

# Propositions du GFHT pour la gestion des discordances entre l'*International normalized ratio* mesuré au laboratoire et en automesure

## *GFHT proposals for management of discordance between the International normalized ratio measured in the laboratory and by self-testing*

Dominique Lasne<sup>1</sup>  
Ludovic Drouet<sup>2</sup>  
Jean-François Schved<sup>3</sup>  
Yves Gruel<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'hématologie générale, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, Université Paris Sud Saclay, Inserm U1176, Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>2</sup> Centre de référence et d'éducation des antithrombotiques d'Ile-de-France (CREATIF), Service de cardiologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France

<sup>3</sup> Université de Montpellier, Montpellier, France

<sup>4</sup> Service d'hématologie-hémostase, Centre régional de traitement de l'hémophilie, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours, EA 7501, Université François Rabelais, France

**Résumé.** L'absence de contrôle de qualité pour les analyseurs d'automesure de l'*International normalized ratio* (INR) est un écueil majeur qui a conduit les autorités de santé en France à recommander la réalisation simultanée d'un INR dans un laboratoire de biologie médicale et d'un INR en automesure, et ce, tous les 6 mois. Une discordance entre les deux INR pourrait conduire à considérer l'analyseur d'automesure comme défaillant, alors que de nombreuses causes de discordance peuvent exister. Ce texte présente les différentes causes de discordance entre les résultats d'INR mesurés au laboratoire et en automesure, à l'origine des propositions du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) pour gérer ces situations. L'analyse de ces causes doit porter sur les facteurs pré-analytiques (conditions de prélèvement, conditions d'acheminement du tube d'hémostase au laboratoire), les facteurs analytiques (en particulier la nature de la thromboplastine utilisée au laboratoire), et le contexte clinique (maladies inflammatoires, auto-immunes...). Ces propositions ont pour but de standardiser la conduite à tenir afin de prendre la décision optimale pour le patient.

**Mots clés :** *International normalized ratio, INR, automesure, hémostase*

**Abstract.** The lack of quality control for patient point-of-care (POC) INR devices is an issue that has led the French health authorities to make recommendations: a laboratory INR (lab INR) has to be performed at the same time as the POC INR every 6 months. However, the differences observed between the two INRs, POC and lab INRs, are not necessarily due to a failure of the POC INR device. We present here a review of the different causes of discrepancies between INR results, which are the basis of the proposals of the *Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose* (GFHT) on the management of lab and POC INR discrepancies. Pre-analytical conditions may account for discrepancies (sampling, transport and storage conditions), as well as analytical factors (mainly the nature of the thromboplastin used) and the clinical context (inflammatory or autoimmune diseases, polycythaemia...). The interpretation of INR discrepancies is not always easy and these proposals aim at standardizing the procedure to be followed in order to make the most appropriate decision for the patient.

**Key words:** *International normalized ratio, INR, self-testing, hemostasis*

Article reçu le 16 novembre 2020,  
accepté le 23 novembre 2020

**Correspondance :** D. Lasne  
<dominique.lasne@aphp.fr>

Les analyseurs d'automesure de l'*International normalized ratio* (INR) sont largement utilisés dans le monde depuis la fin des années 1980 par les patients traités par antivitamine K (AVK). Ils sont utilisés et remboursés en France chez les enfants depuis 2008 et chez les adultes ayant une valve mécanique cardiaque depuis 2017. En facilitant le contrôle de l'INR, ils permettent des contrôles plus fréquents, indispensables pour réduire les complications hémorragiques ou thrombotiques liées à un traitement par AVK mal équilibré. L'automesure de l'INR associée à un programme d'éducation thérapeutique standardisé améliore ainsi la sécurité des patients traités par AVK au long cours et leur qualité de vie. De nombreuses études ont montré de bonnes performances analytiques de ces dispositifs médicaux [1]. Cependant l'absence de contrôle de qualité est un problème majeur [2] qui a conduit les autorités de santé en France à recommander la réalisation d'un INR tous les 6 mois dans un laboratoire de biologie médicale (LBM) (INR labo) et d'un INR en automesure, effectués le même jour à moins de trois heures d'intervalle. Une discordance entre les deux INR pourrait ainsi conduire à considérer l'analyseur d'automesure comme défaillant. Cependant, bien que l'INR soit mieux standardisé que le temps de Quick (TQ) pour surveiller les patients sous AVK, des discordances entre les résultats obtenus avec différentes combinaisons « automate de coagulation/réactif » ont été mises en évidence depuis longtemps [3]. Nous présentons ici les propositions du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) concernant la conduite à tenir en cas de discordance entre l'INR labo et l'INR en automesure lors du contrôle semestriel chez les patients traités par AVK utilisant l'automesure.

### Contexte réglementaire : indications et conditions du remboursement de l'automesure de l'INR en France

En 2008, les analyseurs d'automesure de l'INR et leurs consommables ont été initialement autorisés et remboursés pour les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours pour des maladies cardiaques ou extra-cardiaques (arrêtés du 18 juin 2008, reconduit le 04 janvier 2012). Le remboursement a été étendu en 2017 (arrêtés du 28 juillet 2017) aux patients adultes ayant une valve mécanique cardiaque en raison des échecs des études cliniques menées avec les anticoagulants oraux directs dans cette indication. L'intérêt d'une surveillance régulière de l'INR chez les patients ayant une valve mécanique est démontré. Dans la population pédiatrique, les fluctuations rapides de l'INR liées à des maladies intercurrentes, au régime alimentaire, à une mauvaise observance et aux traitements concomitants sont fréquentes [4]. De plus, la gestion des AVK avec

surveillance de l'INR au laboratoire nécessitant des prélèvements veineux répétés chez les enfants est une contrainte lourde. Les études adultes et pédiatriques comparant l'INR obtenu par automesure à l'INR réalisé au laboratoire ont confirmé la précision et la fiabilité de cette approche [1]. Les conditions de remboursement fixées par décret, quelle que soit l'indication, sont résumées dans le *tableau 1*. Afin de standardiser l'information délivrée aux patients, des formations de différents professionnels assurant l'éducation thérapeutique des patients (médecins, infirmiers, biologistes médicaux, pharmaciens) ont été organisées en 2008 et en 2017 par la société Roche Diagnostics. Les modalités de contrôle des analyseurs d'automesure (tous les semestres, réaliser un INR au laboratoire et un INR en automesure, le même jour à moins de 3h d'intervalle) ont ainsi été clairement exposées, afin de transmettre l'information aux patients. Les propositions du GFHT sur la conduite à tenir en cas de discordance entre les deux résultats d'INR ont également été présentées et expliquées aux formateurs. Ces propositions rédigées en 2017 ont fait l'objet d'une révision en 2020.

### Définition de l'INR

L'INR est un mode d'expression normalisée du temps de Quick (TQ) qui tient compte de la sensibilité du réactif utilisé (la thromboplastine) à la diminution de l'activité coagulante des facteurs vitamine K-dépendants. L'INR est égal à  $[TQ \text{ malade} / TQ \text{ témoin moyen}]^{ISI}$ . L'ISI correspond à l'index de sensibilité international, déterminé par rapport à une thromboplastine de référence préparée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en utilisant des échantillons de plasma frais collectés chez au minimum 60 malades traités par AVK depuis plus de 6 semaines et bien équilibrés, et chez 20 sujets normaux. L'ISI est déterminé pour un couple réactif/automate, et peut varier d'un lot de thromboplastine à l'autre. Le TQ témoin moyen est déterminé de manière rigoureuse à chaque changement de lot de thromboplastine en prenant la moyenne géométrique du TQ d'au moins 20 adultes normaux des deux sexes, connus pour être exempts de toute maladie et ne prenant aucun médicament susceptible d'interférer avec l'hémostase [3]. Les réactifs utilisés pour la détermination de l'INR peuvent différer dans leur composition, la thromboplastine utilisée au LBM ou dans les dispositifs d'automesure étant, selon les cas, obtenue par extraction à partir de tissus humains (placenta) ou animaux (cerveaux de lapin), ou bien constituée de facteur tissulaire humain d'origine recombinante et associée à des phospholipides de différentes sources (synthétiques ou végétales). Selon leur composition, les valeurs d'ISI des réactifs peuvent ainsi varier de 1,0 à 2,0.

**Tableau 1.** Conditions de remboursement des dispositifs d'automesure de l'INR CoaguChek XS (d'après les arrêtés du 18 juin 2008 et du 4 janvier 2012) et CoaguChek Inrange (d'après l'arrêté du 28 juillet 2017).

	<b>Pédiatrie</b>	<b>Adultes</b>
Indications	Enfants âgés de moins de 18 ans traités par antivitamine K au long pour des pathologies cardiaques ou extra-cardiaques	Adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamine K
Prescripteur	Service de cardiologie ou de pédiatrie ayant une activité de cardiologie congénitale, avec une astreinte disponible 24h/24 En cas d'indication non cardiologique : tout autre service d'un établissement public ou privé présentant les mêmes caractéristiques que ceux cités ci-dessous ou le cas échéant travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus	Médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou en cardiologie d'un établissement hospitalier public ou privé
Formation, suivi et contrôle des connaissances	Réalisés par les structures définies ci-dessus	Services de chirurgie cardiaque ou de cardiologie, formés à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique et aux dispositifs d'automesure de l'INR Structure d'encadrement type clinique des anticoagulants (CAC), soins de suite et de réadaptation (SSR) ou centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV) en concertation avec le médecin prescripteur
Contenu de la formation initiale	Formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi Formation pratique à l'autopiquête (notamment sur le prélèvement), et à l'utilisation du dispositif d'automesure A l'issue de cette formation, un contrôle avant délivrance des connaissances, théorique et pratique, doit être réalisé par le service ou par la structure d'encadrement à l'automesure de l'INR Ce contrôle doit permettre de vérifier que le patient, la famille et/ou l'enfant ont bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec le patient, l'enfant et/ou sa famille ce qui n'a pas été compris et réévaluer les connaissances A tout moment de leur suivi, les patients qui en éprouvent le besoin peuvent recourir à une structure d'encadrement à l'automesure de l'INR pour bénéficier d'une formation complémentaire à leur formation initiale	Structure d'encadrement type clinique des anticoagulants (CAC), soins de suite et de réadaptation (SSR) ou centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV) en concertation avec le médecin prescripteur
Contrôle continu des connaissances	Un contrôle continu des connaissances pour le renouvellement de la prescription des bandelettes doit être réalisé 12 semaines après la première délivrance puis tous les 6 mois. Ce contrôle doit être assuré par le service référent à l'origine de la formation initiale. A défaut, il doit être organisé par un centre d'éducation et de suivi de l'anticoagulation (type clinique d'anticoagulation) formé à l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR, et étant en relation avec le centre initiateur référent	Lors de la consultation 3 mois après l'intervention chirurgicale, le cardiologue ou le chirurgien cardiaque contrôle les connaissances du patient, l'ajustement thérapeutique, les valeurs d'INR par rapport à la zone cible recommandée au patient et en rend compte au médecin traitant

**Tableau 1. (Suite).**

	<b>Pédiatrie</b>	<b>Adultes</b>
Prise en charge coordonnée du patient	Une concertation entre le centre prescripteur, le médecin traitant, et la structure d'encadrement dans le suivi de l'anticoagulation doit être envisagée au bénéfice du patient, dans le cadre de sa prise en charge globale et coordonnée	Si la formation, le suivi et le contrôle des connaissances sont réalisés par une structure d'encadrement à l'automesure de l'INR, ces structures doivent également indiquer les jours et horaires d'ouverture, les modalités de contact (téléphone, mail...) et rester en relation avec le centre prescripteur du dispositif d'automesure (ou un centre analogue en cas de déménagement)
Documents à remettre aux patients	Courriers aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant du patient (médecin traitant, laboratoire d'analyses de biologie médicale qui réalise habituellement les contrôles d'INR). Les coordonnées d'un référent hospitalier à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et des intervenants impliqués dans le suivi du patient	
Prérequis pour la prescription	Les patients et dans le cas de la pédiatrie les parents et enfants, doivent avoir reçu une éducation thérapeutique au traitement par antivitamine K et une formation à l'automesure	Les patients et dans le cas de la pédiatrie les parents et enfants, doivent avoir reçu une éducation thérapeutique au traitement par antivitamine K et une formation à l'automesure
Transmission du résultat de l'INR et ajustement thérapeutique	Les résultats de l'INR seront transmis au service référent. Le médecin du service référent fera l'ajustement thérapeutique, indiquera au patient la date du prochain contrôle (par le lecteur d'automesure et/ou par la méthode traditionnelle en laboratoire) et en informera le médecin traitant des enfants	<p>Lois de la phase d'apprentissage à l'utilisation du dispositif d'automesure à l'initiation du traitement par AVK, le médecin du service ou de la structure d'encadrement évalue la concordance des résultats de l'INR par prise de sang et par automesure et assure l'ajustement thérapeutique</p> <p>À son retour à domicile, le patient communique les résultats de l'INR par automesure à son médecin traitant qui réalise l'ajustement thérapeutique et indique au patient la date de son prochain contrôle par automesure</p>
Rythme de mesure de l'INR automesure et INR en laboratoire	<p>De l'initiation du traitement jusqu'à la fin de la 1<sup>re</sup> semaine de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INR par automesure une fois tous les deux jours. L'automesure sera associée durant cette période à un contrôle de l'INR, si nécessaire, en laboratoire d'analyse médicale</li> </ul> <p>Du premier jour de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement jusqu'à la fin de la 12<sup>e</sup> semaine de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INR par automesure une fois par semaine puis une fois toutes les deux semaines dès que la stabilité dans la zone thérapeutique est jugée suffisante par le cardiopédiatre. L'automesure sera associée durant cette période à un contrôle de l'INR, si nécessaire, en laboratoire d'analyse médicale</li> </ul> <p>À partir de la 13<sup>e</sup> semaine de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INR par automesure une fois toutes les deux semaines</li> </ul> <p>Tous les 6 mois, un INR en laboratoire de biologie médicale et un INR en automesure sont réalisés de façon concomitante pour réévaluer la concordance des deux mesures</p>	<p>À l'initiation du traitement par AVK : un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure réalisés de façon concomitante (prélèvements à intervalle &lt; 3 heures), pour évaluer la concordance des deux mesures</p> <p>Puis au moins 1 INR par automesure/semaine jusqu'à stabilisation de l'INR</p> <p>En période d'INR stabilisé dans la zone-cible : un INR par automesure toutes les deux semaines</p> <p>Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement</p>

### Caractéristiques de l'INR mesuré au LBM

L'INR est calculé à partir du temps de Quick mesuré sur du plasma pauvre en plaquettes obtenu par centrifugation à partir de sang prélevé sur citrate de sodium (concentration recommandée : 0,105 M ou 0,109 M). L'automate de coagulation détecte par méthode optique ou électromécanique le caillot de fibrine formé sous l'action de la thrombine générée après activation de la voie du facteur tissulaire. En accord avec la réglementation française, obligeant l'application de la norme internationale 15189, l'INR fait l'objet d'une vérification de méthode initiale et de la mise en place d'un suivi régulier de la qualité de l'examen. Celui-ci comprend en particulier le passage régulier de contrôles internes de qualité permettant de suivre la fidélité intermédiaire et de contrôles externes de qualité permettant de déterminer l'exactitude de l'analyse et l'incertitude de mesure associée au résultat. À chaque changement de lot de réactif, la vérification du TQ témoin en local est indispensable pour garantir la qualité du résultat. Dans le cas où le LBM utilise des combinaisons « automate/réactif » de fournisseurs différents, il est nécessaire de vérifier l'ISI localement. Il existe des plasmas réactifs commercialisés qui permettent de recalculer l'ISI et de vérifier le temps témoin. Plusieurs interférences peuvent fausser le résultat de l'INR. La concentration plasmatique d'ions calciques conditionne les cinétiques enzymatiques et donc le résultat du TQ. Des valeurs extrêmes d'hématocrite peuvent avoir des conséquences sur l'évaluation de l'INR. En particulier, si l'hématocrite est élevé (> 55 %), le volume de citrate de sodium est en excès relatif par rapport aux conditions standards puisque le volume de plasma est réduit, ce qui aura pour conséquence une concentration de calcium insuffisante conduisant à un allongement artificiel du TQ et à une surestimation de l'INR [5]. Il conviendra alors de mesurer l'INR en recueillant le prélèvement dans un tube dont le volume d'anticoagulant est adapté à l'hématocrite lorsque l'hématocrite est supérieur à 55 % [5]. Selon le mode de détection du caillot de fibrine, les résultats peuvent être plus ou moins impactés lorsque le plasma est hémolysé, lactescent ou icterique. Un inhibiteur de l'héparine est présent dans la plupart des réactifs, mais une interférence peut exister pour des concentrations élevées d'héparine, observées en cas de surdosage (> 1 ou 2 UI/mL suivant les réactifs). Des concentrations résiduelles d'anticoagulant oral direct (AOD) peuvent également interférer avec la mesure du temps de Quick. En fonction de la nature des phospholipides et de leur concentration, une interférence des anticoagulants lupiques (LA) est possible, et une vigilance accrue est donc requise chez les patients traités par AVK pour un syndrome des antiphospholipides (SAPL). À noter que la détermination de l'INR au LBM, bien que techniquement simple, reste difficile à standardiser comme en témoignent les coefficients de variation voisins de 10 %

dans les programmes d'évaluation externe de la qualité, toutes techniques confondues.

### Caractéristiques de l'INR obtenu en automesure

Les analyseurs d'automesure de l'INR mesurent le TQ exprimé en INR à partir d'une goutte de sang capillaire (8 à 10 µL) prélevé au bout du doigt, donc sans anticoagulant chélateur du calcium. Les bandelettes tests contiennent de la thromboplastine sous forme lyophilisée et adsorbée à la surface. La réaction s'effectue donc en phase solide alors qu'au laboratoire elle survient en phase liquide. Le lecteur mesure le temps nécessaire à la formation de thrombine ou de fibrine, et la valeur obtenue est ensuite convertie en INR. Les analyseurs d'automesure disponibles sur le marché se distinguent les uns des autres par la méthode de détection de la thrombine générée ou de la formation de fibrine. Dans le cas du dispositif remboursé en France, CoaguChek® INRange Roche (et antérieurement CoaguChek® XS, Roche), la bandelette contient, outre la thromboplastine humaine recombinante, un substrat de la thrombine, l'Electrocym TH. La thrombine clive le substrat en un peptide résiduel et en phénylène-diamine, composé électro-chimiquement actif qui génère un signal électrique proportionnel au temps de coagulation. L'INR mesuré par les analyseurs de la gamme CoaguChek® n'est donc pas dépendant de la concentration en fibrinogène. Un contrôle des appareils par le fabricant en sortie d'usine est réalisé selon le standard ISO 17593 [6] mais, contrairement aux examens de laboratoire, il n'existe pas pour les analyseurs d'automesure de vérification initiale de la méthode, ni de suivi des performances de la méthode. La mise sous tension de l'appareil déclenche la vérification des composantes et des fonctions électroniques. Des contrôles de qualité sont intégrés à chaque bandelette, et permettent de vérifier que celle-ci n'a pas été altérée durant sa conservation. En effet, les bandelettes peuvent s'altérer au contact de la lumière et de l'humidité. La société Roche propose un contrôle de qualité liquide spécifique aux appareils de la gamme CoaguChek® utilisés en biologie délocalisée, mais non disponible pour le contrôle des appareils d'automesure. Une étude européenne souligne l'importance de mettre en place un contrôle externe de qualité non seulement pour les appareils utilisés en biologie délocalisée mais aussi pour ceux utilisés par les patients [2]. Cette étude menée par l'ECAA et l'*European concerted action on thrombosis* (ECAT) a testé 523 dispositifs appartenant à des patients à qui il était demandé d'apporter leur analyseur dans l'une des 9 cliniques des Pays-Bas participant à l'étude. Cette étude a été réalisée avec le CoaguChek® XS. Cinq plasmas artificiellement déplétés pour obtenir une valeur d'INR variant de 2 à 4,5 et préalablement définie dans plusieurs centres certifiés de l'ECAA avec 2 thromboplastines de référence, ont été évalués sur chaque analyseur. Une déviation maximale de

15 % par rapport à l'INR titré avec l'un des cinq plasmas était définie par l'ECAA comme la limite de performance acceptable. Une déviation significative a été observée avec 20,3 % des dispositifs.

Certaines limites d'utilisation existent pour les analyseurs d'automesure. Ainsi, l'utilisation du CoaguChek n'est pas recommandée chez des patients avec anticorps antiphospholipides [7], la notice technique des bandelettes indiquant par conséquent : « Les anticorps (...) dénommés antiphospholipides (APL) ou anticoagulants lupiques (LA) peuvent allonger le temps de Quick. (...) Chez les patients concernés, les résultats obtenus avec les appareils CoaguChek INRange ou CoaguChek XS ne doivent pas être la base de décisions médicales » (notice (V4, 2019) du CoaguChek® INRange).

Ce type d'interférence peut également influencer l'INR déterminé au laboratoire, dépendant du réactif et de la technique de mesure utilisée par le LBM, et doit donc être dépisté avant le début du traitement. De même, une augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite secondaire à une diminution de la saturation en oxygène, telle qu'observée dans certaines pathologies comme les malformations cardiaques univentriculaires, rend l'automesure impossible à cause d'une viscosité sanguine importante (observation non publiée). À noter, comme indiqué plus haut, que dans ce cas, des précautions notamment pré-analytiques doivent être prises pour réaliser la mesure au laboratoire. La fiche technique des bandelettes du CoaguChek (*CoaguChek XS PT, and CoaguChek XS PT Test PST*) indique que leur utilisation n'est pas recommandée pour des patients dont l'hématocrite est inférieur à 25 % ou supérieur à 55 %, bien qu'aucune étude n'ait validé ces valeurs extrêmes. Aucune interférence de l'héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) n'a été observée jusqu'à 2 UI/mL. Aucune mention n'est faite concernant les AOD lors d'un « switch AOD/AVK » mais, compte tenu du principe de l'automesure, l'interférence est possible d'où la nécessité de contrôler l'INR à distance. Nous avons également observé des difficultés techniques en cas d'hyperhidrose des mains, empêchant la formation d'une « belle » goutte de sang. Dans ce cas la piqûre doit être réalisée immédiatement après un séchage soigneux des mains.

### Les discordances entre l'INR en automesure et l'INR mesuré au laboratoire

#### *Quand parler de discordances entre 2 INR ?*

Comme pour tout examen de biologie, la mesure de l'INR est soumise à des variabilités intra- et inter-laboratoires. Il est donc attendu que les résultats d'un examen, quel qu'il

**Tableau 2.** Facteurs de discordance entre deux INR.

<i>Variables affectant la détermination du temps de Quick</i> Problèmes préanalytiques : prélèvement coagulé, hémolysé, tube insuffisamment rempli, anticoagulant inadéquat, mauvaise condition de stockage, délai d'acheminement trop long [5] Temps témoin moyen incorrect
<i>ISI incorrect</i> Détermination incorrecte de l'ISI par le fabricant Comparaison incorrecte à la thromboplastine de référence de l'OMS Nombre insuffisant de plasmas de patients sous AVK et/ou mauvaise répartition sur le domaine de mesure ISI non adapté à l'instrument
<i>Anticoagulant circulant de type lupique</i>
<i>INR &gt; 4,5</i>
<i>Phase d'initiation du traitement par AVK</i>
<i>Concentrations résiduelles d'un anticoagulant oral direct (AOD)</i>
<i>Origine de la thromboplastine (animale ou humaine)</i>

soit, réalisé simultanément sur deux systèmes différents ne soient pas strictement identiques. Concernant l'INR, des raisons inhérentes à son mode de calcul, et d'autant que l'ISI est supérieur à 1, expliquent que la variabilité de résultat puisse augmenter notamment lorsque l'INR est supérieur à 4,5 [3]. Le GFHT a retenu la définition des discordances données par la norme ISO 17593 [6] concernant les exigences relatives aux systèmes d'automesure de l'INR pour la surveillance du traitement anticoagulant oral (voir paragraphe Comment interpréter une discordance entre 2 INR).

#### *Principales causes de discordances entre l'INR en automesure et l'INR labo*

Les causes de discordances de l'INR sont présentées dans le *tableau 2*. Initialement décrites entre 2 INR obtenus à partir de systèmes différents, elles ont été résumées dans l'article de revue publié par Poller [3]. Comme pour la plupart des examens d'hémostase, la qualité pré-analytique du prélèvement est essentielle pour garantir la qualité du résultat [5]. Pour la mesure au laboratoire, les difficultés de prélèvement, la durée et la température de stockage, le remplissage du tube pour un rapport adéquat entre le volume de citrate de sodium et le volume plasmatique sont des variables qui, si elles ne sont pas bien maîtrisées, peuvent conduire à des résultats erronés. Un hématocrite élevé est également un facteur de discordance [8]. En résumé, pour maîtriser la mesure de l'INR, il est nécessaire : 1) de mesurer de façon précise le TQ du patient ; 2) de connaître l'ISI de la thromboplastine adapté au système utilisé ; 3) de connaître la valeur de référence du TQ moyen normal, déterminé ou vérifié selon les recommandations préconisées par l'OMS dans les conditions réelles d'utilisation au LBM. L'ISI doit avoir été correctement défini par le fabricant et appliqué

sans modification par le laboratoire si le système utilisé est identique. Dans le cas contraire, l'ISI doit être redéfini localement, avec des plasmas calibrants prévus à cet effet. Plusieurs travaux, dont les études multicentriques menées par l'ECAA, ont montré que les critères de l'OMS sont applicables pour la calibration des dispositifs d'automesure [9]. La composition en phospholipides des réactifs utilisés pour la mesure du TQ et donc de l'INR peut varier d'un réactif à l'autre. Ainsi, l'interférence des anticorps antiphospholipides associés à un LA sur la mesure de l'INR peut conduire à des résultats différents si la composition en phospholipides des réactifs diffère. La présence d'un LA peut être suspectée au laboratoire devant une discordance entre l'INR et le taux des facteurs vitamines K-dépendants. En effet, le TQ permettant de calculer l'INR est mesuré sur du plasma pur alors que le dosage des facteurs est réalisé sur plasma dilué, ce qui réduit l'influence des LA sur le résultat obtenu.

La thromboplastine peut être d'origine animale ou humaine d'extraction ou recombinante (cf *supra*), avec une sensibilité variable aux déficits en facteur VII. Selon une étude récente, les thromboplastines dont le facteur tissulaire est d'origine recombinante sont plus sensibles au déficit en FVII que les thromboplastines d'extraction [10].

## Propositions du GFHT

### *Quand réaliser l'INR en automesure ?*

Lorsque le traitement AVK est stable avec un INR dans la zone cible, pratiquer 1 INR en automesure toutes les deux semaines selon le décret fixant les conditions de remboursement.

Un INR de contrôle doit être réalisé :

- 72 heures après chaque changement de posologie, puis il faut s'assurer de la stabilisation de l'INR (l'INR est dit « stabilisé dans la zone cible » lorsque deux mesures consécutives à une semaine d'intervalle sont dans la zone cible) ;
- après un événement susceptible de modifier l'INR : introduction, retrait ou changement de dose d'une co-médication, prise de compléments alimentaires, changement drastique d'alimentation (régime par exemple), pathologie intercurrente ;
- ou en cas de signes cliniques pouvant suggérer un déséquilibre de l'INR (manifestations hémorragiques, ou signes évocateurs de thrombose).

### *L'évaluation de la concordance des deux INR en automesure et au LBM est-elle nécessaire ?*

L'évaluation de cette concordance est nécessaire au début de la surveillance en automesure pour s'assurer de l'absence d'interférence sur l'INR d'anticorps antiphospholipides

notamment, et ensuite tous les 6 mois pour s'assurer du bon fonctionnement et de la bonne utilisation de l'analyseur d'automesure.

Il existe 2 grandes causes de discordance :

- Discordance liée aux caractéristiques de la thromboplastine utilisée par le LBM : 1) la thromboplastine elle-même : les thromboplastines recombinantes humaines (composant du réactif de la plupart des analyseurs d'automesure) sont plus sensibles au déficit en facteur VII (« l'INR augmente plus vite ») que les thromboplastines animales souvent utilisées par les LBM en France [10] ; 2) les phospholipides : ils sont d'origine végétale ou synthétique dans les thromboplastines recombinantes humaine ou animale dans les thromboplastines animales.

- Discordance liée à la biologie du patient : 1) le taux de facteur VII : parmi les facteurs vitamine K-dépendants, le facteur VII est celui dont la concentration baisse le plus rapidement, notamment à l'initiation d'un traitement par AVK, car sa demi-vie est la plus courte. Une diminution du FVII est fréquemment observée lors des syndromes inflammatoires. La variation du taux de FVII aura moins de retentissement sur le TQ mesuré au LBM lorsque celui-ci utilise une thromboplastine d'origine animale ; 2) la présence de certains LA ; 3) les hémocrites extrêmes.

### *Comment apprécier la concordance des 2 INR ?*

#### **Où évaluer la concordance des 2 INR ?**

Au laboratoire rattaché au centre de formation lors des séances d'éducation thérapeutique ou au LBM où le patient est habituellement suivi.

#### **Quand faut-il évaluer la concordance de 2 INR ?**

Chez un patient nouvellement traité par AVK : le traitement AVK se stabilise généralement en plusieurs semaines. Il est proposé d'adapter les posologies d'AVK selon un INR mesuré au LBM. La concordance avec l'INR du LBM sera évaluée à la mise en place de l'automesure. Une fois l'INR stabilisé, le suivi peut être réalisé par l'automesure.

Chez un patient déjà traité par AVK et dont l'INR est stable : idéalement au cours de la séance d'éducation thérapeutique ou au moment d'adopter l'automesure comme nouveau mode de suivi de l'INR.

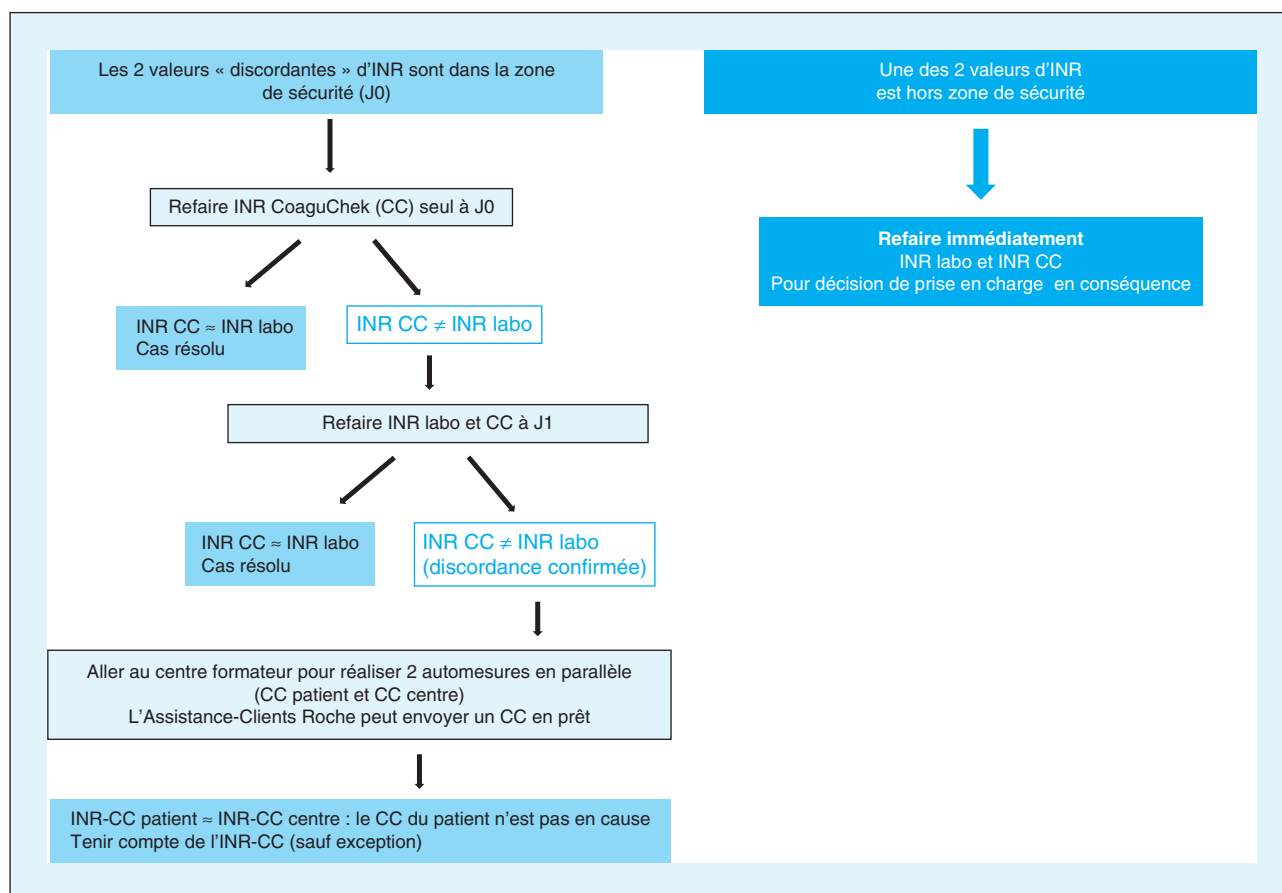
Tous les 6 mois pour pallier l'absence de contrôle de qualité des analyseurs d'automesure, et conformément à l'arrêté du 28 juillet 2017 portant l'inscription de dispositif d'automesure CoaguChek® INRange.

### *Comment interpréter une discordance entre 2 INR*

#### **Informations utiles**

*Au sujet du traitement AVK*

- Quel médicament : acénocoumarol (Sintrom®), warfarine (Coumadine®) ou fluindione (Previscan®) ?



**Figure 1.** Conduite à tenir en cas de discordance significative entre l'INR en automesure et l'INR labo apparue au décours d'un traitement par AVK bien équilibré. INRCC : INR automesuré obtenu au CoaguChek ; INR labo : INR réalisé au laboratoire ; INR CC patient : CoaguChek du patient ; INR CC centre : CoaguChek du centre d'éducation thérapeutique dans lequel le patient a été formé.

- Quel délai depuis la date d'initiation ?
- Modification de posologie récente, erreur ou oubli de prise ?

### Contexte clinico-biologique

- Symptomatologie clinique, avec en particulier la recherche de manifestations hémorragiques
- Hématocrite

Avec le CoaguChek un hématocrite inférieur à 25 % ou supérieur à 55 % est une contre-indication à son utilisation. Au laboratoire : un hématocrite > 55 % nécessite des précautions pré-analytiques [5].

- Syndrome inflammatoire (la concentration du fibrinogène est-elle augmentée ?)
- Présence d'un LA (à rechercher notamment en cas de maladies auto-immunes : SAPL, lupus érythémateux disséminé... ?)
- Présence d'un anticoagulant circulant d'une autre spécificité, par exemple un AOD ?

### Facteurs liés à l'automesure

- Le patient a-t-il bénéficié d'une éducation thérapeutique ? Quelle est la date de la dernière évaluation des connaissances du patient ?
- Le patient a-t-il déjà rencontré des problèmes avec son dispositif (message d'alerte, discordances antérieures ?)

### Conditions pré-analytiques et analytiques

- Difficulté de prélèvement capillaire ou veineux ?
- Modalités du prélèvement veineux : fait à domicile ou au laboratoire ? Difficulté de prélèvement ?
- Conditions d'acheminement de l'échantillon au laboratoire (délai et température ?)
- Délai entre le prélèvement veineux et la réalisation de l'INR en automesure ? < 3 heures ?
- Thromboplastine utilisée au laboratoire ? (le réactif doit être mentionné sur le compte rendu de résultats du LBM)



### Quand parler de discordance analytique automesure/laboratoire ?

Sous réserve que le prélèvement veineux et l'auto-piqûre aient été réalisés dans un délai inférieur à 3 heures, la discordance est dite « analytiquement significative » dans les cas suivants [6] :

- INR laboratoire < 2 et différences entre l'INR en automesure et l'INR laboratoire > 0,5 ;
- $2 \leq \text{INR laboratoire} \leq 3$  et différences entre l'INR en automesure et l'INR laboratoire > 15 % ;
- $3 < \text{INR laboratoire} \leq 4$  et différences entre l'INR en automesure et l'INR laboratoire > 25 % ;
- INR laboratoire > 4 et différence entre l'INR en automesure et l'INR laboratoire > 30 %.

### Quand parler de discordance clinique automesure/laboratoire ?

Une discordance est dite « cliniquement significative » si l'INR en automesure devrait conduire à une décision concernant le traitement par AVK (relative à la dose ou au rythme) différente de celle qui résulterait de l'INR mesuré au LBM.

### Discordance analytique et intervalle d'INR ?

Des INR analytiquement discordants restent « dans un intervalle avec risque acceptable » si les INR labo ET automesure sont tous deux dans l'intervalle [INR 1,8 – 5].

Des INR analytiquement discordants sont « en dehors de l'intervalle avec risque acceptable » si un INR (LBM et/ou automesure) est dans la zone avec risque thrombotique accru ( $\leq 1,8$ ) ou dans la zone avec risque hémorragique accru ( $\geq 5$ )

### Conduite à tenir en cas de discordance significative apparue au décours d'un traitement bien équilibré

La conduite à tenir préconisée, présentée dans la figure 1, est variable selon que les 2 valeurs discordantes sont dans un intervalle avec risque acceptable ou que l'une des 2 valeurs est en dehors de l'intervalle avec risque acceptable.

## Conclusion

La réalisation d'un double contrôle d'INR en automesure et au laboratoire le même jour à trois heures d'intervalle tous les six mois est demandée par les autorités de santé pour pallier l'absence d'organisation d'un contrôle de qualité pour les analyseurs d'automesure de l'INR et sécuriser l'utilisation de l'automesure. Compte tenu de discordances possibles indépendantes de tout dysfonctionnement de l'analyseur d'automesure, le contexte dans lequel survient une discordance doit être minutieusement analysé afin de

prendre la décision la mieux adaptée pour le patient. Les propositions du GFHT présentées ici permettent de standardiser la conduite à tenir dans l'attente de l'organisation d'un contrôle de qualité analytique à l'échelle nationale qui pourrait impliquer les LBM privés ou publics sous réserve de la mise en place d'une cotation adaptée. En effet, l'interprétation des résultats reste parfois complexe et source d'angoisse pour les patients qui risquent de perdre confiance dans leur analyseur d'automesure de l'INR en cas de résultats différents de ceux du laboratoire.

**Liens d'intérêts :** D. Lasne, L. Drouet, J.F. Schved, Y. Gruel : formation des équipes d'éducation des patients à l'utilisation des AVK et à l'automesure (Roche Diagnostics).

## Références

1. Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy: point-of-care coagulometers. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10(2) : 251-60.
2. Jespersen J, Poller L, van den Besselaar AMHP, van der Meer FJM, Palareti G, Tripodi A, *et al.* External quality assessment (EQA) for CoaguChek monitors. *Thromb Haemost* 2010 ; 103(5) : 936-41.
3. Poller L. International normalized ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2(6) : 849-60.
4. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, *et al.* Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999 ; 94(9) : 3007-14.
5. Recommandations pré-analytiques en hémostase. [https://site.geht.org/docutheque/Derniere\\_consultation\\_le\\_13/10/2020](https://site.geht.org/docutheque/Derniere_consultation_le_13/10/2020).
6. International Organization for Standardization. Clinical laboratory testing and in vitro medical devices – Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy. <https://www.iso.org/standard/36872.html> 2011. Dernière consultation le 13/10/2020.
7. Perry SL, Samsa GP, Ortel TL. Point-of-care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2005 ; 94(6) : 1196-202.
8. van den Besselaar AMHP, Witteveen E, van der Meer FJM. Influence of haematocrit on international normalised ratio (INR) differences between a whole blood point-of-care coagulation monitor and reference prothrombin time in plasma. *Thromb Haemost* 2008 ; 100(12) : 1181-4.
9. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Mannucci PM. Determination of the International sensitivity index of a new near-patient testing device to monitor oral anticoagulant therapy—overview of the assessment of conformity to the calibration model. *Thromb Haemost* 1997 ; 78(2) : 855-8.
10. Biedermann JS, van den Besselaar AMHP, de Maat MPM, Leebeek FWG, Kruij MJHA. Monitoring of treatment with vitamin K antagonists: recombinant thromboplastins are more sensitive to factor VII than tissue-extract thromboplastins. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15(3) : 500-6.

**Groupe de relecture :** Dr Fanny Bajolle (Unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, Centre de référence M3C, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades), Dr Adeline Basquin (Cardiologie fœtale pédiatrique et congénitale, Rennes), Dr Elodie Boissier (Laboratoire d'hématologie, Hôpital Laennec, CHU Nantes), Dr Emmanuelle de Raucourt (Service d'hématologie biologique, Clinique des anticoagulants, AP-HP, Hôpital Beaujon, Clichy), Dr Bénédicte Dumont (Hématologie biologique et transfusion, AP-HP, Louis Mourier, Colombes), Dr Isabelle Gouin (Laboratoire d'hématologie, CHU Pontchaillou, Rennes), Pr Pierre Morange (Laboratoire d'hématologie, CHU La Timone, Marseille), Pr Philippe Nguyen (Hématologie biologique, Hôpital Robert Debré, CHU Reims), Pr Virginie Siguret (Hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Lariboisière, Paris), Pr Christine Vinciguerra (Laboratoire d'hématologie, centre de biologie Est, CHU, Bron)