étude de reproductibilité des mesures d'INR sur le Coaguchek® chez les volontaires sains et les patients sous AVK montre les résultats suivants :

GRAPHIQUE N° 6



On observe une bonne corrélation avec R^2 égal à 0,9884.

L'application de la méthode de Bland et Altman montre de moins bons résultats avec une plus grande dispersion des points pour les INR supérieurs à trois.

La plus grande différence observée est de 0,5 unité d'INR et pour des INR supérieurs à 3,5 d'INR. La meilleure reproductibilité est observée pour les INR entre 1 et 3.

La meilleure corrélation observée lorsque l'on associe les deux groupes est liée au fait que l'intervalle de mesure chez les témoins est de 0,3 unité d'INR, alors que chez les patients l'intervalle d'INR mesuré va de 1 à 8 unités.

II. ETUDE DE CONCORDANCE DES MESURES D'INR ENTRE LE COAGUCHEK ET LE LABORATOIRE

Les mêmes patients sous AVK ayant participé à l'étude de reproductibilité ont participé à l'étude de concordance sauf les patients 14 et 15 et 23 chez qui le protocole d'étude n'a pas pu être respecté (délai supérieur à quatre heures entre la ponction capillaire et la ponction veineuse).

Les vingt patients ont eu deux ponctions capillaires successives et une ponction veineuse qui a été acheminée assez rapidement au laboratoire d'hémostase dans les mêmes délais qu'habituellement.

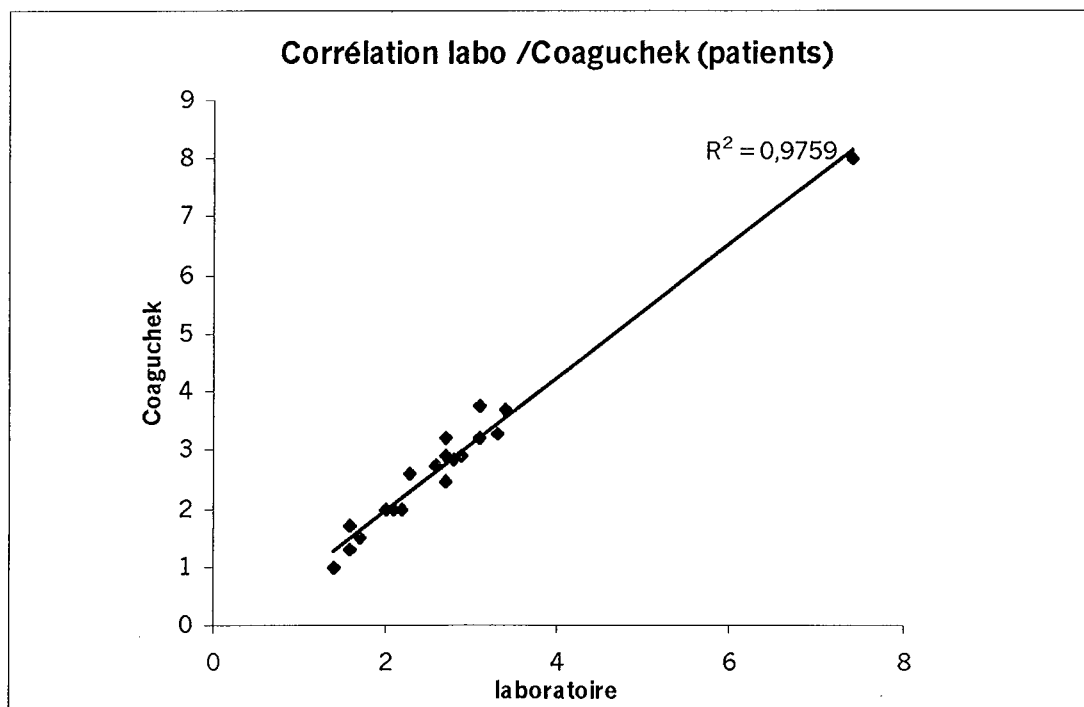
Les résultats de l'étude de concordance des mesures d'INR entre le Coaguchek® et le laboratoire figurent dans le tableau 3 ci-après :

TABLEAU N° 3

Mesure 1 Coaguchek	Mesure 2 Coaguchek	Moyenne Mesure 1 et 2	Différence Mesure 1 et 2	Mesure Laboratoire	Moyenne Mesure Laboratoire et Coaguchek	Différence Mesure Laboratoire et Coaguchek
3,1	3,3	3,2	-0,2	3,1	3,15	-0,1
2	2	2	0	2,1	2,05	0,1
4	3,5	3,75	0,5	3,1	3,425	-0,65
1,5	1,5	1,5	0	1,7	1,6	0,2
3,3	3,1	3,2	0,2	2,7	2,95	-0,5
1		1		1,4	1,2	0,4
3	2,7	2,85	0,3	2,8	2,825	-0,05
8	8	8	0	7,4	7,7	-0,6
2,7	2,8	2,75	-0,1	2,6	2,675	-0,15
2	2	2	0	2	2	0
2,8	2,4	2,6	0,4	2,3	2,45	-0,3
2		2		2,2	2,1	0,2
3	2,8	2,9	0,2	2,9	2,9	0
1,3	1,3	1,3	0	1,6	1,45	0,3
2	2	2	0	2,1	2,15	0,1
1,7	1,7	1,7	0	1,6	1,65	-0,1
3,2	3,4	3,3	-0,2	3,3	3,3	0
3,7		3,7		3,4	3,55	-0,3
2,8	3	2,9	-0,2	2,7	2,8	-0,2
2,4	2,5	2,45	-0,1	2,7	2,575	0,25

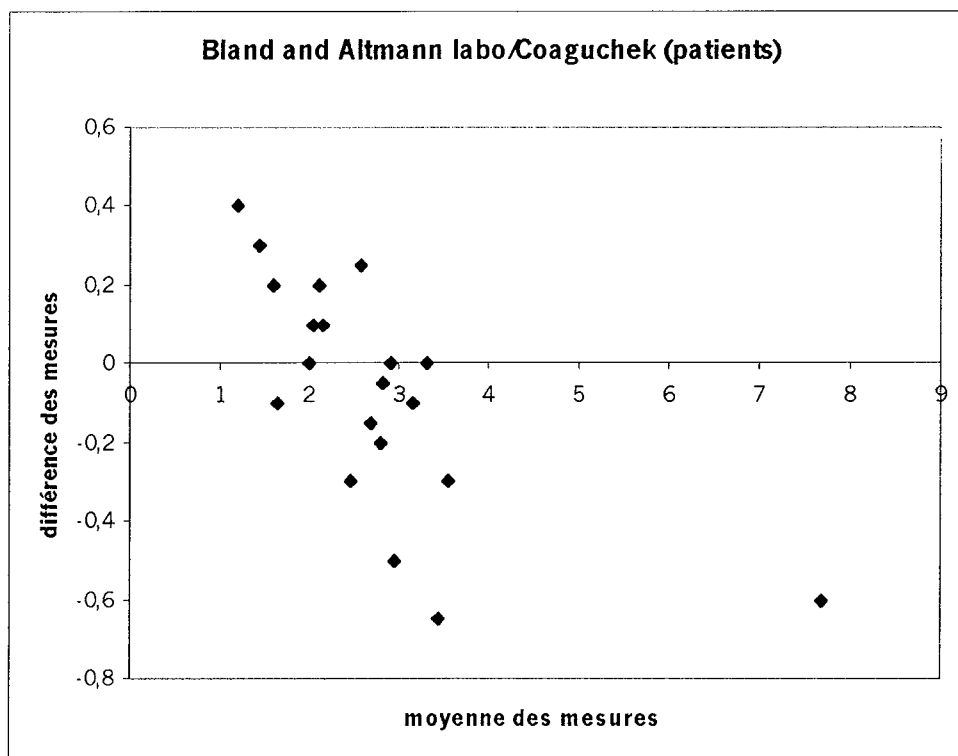
L'étude de concordance des mesures d'INR entre le laboratoire et le Coaguchek® chez les patients sous anti-vitamines K montre la corrélation suivante :

GRAPHIQUE N° 7



L'application du Bland et Altman dans l'étude de concordance des mesures d'INR entre le laboratoire et le Coaguchek® chez les patients sous AVK montre les résultats suivants :

GRAPHIQUE N° 8



Les résultats montrent un excellent coefficient de corrélation R^2 égal à 0,9759 entre les mesures d'INR faites au laboratoire et sur le Coaguchek®.

Douze patients sur vingt ont une différence de plus ou moins 0,2 unité d'INR entre les deux mesures Coaguchek® et le laboratoire.

Huit patients ont une différence comprise entre plus ou moins 0,3 et 0,65 unité d'INR.

Quatre vingt cinq pourcents des patients ont des INR entre plus ou moins 0,4 unité d'INR par rapport au laboratoire et cent pourcents ont des valeurs d'INR à plus ou moins 0,65 unité d'INR par rapport au laboratoire.

Dans le rang [2-3], la différence des valeurs d'INR entre le Coaguchek® et le laboratoire est inférieur ou égal à 0,3 unité.

Seuls trois patients ont une différence supérieure à 0,3. Ils ont un INR au laboratoire supérieur à trois (patient trois, cinq et huit).

Ceci confirme ce qui a été décrit dans la littérature (19) le Coaguchek® a tendance à avoir une plus grande dispersion des résultats pour les INR supérieures à trois.

Les plus grandes différences s'observent ici pour les valeurs d'INR supérieurs à trois (patient trois et huit).

En considérant la valeur INR du Coaguchek®, nous n'aurions pas effectué plus de modification de la posologie de l'AVK que si on avait utilisé la valeur de l'INR du laboratoire.

Pour le patient cinq, au plus nous aurions recontrôlé l'INR ultérieurement.

III. ANALYSE DES QUESTIONNAIRES

1/ QUESTIONNAIRE REMIS AUX PATIENTS

Un seul patient n'a pas pu remplir le questionnaire en raison de troubles des fonctions supérieures.

- **18** patients sur 22 trouvent la ponction capillaire facile,
- **9** l'estiment non douloureuse,
- **13** l'estiment peu douloureuse,
- **16** sur 22 préfèrent utiliser le Coaguchek® pour sa simplicité d'utilisation par rapport à la méthode de laboratoire,

- **17** car la méthode est moins douloureuse par rapport à la ponction veineuse,
- **3** patients n'ont pas de préférence entre les deux méthodes
- **2** préfèrent finalement poursuivre leur surveillance avec la méthode traditionnelle car ils ont peur de changer leurs habitudes et de ne pas comprendre le système.

A noter qu'il s'agissait de personnes âgées qui présentaient pour certains des difficultés de compréhension à nos questions, à l'intérêt du moniteur portable et au but de l'étude.

Dans l'ensemble, les patients sont satisfaits du moniteur portable et encouragent dans leurs commentaires, pour certains, à développer le système.

En effet ils trouvent que le résultat est rapide (résultats en deux minutes), que l'utilisation du moniteur pourrait faire éviter les déplacements au laboratoire si la mesure était faite par une infirmière ou leur médecin traitant.

Comme la ponction capillaire est facile et peu douloureuse, la mesure peut être répétée plus souvent.

2/ QUESTIONNAIRE REMIS AU MEDECIN

Dix sept fois sur vingt deux la ponction capillaire a été facile.

Chez cinq patients, l'obtention d'une goutte de sang suffisante à la réalisation de la mesure a été difficile et donc la méthode de laboratoire a été préférée.

Dans tous les cas, l'utilisation du Coaguchek® est facile et est la méthode préférée pour la surveillance du traitement AVK en raison de la rapidité du geste.

Il n'y a eu aucune complication liée à la ponction capillaire durant l'étude.

Dans les commentaires, il est relevé qu'il est nécessaire d'être entraîné à manipuler le moniteur portable et à réaliser des ponctions capillaires pour obtenir une goutte de sang suffisante et l'appliquer rapidement sur la bande test sans quoi le test ne peut être réalisé.

3/ ESTIMATION DU COUT ECONOMIQUE

Nous avons détaillé le coût de chacun des éléments nécessaires à la réalisation d'une mesure d'INR par méthode capillaire :

- Coaguchek® système : 1 799 DM (16% taxe incluse) soit environ 6 404 F,
- Coaguchek PT mini (bandelettes réactives) : 6,93 DM soit 24,60 F,
- Coaguchek contrôle (à réaliser uniquement si les résultats paraissent discordant) : 9,64 DM soit 34 F,
- Softclix II : 34,05 DM soit 121 F,
- Lancettes : 0,16 DM l'unité. soit 0,56 F.
- Nous avons considéré que le test était réalisé par une infirmière soit la valeur d'un prélèvement veineux au laboratoire : 26,25 F.

En ne considérant pas le prix du moniteur portable et du contrôle de qualité, le coût de revient d'une mesure d'INR par le système Coaguchek® est de : 51,41 F.

Pour le laboratoire, nous avons considéré :

- La valeur du prélèvement veineux réalisé par une infirmière soit : 26,25 F,
- La cotation B 20 du laboratoire pour la mesure du TQ et de l'INR : 34,40 F.

Ceci nous conduit à un total de 60,65 F.

A cela, il faut rajouter l'appel téléphonique pour connaître la valeur de l'INR et le travail de secrétariat pour l'édition des résultats.

Le coût total de la mesure de l'INR avec le Coaguchek® est moindre avec une différence de 9,20 F par test.

Nous n'avons pas tenu compte de la valeur de l'appareil ni des contrôles qualité du Coaguchek® tout comme pour le laboratoire.

Le prix des bandes test dans l'avenir peut diminuer, ainsi que celui du moniteur portable qui d'ailleurs n'est pas commercialisé en France.

On peut penser que si on réalisait des contrôles d'INR plus fréquemment avec le moniteur portable, l'incidence des complications hémorragiques pourrait diminuer et donc le coût global serait encore moindre.

QUATRIEME PARTIE :

DISCUSSION

I. LES LIMITES DE L'ETUDE

1/ LES DIFFICULTES D'ORGANISATION DE L'ETUDE

1-1 Choix du moniteur portable

Cette étude a été initiée en 1998. Avant de prendre la décision de sa réalisation, nous avons dû faire une revue de la littérature. Cet appareil n'étant pas commercialisé en France, il nous fallait des données minimales sur les moniteurs portables :

- leur mode de fonctionnement,
- la précision des mesures d'INR,
- la concordance avec le laboratoire,
- la facilité d'utilisation.

Après sélection dans la littérature, nous avons choisi pour notre étude le Coaguchek® qui nous semblait simple à utiliser par rapport au moniteur portable à cartouche (pour ce dernier, le réactif est sous forme liquide dans des cuves ; alors que pour le Coaguchek® il est immobilisé sur des bandes test).

Le laboratoire Roche Diagnostic qui commercialise le Coaguchek® nous a gracieusement prêté l'appareil ainsi que les bandes tests.

1-2 Fonctionnement du moniteur portable

Nous n'avions aucun correspondant français pour nous expliquer le fonctionnement de l'appareil et pour effectuer des contrôles.

Nous avons dû nous familiariser avec l'appareil et nous entraîner à réaliser des ponctions capillaires de bonne qualité afin d'obtenir une goutte de sang suffisante pour réaliser le test.

1-3 Le protocole d'étude

1-3-1 Les patients

L'âge des patients est élevé (âge moyen soixante treize ans). Certains présentaient des troubles des fonctions supérieures.

Cela a donc gêné parfois la compréhension de l'information aux malades sur l'étude. De même, certains ont eu des difficultés de compréhension des questionnaires.

Ils ne devaient pas avoir de ponction veineuse supplémentaire pour des raisons de budget et d'éthique.

1-3-2 Le nombre de sujets inclus

Les patients devaient être stables sous AVK or souvent lorsqu'ils entrent à l'hôpital, ils ont leur traitement AVK déstabilisé (surdosage, mise en route d'un nouveau traitement...).

Par ailleurs, nous avons décidé que le même médecin réaliserait l'ensemble des tests capillaires afin d'éviter les variations inter opérateur.

Le recrutement d'un nombre suffisant de patients a donc été difficile. Initialement, l'étude prévue devait comporter au minimum 50 patients. Nous avons décidé de réaliser une étude préliminaire avec un plus petit nombre de patients.

2/ RESULTATS DES MESURES D'INR AVEC LE COAGUCHEK

2-1 La reproductibilité des mesures d'INR

2-1-1 Aspects positifs

Le Coaguchek® présente une bonne reproductibilité des mesures d'INR chez les volontaires sains, $R^2 = 0,7997$ et chez les sujets sous AVK, $R^2 = 0,978$. Si on associe les deux groupes, $R^2 = 0,9885$.

Chez les volontaires sains, les valeurs d'INR sont comprises entre 0,7 et 1 alors que pour les patients sous AVK, les valeurs d'INR vont de 1 à 8, d'où le plus faible coefficient de corrélation chez les volontaires sains.

Lorsque l'on applique la méthode de Bland et Altman qui compare la différence à la moyenne des mesures, on observe une dispersion des points presque identique chez les volontaires sains et chez les patients sous AVK. Ceci s'oppose à l'impression de moins bonne reproductibilité chez les volontaires sains obtenue avec le coefficient de corrélation.

On obtient une dispersion des valeurs d'INR notamment pour ceux supérieurs à trois. Si on considère les patients dans leur rang thérapeutique [2-3], la différence moyenne entre les deux mesures d'INR est de 0,15. Elle est de 0,17 tout rang confondu et 0,26 pour les INR supérieurs à trois.

La bonne reproductibilité instrumentale peut s'expliquer par :

- La manipulation aisée des bandes tests du Coaguchek® : pas de préparation de réactif ni de pipetage qui sont source d'erreurs supplémentaires.

- La réduction des erreurs pré-analytiques : pas d'influence de la température de la chambre, le test est réalisé immédiatement, pas d'erreur liée au transport.

2-1-2 *Aspects négatifs*

On note une moins bonne reproductibilité pour les INR supérieurs à trois (patients trois, six et douze). Ceci s'explique par le fait que le Coaguchek® présente une dispersion des résultats pour les INR supérieurs à trois.

Mais en observant les valeurs, la prise en compte de l'INR du Coaguchek® n'aurait pas modifié notre attitude thérapeutique.

2-2 La concordance

2-2-1 *Aspects positifs*

Les mesures d'INR sur le Coaguchek® concordent assez bien avec celles du laboratoire avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0,9759$.

Nous avons appliqué la méthode de Bland et Altman qui permet de comparer deux techniques, à savoir si une nouvelle technique peut se substituer à la méthode standard (8). Elle est plus proche de la réalité puisqu'elle compare la différence à la moyenne. Elle montre des différences plus importantes entre les INR du laboratoire et du Coaguchek® pour les valeurs supérieurs à trois.

Sur le plan pratique, il n'y aurait pas eu plus de modifications de la posologie des AVK en utilisant les résultats d'INR du Coaguchek®.

Cette bonne concordance peut être liée :

- au fait que la ponction capillaire ne semble pas affecter les résultats,
- qu'il n'y a pas d'influence de l'hématocrite (0,35 – 0,55 g/l) ni du fibrinogène (2 – 5 g/l).

2-2-2 *Aspects négatifs*

La moins bonne concordance est observée pour les INR élevés supérieurs à trois. Par ailleurs, le Coaguchek® a tendance à surestimer la valeur de l'INR par rapport au laboratoire pour les INR supérieurs à trois.

Ce biais s'explique par :

- En partie, la haute valeur ISI de la thromboplastine utilisée par rapport au laboratoire, il serait souhaitable d'encourager les fabricants à utiliser une thromboplastine plus sensible.
- Une possible mauvaise manipulation du Coaguchek®
(application retardée de la goutte de sang capillaire sur la bande test).
- L'utilisation d'échantillons non dilués pour la mesure de l'INR avec le Coaguchek® alors que la méthode de laboratoire utilise une dilution au citrate de sodium.

II. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE

1/ ORIGINALITE DE L'ETUDE PAR RAPPORT A LA LITTERATURE

Le protocole d'étude a été réalisé avec l'appui de la littérature.

- Le nombre de sujet inclus : S'agissant d'une étude préliminaire d'implantation locale, le nombre de sujets inclus est inférieur à la plupart des études, ce qui peut expliquer en partie les différences observées dans nos résultats avec ceux de la littérature.
- Le lieu d'étude : La majorité des études ont été réalisées dans les cliniques d'hémostases, rarement chez des patients hospitalisés comme tel a été le cas ici. Ceci nous a permis de comparer le Coaguchek® à la méthode de laboratoire sans qu'il y ait un traitement différent des échantillons veineux. Le laboratoire n'était pas au courant des sujets inclus dans l'étude.

- Méthode statistique : Dans la plupart des études, la reproductibilité a été évaluée par utilisation du coefficient de variation.
- Pour la concordance, comme dans beaucoup d'études, le coefficient de corrélation a été utilisé et nous avons appliqué la méthode de Bland et Altman comme dans l'étude de Gosselin.

2/ COMPARAISON DES RESULTATS AVEC LA LITTERATURE

2-1 Etude de reproductibilité

2-1-1 Les témoins

Nous constatons une excellente reproductibilité du Coaguchek® chez les volontaires sains.

76 % des sujets n'ont pas de différence entre les deux mesures et l'ensemble des sujets a une différence maximale de plus ou moins 0,1 unité d'INR.

Ceci avait été constaté par Hasemkam et ses collègues (20) qui ont évalué le COAGUCHEK chez des patients qui débutaient un traitement AVK afin d'estimer la possibilité de commercialiser l'appareil pour l'auto- contrôle des patients.

Ils ont montré une bonne reproductibilité instrumentale chez les volontaires sains avec une plus grande variation des INR pour le Coaguchek® (CV : 2,6) que pour la méthode de laboratoire sur ACL 3000 (CV : 0,9). 90 % des doubles mesures sont à plus ou moins 0,1 unité d'INR et 100 % à plus ou moins 0,2 unité d'INR.

Nos résultats sont similaires aux leurs, ceci s'explique par le fait que nous avons utilisé le même protocole d'étude et le même nombre de sujets.

2-1-2 Les patients sous AVK

79 % des patients sous AVK ont une différence de plus ou moins 0,2 unités d'INR et

100 % une différence inférieure ou égale à 0,5 unité d'INR.

Ceci est confirmé par l'étude de Hasemkam qui montre que 77% des doubles mesures ont une différence comprise entre 0 et 0,1 unité d'INR chez des patients traités par AVK.

L'étude de Kaatz (25) évalue la précision du moniteur portable en comparant les résultats exprimés en INR de deux moniteurs portables (Coumatrack® et Coaguchek®) et ceux de quatre laboratoires utilisant quatre thromboplastines avec un ISI différent.

Les INR sont comparés à ceux déterminés par les techniques standard (technique manuelle du « tilt tube », thromboplastine de référence internationale CRM 149 R, ISI 1,343). Ils trouvent un coefficient de variation pour le Coaguchek® de 3,14 % et pour le Coumatrack® de 4,18%. Le CV moyen des méthodes de laboratoire est de 1,5 %

Van den Besselar (45) évalue le Coaguchek® dans six hôpitaux et retrouve un coefficient de variation intra laboratoire pour chaque mesure sur le Coaguchek® de 3 à 4 %.

Le Coaguchek® présente une meilleure reproductibilité chez les volontaires sains que chez les patients sous AVK. Ceci peut s'expliquer par le fait que le Coaguchek® présente une dispersion des résultats pour les INR supérieurs à trois (19).

Les résultats de notre étude sont à peu près similaires aux différentes études, notamment à celle d'Hasemkam dont notre étude est proche.

En complément de nos résultats, l'analyse de la littérature semble montrer que :

- il y a peu de variations inter opérateurs car dans les autres études, différentes personnes manipulent le moniteur portable,
- il existe également peu de variation en fonction des lots de bandes tests utilisées : Van Den Besselar (45), qui a évalué la reproductibilité de plusieurs Coaguchek® avec plusieurs lots de bandes test, conclut à de bons résultats.

2-2 Etude de concordance Coaguchek®/laboratoire

2-2-1 Nos résultats

85 % des patients ont des INR entre plus ou moins 0,4 unité d'INR par rapport au laboratoire. 100 % ont des valeurs d'INR à plus ou moins 0,65 unité d'INR par rapport au laboratoire.

Dans le rang [2-3], l'ensemble des valeurs d'INR du moniteur portable sont dans l'intervalle de plus ou moins 0,5 unité d'INR par rapport au laboratoire.

La différence moyenne de la valeur du moniteur portable par rapport au laboratoire est de 0,22 toutes valeurs comprises. Le coefficient de corrélation entre les mesures d'INR sur le Coaguchek® et le laboratoire est de 0,9759.

Les plus grandes différences entre les valeurs du Coaguchek® et celles du laboratoire sont retrouvées pour les INR supérieurs à trois.

Dans le rang [2-3], les valeurs d'INR concordent.

2-2-2 La littérature

Ceci est conforté par l'étude de Kaatz (25) qui montre que le Coaguchek® ne donne pas de biais systématique des mesures, par contre, il donne une plus grande dispersion des résultats pour les INR élevés. Ceci est différent des moniteurs portables à cartouche qui donnent des INR systématiquement inférieurs à ceux obtenus avec la méthode de référence pour les INR supérieurs à 2,75 et surestime les INR entre 2 et 2,75.

Ceci est observé également dans les études de Tripodi (42) et Mac Curdy(33).

Van Den Besselaar (protocole Boehringer Mannheim) (45) évalue plusieurs appareils Coaguchek® (utilisant trois lots de bandes test) dans six hôpitaux en

comparaison avec les mesures de TP/INR classiques faites au laboratoire avec deux réactifs différents et en comparaison avec la méthode de référence CRM 149 R.

Les résultats de la méthode de comparaison pour les différents sites sont variables. Le coefficient de corrélation varie de 0,794 à 0,955.

Il montre une bonne corrélation avec la méthode de référence CRM 149 R ($r = 0,884$).

La variation est liée à l'intensité du traitement anticoagulant d'un site à l'autre.

Il note une plus grande dispersion dépendant des échantillons entre les mesures du Coaguchek® et celles réalisées au laboratoire qu'entre deux méthodes de comparaison elles même ou qu'entre deux lots de bandelettes réactives.

Kaatz et Col (25) utilisent du sang issu de ponction veineuse et retrouvent un pourcentage de concordance des résultats avec la méthode de référence moins bon qu'avec une méthode de laboratoire utilisant une thromboplastine sensible (respectivement ISI 1,99 et 2) mais meilleur qu'une méthode utilisant une thromboplastine moins sensible (respectivement ISI 2,84 et 2,98). Ils montrent l'intérêt d'utiliser une thromboplastine sensible.

Cette même caractéristique est relevée par Vacas et ses associés (43) qui comparent les résultats du Coaguchek avec ceux d'une technique de routine (Néoplastine/analyseur STA) et ceux obtenus avec deux thromboplastines de haute sensibilité (réactif Manchester ISI 1,13 et thromboplastine Bilbao ISI 1,11) selon la technique manuelle de référence. Les prélèvements concernent 70 personnes ayant un traitement anticoagulant stable de plus de six semaines.

On note respectivement comme corrélation $r = 0,9271$ pour le Coaguchek®/technique de routine ; $r = 0,8948$ pour le Coaguchek®/thromboplastine Manchester et $r = 0,8905$ pour le Coaguchek®/thromboplastine Bilbao.

Gosselin et ses associés (19) qui comparent différents moniteurs portables avec la technique de laboratoire retrouvent également une bonne corrélation avec r supérieur à 0,9. Ils montrent que le Coaguchek®, le Coumatrack®, le

Coaguchek® plus, le PT one®, le Prottime TAS PT® ont des valeurs d'INR régulièrement supérieures à celles du laboratoire. Leur étude montre également qu'il est important lorsque que l'on veut comparer le moniteur portable au laboratoire d'utiliser du matériel de référence établi par l'OMS pour la détermination de l'ISI.

Kapiotis (26) qui évalue le Coaguchek® chez 76 patients montre un bon coefficient de corrélation entre plusieurs Coaguchek®, $r = 0,984$ à $0,990$.

Lorsqu'il compare différents lots de réactifs $r = 0,983$.

Il y a donc une bonne concordance entre les différents lots de bandes tests et les différents instruments Coaguchek®.

D'autres études (1, 2, 3, 4, 10, 13, 16, 24, 27, 32, 33, 42, 50, 52, 53 et 54) ont évalué l'utilisation du moniteur portable dans la surveillance du traitement AVK. Celles-ci ont été menées chez des sujets sains et des patients traités dont l'origine n'est pas toujours bien précisée : milieu hospitalier, clinique d'hémostase, autocontrôle à domicile (valvulaires essentiellement). On note dans les différents travaux publiés des résultats paraissant prometteurs pour les moniteurs portables, tant que pour leur précision que pour leur concordance avec ceux d'une méthode de référence ou d'une technique de routine.

2-2-3 Synthèse

Dans l'ensemble des études sur la concordance du Coaguchek® avec le laboratoire de référence, le coefficient de corrélation varie de $0,794$ à $0,990$ avec une moyenne supérieure à $0,9$. Notre coefficient de corrélation ($0,9759$) concorde bien avec les études (19, 24, 25, 43 et 45).

La variation du coefficient de corrélation selon les études peut être due :

- ❑ au nombre de sujets inclus dans l'étude,

- ❑ à la méthode de comparaison : appareil et thromboplastine utilisés au laboratoire (Van Den Besselar qui compare plusieurs hôpitaux, retrouve des coefficients de corrélation variant de 0,794 à 0,955),
- ❑ à la valeur ISI du lot de bandes tests utilisés pour le Coaguchek® (Van Den Besselar en utilise trois lots différents).

Origine de la différence entre les INR du Coaguchek® et du laboratoire

Le Coaguchek® a tendance à surestimer la valeur de l'INR par rapport au laboratoire pour les INR supérieurs à trois. L'analyse de nos résultats le confirme (patients 3,5,8,18).

Ceci a été relevé également par Gosselin (19).

Ce biais peut être lié :

- ❑ A la haute valeur ISI de la thromboplastine utilisée dans le Coaguchek® par rapport au laboratoire. Il serait souhaitable d'encourager les fabricants à utiliser une thromboplastine plus sensible comme le note Tripodi.
- ❑ A une mauvaise manipulation du Coaguchek® : application retardé de la goutte de sang capillaire sur la bande test.
- ❑ A l'utilisation d'échantillons non dilués pour la mesure de l'INR avec le Coaguchek® alors que la méthode de laboratoire utilise une dilution avec du citrate de sodium
- ❑ Il faut noter par ailleurs, que notre appareil Coaguchek qui nous a été gracieusement prêté par le laboratoire Bohringer Mannheim ainsi que les bandes test, n'a bénéficié d'aucun contrôle durant l'étude car nous

n'avions aucun correspondant français (l'appareil n'étant pas commercialisé en France).

Ce biais est partiellement compensé :

- ❑ Par la diminution des erreurs pré-analytiques plus importantes dans la méthode de laboratoire :
 - une ponction veineuse franche et le prélèvement du tube en deuxième position sont nécessaires,
 - la température de la chambre influence la mesure,
 - le temps entre le prélèvement et l'analyse influence la qualité et l'efficacité du test.

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

De ce fait, pour comparer le moniteur portable avec une technique de laboratoire, il serait préférable d'utiliser une thromboplastine de référence selon l'OMS et la technique manuelle « tilt tube ».

Facteurs n'influençant pas les résultats :

- ❑ La ponction capillaire ne semble pas affecter les résultats.
 Lucas (32) note des résultats d'INR similaires entre les analyses réalisées à partir d'échantillons veineux et celles réalisées à partir d'échantillons sanguins capillaires.

- ❑ L'hématocrite (0,30-0,55 g/l) et le fibrinogène (2-5 g/l) n'influencent pas les résultats comme l'ont démontré Van Den Besselaar et Lucas (32,45).

3/ ETUDE DE SATISFACTION

3-1 Questionnaire de satisfaction remis aux patients

3-1-1 Comparaison avec la littérature

81% des patients trouvent la ponction capillaire facile.

43% la trouvent non douloureuse

57% la trouvent peu douloureuse.

Une seule personne la trouve douloureuse : la ponction capillaire a été difficile à réaliser chez elle.

71% préfèrent utiliser le Coaguchek® pour la simplicité d'utilisation ; 76% car c'est une méthode moins douloureuse.

Dans l'ensemble les patients sont satisfaits du Coaguchek®.

Le pourcentage de satisfaction est plus faible que ce qu'Anderson (1) Cosmi (13) et Weibert (50) ont retrouvé (97% des patients préfèrent poursuivre la surveillance de leur traitement AVK par le moniteur portable).

3-1-2 origine des discordances avec la littérature

- ❑ Ceci s'explique, d'une part, par l'âge élevé des patients de notre étude.
 - Ils avaient souvent des difficultés de compréhension,
 - Peur de changer leurs habitudes ou de ne pas « comprendre l'appareil »
 - Certains préfèrent bénéficier d'une prise de sang par leur infirmière qu'ils connaissent bien.

En effet, les sujets jeunes ou ayant de bonnes facultés de compréhension préfèrent plus souvent utiliser le Coaguchek®.

- ❑ D'autre part, dans les autres études, l'analyse de satisfaction est faite chez des patients qui ont testé le moniteur portable sur une plus longue période et notamment dans le cadre de monitoring à domicile.
- ❑ Enfin, chez certains patients la ponction capillaire pour l'obtention d'une goutte de sang suffisante a été difficile par manque d'entraînement et d'information. La bandelette étant insérée dans l'appareil, il est difficile d'appliquer correctement le sang capillaire sur la zone réactive.

Ce phénomène est encore plus marqué chez les personnes âgées qui présentent des tremblements ou une hypertonie rendant la manipulation des doigts difficile. Ceci est important à souligner, car on sait que l'application retardée du sang sur la bande test est source d'erreur

Il sera donc nécessaire d'améliorer la technique comme tel a été le cas pour les glycémies capillaire afin de réaliser les tests dans de meilleures conditions et avec un plus faible volume de sang capillaire.

3-2 Questionnaire de satisfaction au médecin et aux infirmières

Richard White (52) rapporte son expérience à la clinique d'hémostase de l'université de Virginia Mac Davis où depuis 1989, il utilise le moniteur portable Coumatrack® pour la mesure du TQ/INR et réalise des contrôles au laboratoire lorsque les résultats sont critiquement hauts. Il y trouve de nombreux avantages :

- ❑ Il peut informer immédiatement le patient s'il nécessite une modification de la posologie de l'AVK.

- ❑ Il peut discuter des facteurs qui ont pu influencer les mauvais résultats d'INR (compliance, alimentation, médicament) et éventuellement réaliser des tests biologiques si l'INR est subitement haut.

Dans notre étude le personnel médical et paramédical est satisfait de cette nouvelle technique pour les même raisons que celles citées ci-dessus mais aussi parce que :

- ❑ Il s'agit d'une technique plus facile à réaliser.
- ❑ Elle est moins agressive et donc elle peut être répétée plus souvent.
- ❑ Elle est plus rapide avec obtention des résultats en deux minutes.

4/ EVALUATION DU COUT ECONOMIQUE

Le prix de revient moindre de la mesure d'INR sur le Coaguchek® par rapport au laboratoire avait déjà été mentionné par Ansell (2), Taborski (39) et White (53). Ce dernier a démontré que la réduction potentielle des complications thromboemboliques et hémorragiques liées au self-management (lequel est indépendant de l'indication du traitement anticoagulant), réduit l'ensemble du prix de traitement de 2,6 DM /48 patients année pour la méthode conventionnelle à 1,342 DM/46 patients année, pour les patients en autocontrôle. On pourrait envisager ultérieurement si la technique capillaire était développée, une réduction du prix des bandes tests et du moniteur portable.

III. PERSPECTIVES ULTERIEURES

L'objectif de l'étude était de démontrer la reproductibilité du Coaguchek® et sa bonne concordance avec la technique traditionnelle de laboratoire dans un but d'implanter cet appareil en France.

Nos résultats confirment qu'il s'agit d'un appareil fiable. Nous sommes convaincus de son intérêt en médecine et qu'il faut mettre en œuvre les moyens nécessaires pour sa commercialisation.

Dans un premier temps, il pourrait être utilisé en milieu hospitalier pour les patients hospitalisés ou vus en consultation.

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

- ☐ ayant un capital veineux diminué,
- ☐ ayant des réponses fluctuantes aux AVK permettant des contrôle d'INR fréquents
- ☐ lors de l'introduction ou le retrait d'un médicament interagissant avec les AVK.
- ☐ En consultation externe, le médecin pourrait discuter immédiatement de la modification de la posologie de l'AVK et rechercher avec le patient les raisons pour lesquelles l'INR se situe en dehors du rang thérapeutique (médicaments, aliment, compliance).

L'intérêt du moniteur portable en milieu hospitalier est conforté par les commentaires du personnel médical qui trouve l'appareil pratique, facile à utiliser. Il peut être utilisé par du personnel non médical après entraînement comme l'a démontré Boldt. (10).

Dans un deuxième temps, on pourrait envisager son utilisation dans un relais héparine de bas poids moléculaire/AVK en milieu hospitalier.

La ponction capillaire étant facile et peu douloureuse comme le montre notre étude, pour cette période où les mesures d'INR sont fréquentes, le moniteur portable est pourrait être intéressant. Mais dans cette phase où l'INR est instable, est-ce que le moniteur portable sera précis ?

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

infirmière

- ☐ tout d'abord chez des patients où la ponction veineuse est difficile,
- ☐ en cas d'éloignement géographique,
- ☐ chez les patients sédentaires,
- ☐ chez les patients à haut risque hémorragique en réalisant des contrôle d'INR plus fréquemment,
- ☐ chez les patients ayant des réponses fluctuantes aux AVK,
- ☐ enfin, lors de l'introduction ou l'arrêt de médicament pouvant interagir avec les AVK.

Enfin la surveillance du traitement AVK avec le moniteur portable pourrait s'étendre à toutes les surveillances de traitement anticoagulant comme tel est le cas actuellement avec les glycémies capillaires.

La mesure de l'INR se ferait à partir de la ponction capillaire remplaçant la ponction veineuse. Un contrôle au laboratoire serait réalisé seulement en cas de résultats discordants.

Dans un quatrième temps, nous pourrions envisager d'autres études sur l'auto-contrôle des patients sous AVK à domicile et éventuellement sur l'autogestion de leur traitement avec une étude de qualité de vie.

Plusieurs études ont déjà été réalisées à ce sujet :

Hasemkam (20) et ses collègues ont évalué le Coaguchek® chez des patients qui débutaient un traitement AVK afin d'estimer la possibilité de commercialiser l'appareil pour l'auto-contrôle des patients. Ils ont formé 20 patients à réaliser eux-mêmes les tests pendant 30 semaines. Ils bénéficiaient d'un contrôle au laboratoire toutes les 3 à 4 semaines.

La différence moyenne entre les INR du laboratoire et du Coaguchek® était de 7,6 % avec un CV total de 15,3.

Pour les patients en autotest, dans 77 % des cas la surveillance de l'INR était dans l'intervalle thérapeutique contre 73 % pour les patients suivis au laboratoire.

La comparaison des résultats du Coaguchek® avec le laboratoire de ville montrait une différence moyenne de 11,1 % avec un coefficient de variation de 8,5 %. Cette étude a montré que le Coaguchek® donne des INR fiables autant chez les sujets sains que pour les patients sous AVK (test réalisé par un tiers ou entraîné à l'auto-contrôle). Il n'y a pas eu lieu dans ce cas d'ajuster la posologie de l'anticoagulant plus que ne le voudrait la méthode conventionnelle.

Ansell (3), lui aussi a démontré que les patients pouvaient ajuster la posologie de leur traitement AVK après formation et à l'aide d'un guide d'ajustement des doses.

Il n'y a pas eu de complications hémorragiques ou thromboemboliques supplémentaires et cela a permis une meilleure gestion du traitement et diminué le coût.

Cette dernière étude nous amène à suggérer la possibilité de l'utiliser ultérieurement pour l'auto-contrôle et l'autogestion du traitement AVK pour les patients compliants et ayant une bonne compréhension de leur traitement.

Cosmis (13) évalue la capacité des patients sous anticoagulant au long cours à ajuster leur dose d'anticoagulant.

78 patients stabilisés sous AVK depuis 6 mois ont bénéficié d'un mini mental test et ont bénéficié de 3 sessions d'instruction.

Ils réalisent leur INR à domicile, communiquent les résultats au centre, qui propose l'ajustement posologique et la date du prochain contrôle.

La différence entre la dose prescrite par le centre et celle suggérée par l'utilisateur est de plus ou moins 6 %.

Dans 80 % du temps, l'INR est dans l'intervalle thérapeutique.

Les coefficients de variation entre les INR réalisés au laboratoire et sur le

Coaguchek® sont moins bons dans le cadre du self-monitoring que dans les études réalisées en clinique d'hémostase. Dans les études sur l'auto-contrôle du traitement AVK, beaucoup de patients ont des difficultés initiales à réaliser les mesures d'INR sur le moniteur portable, notamment pour l'obtention d'une goutte de sang capillaire suffisante. Mais après un entraînement, cette difficulté disparaît. Certains patients abandonnent l'étude en raison de cette difficulté initiale.

Dans l'avenir, l'autogestion du traitement AVK présenterait de nombreux avantages.

Cela est l'avis des patients qui préfèrent majoritairement utiliser le moniteur portable pour la surveillance de leur traitement anticoagulant.

Ainsi pour Anderson, 97% des patients préfèrent utiliser le moniteur portable pour la surveillance ; pour Cosmi (13), les patients préfèrent utiliser le Coaguchek® pour la surveillance mais avoir la dose d'ajustement donnée par le médecin.

L'avantage majeur du monitoring à domicile permet :

- d'améliorer la qualité de vie des patients : Ils bénéficient d'une plus grande indépendance, d'une meilleure organisation de leur travail et de leur temps libre,
- une plus grande fréquence des contrôles d'INR. On diminue le risque de complication hémorragique ou de récurrence thromboembolique,
- l'auto-contrôle permet de responsabiliser les patients vis à vis de leur traitement comme pour les diabétiques.

CONCLUSION

Notre étude rejoint les conclusions de celles déjà réalisées à l'étranger.

Le Coaguchek® est reproductible d'avantage chez les volontaires sains que chez les patients sous AVK en raison d'une plus grande dispersion pour les INR supérieurs à 3.

Les résultats d'INR du Coaguchek® concordent assez bien avec ceux du laboratoire ($R^2 = 0,9759$) notamment dans l'intervalle d'INR [2-3] . La plus grande discordance s'observe pour les INR supérieurs à trois mais ne conduit pas à une différence dans l'attitude thérapeutique (plus grande différence : 0,65 unité d'INR).

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

- D'utiliser une thromboplastine avec un ISI plus faible comme tel est le cas au laboratoire.
- De respecter les règles d'utilisation (application rapide d'une goutte de sang capillaire suffisante sur la bande test)

Ces inconvénients sont compensés par des avantages comme :

- L'obtention des résultats d'INR en deux minutes et l'ajustement possible de la posologie de l'AVK immédiatement (intérêt pour les consultations externes).
- La réalisation de contrôles d'INR plus fréquents car la ponction capillaire est moins douloureuse et est plus rapide, plus facile à faire (intérêt pour les patients ayant un mauvais capital veineux, sédentaires, isolés à la campagne).

Dans l'ensemble, les patients sont satisfaits du moniteur portable et préfèrent poursuivre la surveillance de leur traitement par le Coaguchek pour sa simplicité d'utilisation et sa rapidité d'exécution, à l'exception de certaines personnes âgées ayant peur des nouvelles techniques.

En ce qui concerne le coût, la mesure de l'INR par le Coaguchek est inférieur à celui de la méthode de laboratoire. Le développement de la technique pourrait

encore permettre une réduction du prix. De même s'agissant d'un test simple à réaliser, il peut être fait plus fréquemment pouvant conduire à une diminution du risque de complications hémorragiques ou de récives thromboemboliques en permettant aux patients de rester plus longtemps dans le rang thérapeutique . Or diminuer les complications peut être aussi un moyen de diminuer le coût global de cette technique.

Cette étude est un premier pas destiné à implanter le moniteur portable en France. D'autres études sont nécessaires et notamment si l'on veut étendre la technique en pratique de ville et pourquoi pas à l'auto-contrôle des traitements AVK par le patient lui même.

Le développement de cette technique est proche de celui de la glycémie capillaire chez le diabétique.

Le chemin a été long entre l'apparition des premiers « glucometer » et l'auto-contrôle à domicile. Ce dernier a été proposé en 1978. Il remplace la recherche de la glycosurie par détermination de la glycémie sur sang capillaire au moyen de bandelettes réactives.

On y retrouve les même avantages que pour la détermination des INR : les contrôles de glycémie peuvent s'effectuer de façon indolore, fréquente et précise et l'adaptation des doses d'insuline de façon fine en fonction de la glycémie lue directement.

Comme nous pouvons le constater de nombreux diabétiques jeunes et moins jeunes gèrent eux même leur traitement d'insuline après une période d'apprentissage sans qu'il y ait pour autant des complications liées au traitement plus importantes.

Tout comme chez le diabétique, il nous faut démontrer et persuader les autorités médicales de l'intérêt, de la fiabilité de la surveillance des traitements anticoagulants oraux par un moniteur portable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson DR, Harrison L, Hirsh J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 1441-1447.
2. Ansell JE, Hamke AK, Holden A, Knapic N. Cost effectiveness of monitoring warfarin therapy using standard versus capillary prothrombin times. *Am J Clin Pathol* 1989 ; 91: 587-589.
3. Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral anticoagulation guided by capillary (fingerstick), whole blood prothrombin times. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2509-2511.
4. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Peterson AM, Fisk L. Long term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2185-2189.
5. Arnsten JH, Gelfand JM, Singes D. Determinant of compliance with anticoagulation : a case control Study. *Am J Med* 1993 ; 103 : 11- 7.
6. Becker DM, Humphries JE, Walker FB, De Mong LK, Bopp J, Acker MN. Standardizing the prothrombin time. Calibrating coagulation instruments as well as thromboplastin. *Arch Pathol Lab Med* 1993 ; 117 : 602-605.
7. Bernardo A. Post conference session : experience with patient self-management of oral anticoagulation. *Thrombosis and Thrombolysis* 1996 ; 2 : 321- 325.
8. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement : Why plotting difference against standart method is misleading. *Lancet* 1995 ; 346 : 1085-1087.
9. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986 ; 1 : 307-310.
10. Boldt J, Walz F, Triem J, Suttner S, Kumle B. Point-of-care measurement of coagulation after cardiac surgery. *Int Care Med* 1998 ; 24 : 1187-1193.

11. Bounameaux. Complications hémorragiques des anticoagulants en angiologies. J Mal Vas 1994 ; 19 : 98- 102.
12. Constans J, Sampoux F, Jarnier P, Le Metayer P, Midy D, Morlat P, Bakhach S, Longy – Boursier M, Lebras M, Beylot J, Baste JC, Conri C. Complications hémorragiques des antivitamines K. J Mal Vas 1999 ; 24 : 202- 207.
13. Cosmi B, Palareti G, Moia M, Carpenedo M, Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo D, Morstabilini G, Testa S. Assessment of patient capability to self adjust oral anticoagulant dose : a multicenter Study on home use of a portable prothrombin time monitor (coaguchek). Haematologica 2000 ; 85 : 826- 831.
14. Dalen JE, Hirsh J. Rules of evidence and clinical recommendation on the use of antithrombotic agents. Arch Inter Med 1986 ; 166 : 462-472.
15. Drouet L. Prescrire un traitement AVK. Concours Med 1994 ; 116 : 1687-1784.
16. Finsterer J, Stöllberger C, Hopmeier P. Home made anticoagulation monitor US Coaguchek plus ® monitoring of oral anticoagulation. Thrombosis and Thrombolysis 1998 ; 5 : 519- 524.
17. Fitzmauric DA. Managing the increased workload in anticoagulant clinic. BMJ 1996 ; 312 : 1226.
18. Fitzmauric DA, Hobbs FDH, Murray JA. Monitoring oral anticoagulation in primary care. BMJ 1996 ; 312 : 1431-1432.
19. Gosselin R, Owings JT, White RH, Hutchinson R, Branch J, Mahackian K, Johnston M, Lakinb EC. A comparaison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. Thromb Haemost 2000 ; 83 : 698-703.

20. Hasenkam JM, Knudsen L, Kimose HH, Gronnesby H, Attermann J, Andersen NT, Pilegaard HK. Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the International Normalized Ratio using a portable whole blood monitor. A pilot investigation. *Thromb Research* 1997 ; 85 : 77-82.

21. Hirsch J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous Thrombosis. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1710-1711.

22. Horstkotte D, Piper C, Wiemen M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *Thrombosis and Thrombolysis* 1998 ; 5 : 519- 524.

23. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, Turpie AGG, Loughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskod G, Ochelford P. Different intensities of oral anticoagulant therapy in treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1676-1681.

24. Jennings I, Luddington RJ, Baglin T. Evaluation of Ciba Corning Biotrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1991 ; 44 : 950-953.

25. Kaatz SS, White RH, Hill J, Mascha E, Humphries JE, Becker DM. Accuracy of laboratory and portable monitor International Normalized Ratio determinations. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 1861-1867.

26. Kapiotis S, Quehenberger P, Speiser W. Evaluation of the new method Coaguchek® for the determination of prothrombin time from capillary blood : comparison with Thrombotest® on KC-1. *Thrombosis Research* 1995 ; 77 : 563-567.

27. Kulinna W, Ney D, Wertz T, Heene D, Harenberg J. The effect of self monitoring the INR on quality of anticoagulation and quality of life. *Semin Thromb Haemost* 1999 ; 25 : 123 – 126.

28. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, Kistler J P. The impact of a long-term warfarin therapy on quality of life. Arch Intern Med 1991 ; 151 : 1944-1949.

29. Laurent M, Guillo P, Abang-Merie B, Baisset JM, Edan G, Almange C. Risque hémorragique sous antivitamines K : importance de la surveillance et de l'information du patient. Presse Médicale 1995 ; 24 : 1621.

30. Lechat P. Indications thérapeutiques des antivitamines K. AMC pratique 1995 ; 12 : 13 -15.

31. Leroy J, Potron G, Samana M, Guillin MC, Tobellem G. Hemostase et thrombose. Editions La Simare 1988.

32. Lucas FV, Duncan A, Jay R, Coleman R, Craft P, Chan B, Winfrey L, Mungall D, Hirsh J. A novel whole blood capillary technic for measuring the prothrombin time. Am J Clin Pathol 1987 ; 88 : 442-446.

33. Mc Curdy SA, White RH. Accuracy and precision of a portable anticoagulation monitor in a clinical setting. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 589-592.

34. Mac Gregor SJ, Hamley JJ, Dunbar JA, Dodd TRP, Cromanty JA. Evaluation of a primary care anticoagulant clinic managed by a pharmacist. BMJ 1996 ; 312 : 560.

35. Mismetti P, Decousus H. Antivitamine K : principes et règle d'utilisation, posologie. La Revue du Praticien 1995 ; 45 : 1014- 1017.

36. Morrison M, Caldwell A, McQuaker G, Fitzsimons J. Discrepant INR values : a comparison between Manchester and Thrombotest reagents using capillary and venous samples. Clin Lab Haematol. 1989 ; 11: 393-398.

37. Poller L, Wright D, Rowlands M. Prospective comparative study of a computer program used for management of warfarin. *J Clin Pathol* 1993 ; 46 : 299-303.
38. Sudlow CM, Radjen H, Kenny RA, Thomson RG. Service provision and use of anticoagulant in atrial fibrillation. *BMJ* 1995 ; 311: 558-561.
39. Taborshi U, Wittstamm F, Bernardo A. Cost effectiveness of self-managed anticoagulant Therapy in Germany. *Sem Thromb Hoemost* 1999 ; 25 : 103-107.
40. Taylor FC, Ramsay ME, Renton A, Cohen H. Method for managing the increased workload in anticoagulant clinic. *BMJ* 1996; 312.
41. The Le D, Weibert RT, Sevilla BK, Donnely KJ, Rapaport SI. The International Normalized Ratio for monitoring warfarin therapy : reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Inter Med* 1994 ; 120 : 552-558.
42. Tripodi A, Arbini AA, Chantarangkul V, Bettega D, Mannuccio PM. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for the control of oral anticoagulant traitement by the International Normalized Ratio ?. *Thromb Haemost* 1993 ; 70 : 921-924.
43. Vacas M, Lafuente PJ, Cuesta S, Iriarte JA. Comparative study of a portable monitor for prothrombin time determination, Coagucheck®, with three systems for control of oral anticoagulant treatment. *Haemost* 1998 ; 28 : 321-328.
44. Vadher B, Patterson DLH, Leaning M. Evaluation of a decision support system for initiation and control of oral anticoagulation in a randomised trial. *BMJ* 1997 ; 314.
45. Van den Besselaar AMHP, Breddin K, Lutze G, Parker-Williams J, Taborski U, Vogel G. Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *B Coagul Fibrin* 1995 ; 6 : 726-732.

46. Van den Besselaar, Bertina RM. Multi-center study of thromboplastin calibration precision, influence of reagent species, composition, and international sensitivity index (ISI). *Thrombosis and Haemostasis* 1993 ; 69 : 35-40.
47. Van den Besselaar. Recommended method for reporting therapeutic control of oral anticoagulant therapy – *Thromb Haemost* 1990 ; 63 : 316- 317.
48. Van den Besselaar. Precision and accuracy of the international normalized ratio in oral anticoagulant control. *Haemost* 1994 ; 26 : 248- 265.
49. Van den Besselaar. Oral anticoagulant Therapy ; in bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD : *Haemost Thromb*. London, Churchill Livingstone 1994, P 1439 – 1457.
50. Weibert RT, Adler DS. Evaluation of a capillary whole-blood prothrombin time measurement system. *Clin Pharm* 1989 ; 8 : 864-867.
51. Wenzel T, Morsdorf S, Sibitz I, Schendk J, Griengl H, Erdlenbruch W, Heinrich W, Kirischek B, Birner P, Harenbey J – Dimension of quality of life and self monitoring Therapy with oral anticoagulants still research or every day practice ?. *Sem Thromb Haemost* 1999 ; 25 : 117- 121.
52. White RH, Becker DM, Gunther-Maher MG. Outpatient use of a portable International Normalised Ratio / Prothrombin Time monitor. *South Med J* 1994 ; 87 : 206-210.
53. White RH, Mc Curdy SA, Van Marensdorff H, Woodruff DE, Leftgoff L. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. A randomized prospective study. *Ann Intern Med* 1989 ; 111 : 730-737.

54. Yano Y, Kambayashi JI, Murata K, Shibu E, Sakon M, Kawasaki T, Mori T.
Bedside monitoring of warfarine therapy by a whole blood capillary coagulation
monitor. Thromb Research 1992 ; 66 : 583- 590.

GLOSSAIRE

AVK	Anti Vitamine K
CV	Coefficient de Variation
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
INR	International Normalised Ratio
ISI	Index de Sensibilité International
TP	Taux de Prothrombine
TQ	Temps de Quick



VU

NANCY, le **16 JANVIER 2001**

Le Président de Thèse

NANCY, le **2 FÉVRIER 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **G. THIBAUT**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **8 FÉVRIER 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1



Professeur **C. BURLET**

Cette étude évalue un moniteur portable pour la mesure de l'INR sur sang capillaire total obtenu par ponction du bout de doigt.

Il s'agit d'une étude pilote hospitalière d'implantation locale.

Nous évaluons la reproductibilité des mesures d'INR sur le moniteur portable Coaguchek® chez vingt patients traités par AVK et stables, vus en consultation et chez vingt volontaires sains.

Nous comparons l'équivalence de ce type de mesure d'INR sur sang capillaire avec celle de laboratoire d'hémostase, chez vingt patients ayant un traitement anticoagulant oral depuis plus de six semaines.

Nos résultats sont encourageants. L'étude de satisfaction montre que les patients apprécient cette nouvelle technique de mesure qu'ils trouvent moins douloureuse et plus facile à réaliser.

Le coût de revient moindre et ses avantages devraient inciter à la développer.

TITRE EN ANGLAIS : EVALUATION OF A PORTABLE MONITOR FOR THE DETERMINATION OF INR FROM CAPILLARY BLOOD IN HOSPITAL

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2001

MOTS CLEFS : Coagulation sanguine, temps de prothrombine, Anticoagulants, Antivitamine K, surveillance médicament-méthode, Satisfaction malade.

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
