Académie d'Orléans-Tours
Université François Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012 **N°**

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

CANTREAU-DEWITTE Sandrine
Née le 27 juin 1980 à Chambray-les-Tours (37)

Présentée et soutenue publiquement le
27 novembre 2012

ENQUETE SUR LES CONDITIONS DE REALISATION DES PRELEVEMENTS D'INR EN MILIEU AMBULATOIRE DANS LE SUD DE L'INDRE ET LOIRE

Jury

Président de Jury : **Monsieur le Professeur GRUEL Yves**
Membres du jury : **Monsieur le Professeur BINET Christian**
Monsieur le Professeur CHANTEPIE Alain
Monsieur le Professeur HUAS Dominique

1er septembre 2012

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Professeur André GOUAZÉ - *1972-1994*
Professeur Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINE - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail

	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
MM.	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMAN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques

	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME

Introduction. *L'International Normalized Ratio (INR) est le test biologique utilisé pour la surveillance du traitement par antivitamine K. La moitié des INR sont prélevés au domicile des patients. Pour assurer la qualité des prélèvements, l'Afssaps recommande d'acheminer les tubes dans un délai de 2 heures et de conserver les prélèvements à température ambiante. Plusieurs travaux de thèse remettaient en cause la fiabilité des INR au motif que ces conditions n'étaient pas respectées. Néanmoins les recommandations de l'Affsaps ne sont pas conformes aux données récentes de la littérature. Selon le Groupement d'étude de l'hémostase et de la thrombose, un délai d'acheminement de 6 heures est acceptable, et le froid ne modifie pas significativement le résultat rendu en dessous de 6 heures.*

Objectif. *Connaître les conditions de réalisation et d'acheminement des prélèvements d'INR réalisés à domicile jusqu'à l'arrivée au laboratoire ainsi que les conditions d'analyse. Comparer nos résultats avec ceux des autres thèses et aux données de la littérature.*

Méthode. *Etude épidémiologique descriptive réalisée dans le sud de l'Indre et Loire par questionnaires auprès d'infirmiers libéraux, de médecins généralistes et de biologistes.*

Résultats. *Les prélèvements étaient acheminés en plus de 2 heures dans 54 % des cas et au froid dans 11% des cas. Les laboratoires déclaraient analyser les prélèvements en moins de six heures. Une minorité de prélèvements dépassaient le délai de 6 heures. Ces résultats confirment ceux des thèses précédentes.*

Conclusion. *Dans notre étude, la majorité des INR prélevés à domicile respectaient des conditions préanalytiques acceptables. Une clarification des recommandations de bonnes pratiques est nécessaire.*

Mots-clefs :

AVK

INR

VARIABLE PREANALYTIQUES

ISI

ABSTRACT

Introduction. *International Normalized Ratio (INR) is the biological test used for the monitoring of oral anticoagulants. A large number of blood samples are taken at patients' home. To insure the quality of samples, the AFSSAPS recommends to liberal nurses to deliver tubes within 2 hours in the laboratory and to conserve samples at room temperature. Several studies called into question the reliability of the INR on the grounds that these conditions were not met. However the recommendations of AFSSAPS are inconsistent with the recent data from the literature. According to the GEHT, a delay of delivery of 6 hours is acceptable and the cold does not significantly change the result under 6 hours.*

Objective. *To describe the conditions of off-site blood sampling and the conditions of analysis.*

To confront our results with the literature and current recommendations.

Method. *Descriptive epidemiological study realized in the south of Indre et loire with questionnaires addressed to liberal nurses, laboratories and general practitioners.*

Results *Samples were delivered in more than 2 hours in 54 % of cases and in a cold-storage in 11 % of cases. Laboratories declared to analyze samples within 6 hours.*

Conclusion. *In our study, the majority of the INR at home comply with acceptable preanalytical conditions. A clarification of the recommendations of good practice is necessary.*

Keywords :

- INR
- AVK
- Delays between sampling et analyzing
- ISI

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Yves Gruel
Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Monsieur le Professeur Alain Chantepie
Merci de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Christian Binet
Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Monsieur le Professeur Dominique Huas
Merci de m'avoir accompagné dans ce travail.

A Frédéric, merci pour ton soutien depuis le début de mes études, et pour ton aide précieuse concernant ce travail.

A mes parents, merci pour votre soutien moral et matériel tout au long de mes études.

A Gabriel et Inès,

A l'ensemble des médecins qui au long de mes parcours d'externe et d'interne m'ont formé, je pense en particulier
au Dr Catherine Mille, pour son soutien lors de mes premiers pas d'interne,
au Dr Jean-Jacques Girard , dont la rigueur clinique est un exemple que j'essaie de suivre au quotidien,
au Dr Arthur Bélayche qui m'a transmis son amour de la médecine générale

Aux médecins et infirmiers qui ont participé à l'élaboration de ce travail.

A l'URPS centre et en particulier Madame Lelann pour la très précieuse aide logistique apportée.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 10

ETUDE 12

Matériel et méthodes 12
Résultats 13
Délai d'acheminement 13
Température de conservation 14
Valeur de l'ISI 16
Contrôle de qualités 16

DISCUSSION **17**

Limites et biais 17
Sur la phase préanalytique 17
Cela remet-il en cause la fiabilité de l'INR ? 19
Sur la qualité de la phase analytique 20
Sur les solutions envisageables 21

CONCLUSION **23**

BIBLIOGRAPHIE **24**

ANNEXES **28**

Questionnaires 29
Lettre de présentation 35

INTRODUCTION

A l'heure où de nouvelles molécules anticoagulantes arrivent sur le marché, les antivitamines K (AVK) restent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes telles que la fibrillation auriculaire, les thromboses veineuses et les valvulopathies. Ils concernaient environ 900 000 patients en France en 2008[1]. Or ces molécules sont responsables d'un nombre important d'accidents iatrogènes. En 2007, les hémorragies sous AVK représentaient la première cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux[2]. Leur fenêtre thérapeutique est étroite, la réponse individuelle variable et les interactions métaboliques nombreuses en particulier avec les comédications. Une surveillance biologique régulière est donc nécessaire pour diminuer la fréquence des évènements thrombotiques et hémorragiques qui peuvent survenir en cas d'anticoagulation insuffisante ou excessive.

L'International Normalized Ratio (INR) est le test biologique qui évalue l'activité des AVK. L'INR est une expression du temps de Quick (TQ) qui tient compte de l'indice de sensibilité internationale (ISI) du réactif, la thromboplastine, et d'un TQ témoin selon la formule suivante : INR= (TQ du malade /TQ du témoin) élevé à la puissance ISI.

L'expression en INR permet une meilleure standardisation des résultats. L'INR doit le plus souvent être compris entre 2 et 3. L'ISI reflète la sensibilité de la thromboplastine utilisée à la diminution des facteurs vitamines K dépendants[3]. Le choix d'une thromboplastine à ISI proche de 1 est théoriquement meilleur pour ne pas amplifier une éventuelle erreur de mesure[32] mais les Temps de Quick obtenus sont plus longs et leur reproductibilité moins bonne[3]. Un ISI autour de 1,5 serait donc préférable[3].

Les conditions de réalisation du prélèvement sanguin, notamment la température de conservation des échantillons et le délai entre le prélèvement et la réalisation du test influent sur la valeur de l'INR. Selon les recommandations de l'Afssaps, actualisées en 2009[4], le délai entre la réalisation du prélèvement et son analyse ne doit pas dépasser deux heures, et les prélèvements doivent être conservés à une température de 18 à 24 °C. En milieu ambulatoire, ces délais semblent difficilement applicables pour les prélèvements réalisés à l'extérieur des laboratoires. Cela remet-il en cause la fiabilité des INR réalisés au domicile des patients ? Différentes thèses réalisées entre 2006 et 2009 en Bretagne et en Midi-Pyrénées, ont étudié les pratiques autour de la surveillance biologique des AVK [5-6-7-8]. Ces études remettent en cause la fiabilité des INR réalisés au domicile des patients, au motif qu'une majorité de prélèvements ne respectent pas les recommandations de l'Affsaps : délais d'acheminement trop longs, conservation des prélèvements pendant le transport inadaptée. En outre, la qualité des réactifs utilisés par les laboratoires serait médiocre. Selon l'étude de B.Chiron[10], 64,7 % des résultats des INR prélevés au domicile des patients ne

seraient pas analysables. Nous avons choisi de vérifier ces conclusions par une étude réalisée dans le sud de l'Indre et Loire, une zone rurale où la densité de laboratoire d'analyse médicale est faible et les prélèvements à domicile potentiellement nombreux.

Notre objectif était d'apprécier les conditions de réalisations des prélèvements d'INR au domicile du patient, leur modalité et durée d'acheminement au laboratoire et la qualité des réactifs utilisés par les laboratoires et de comparer avec les résultats des études réalisées dans d'autres régions .

ETUDE

Matériels et Méthode

Une enquête de pratique a été réalisée par questionnaire auprès d'infirmiers libéraux, de médecins généralistes et de biologistes exerçant dans le sud de l'Indre et Loire entre juin 2010 et mai 2011. La région d'étude concernait les cantons de Montrésor, Loches, Ligueil, Sainte Maure de Touraine, l'Ile Bouchard, Chinon, Richelieu, Descartes, Le Grand Pressigny et Preuilly sur Claise. Au 1er janvier 2010, elle comptait 96 746 habitants, 89 médecins généralistes, 80 infirmiers libéraux et 5 laboratoires d'analyse médicale.

Les questionnaires étaient inspirés de ceux des thèses ayant traité du même sujet, en orientant les questions sur les conditions de réalisations des prélèvements d'INR et les modalités d'acheminement. En septembre 2010, chaque médecin généraliste et chaque infirmier libéral de la zone d'étude ont reçu un questionnaire anonyme par voie postale accompagné d'une lettre de présentation et d'une enveloppe retour préaffranchie. Sept médecins généralistes à exercice particulier exclusif tel qu'acupuncture, ou angiologie avaient été retirés de la liste.

Le nombre limité de laboratoires a permis la réalisation d'hétéro-questionnaires. Un seul biologiste par laboratoire a répondu au questionnaire posé par la thésarde.

Deux infirmiers libéraux, un coursier de laboratoire et un technicien de laboratoire ont accepté d'être observés dans leur activité pendant une matinée pour comparer les données de l'observation aux données déclaratives du questionnaire. L'observation des IDE a été centrée sur la modalité de conservation des tubes (sac isotherme, température ambiante du véhicule …) et les délais d'acheminements au laboratoire d'analyse.
Auprès des coursiers de laboratoire, les mêmes paramètres ont été examinés : température de conservation des prélèvements, délais d'acheminement.
Le technicien de laboratoire a été observé lors de l'ouverture des boites de prélèvements issues de la collecte effectuée par les coursiers avant la mise en condition pour l'analyse. Il s'agissait de la dernière tournée de la matinée, collectant les prélèvements dans les lieux les plus éloignés du laboratoire. L'heure de prélèvement notée par l'IDE ou le médecin préleveur a alors été relevée pour estimer le délai d'acheminement.

Les données recueillies grâce au questionnaire ont été analysées à l'aide du logiciel Microsoft® Office Excel 2010. Elles ont été comparées aux recommandations de l'Affsaps de 2009.

Résultats

Taux de réponses

Le taux de réponse a été de 71 % pour les médecins (58 réponses) et de 56% pour les IDE (45 réponses). Les cinq laboratoires de la zone géographique définie ont répondu.

59 % des médecins généralistes et 67 % des IDE exerçaient depuis plus de 20 ans.

Délais d'acheminement

40 % des médecins interrogés ignoraient quel était le délai recommandé entre le prélèvement d'INR et son analyse. 28 % pensaient que ce délai devait être inférieur à 4 heures, tandis que 21% pensaient qu'il devait être inférieur à 2 heures (figure n°1).

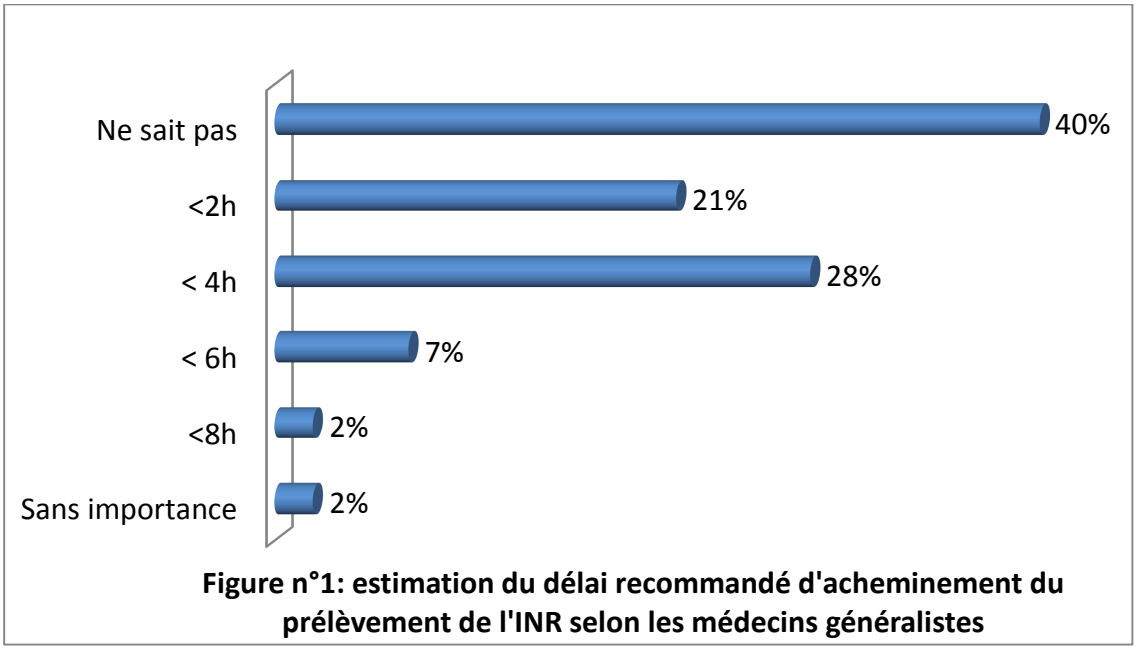

Figure n°1: estimation du délai recommandé d'acheminement du prélèvement de l'INR selon les médecins généralistes

22% des médecins interrogés prélevaient l'INR et déclaraient des délais d'acheminement entre 2 et 4 heures dans 86 % des cas.

44 % des IDE déclaraient des délais d'acheminement entre 2 et 4 heures et 10% d'entre eux des délais supérieurs à 4 heures (figure n°2)

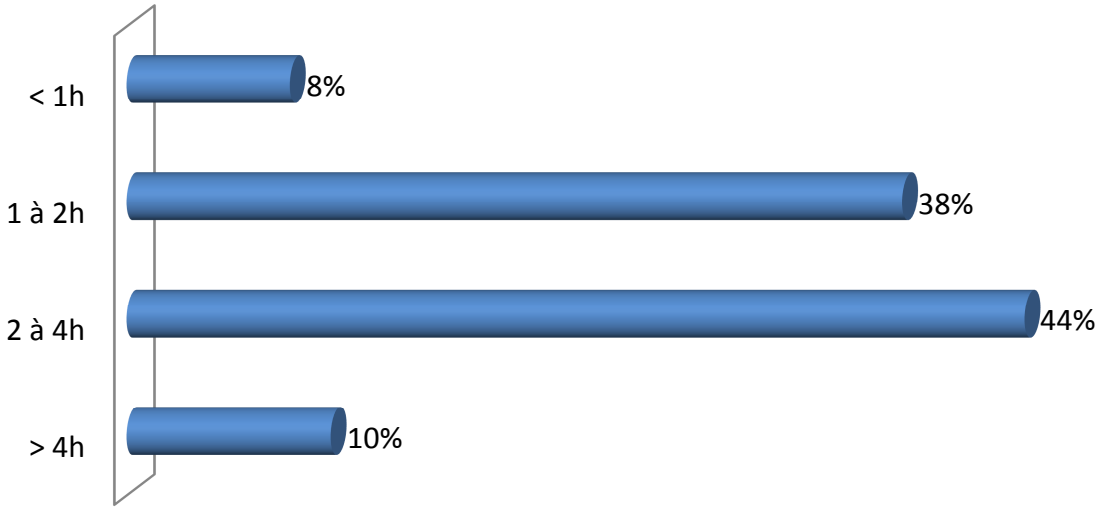

figure n°2: délai moyen d'arrivée des prélèvements au laboratoire déclaré par les IDE

60 % des biologistes des laboratoires d'analyses déclaraient des délais d'acheminement des prélèvements d'INR entre 4 et 6 heures et 40% d'entre eux des délais entre 2 et 4 heures.

L'observation en laboratoire a révélé des délais situés entre 3h et 6 h45 avec une moyenne à 5h. Ces délais ne concernaient que des prélèvements réalisés à l'extérieur du laboratoire et collectés par les coursiers.

Les délais moyens observés pour les IDE lors de la tournée des prélèvements étaient respectivement de 4h10 pour le premier IDE (valeurs extrêmes entre 2h et 6h) et 5h05 pour le second IDE (valeurs comprises entre 4h et 7h).

44% des IDE déposaient eux-mêmes leurs prélèvements au laboratoire. 35% d'entre eux déclaraient déposer leurs prélèvements dans une pharmacie où un coursier les collectait pour les acheminer au laboratoire. Un coursier collectait les tubes directement au cabinet de 21 % des IDE.

Températures de conservation des prélèvements

1) Données issues du questionnaire

36% des médecins préleveurs et 11% des IDE déclaraient conserver les prélèvements au froid.

66 % des IDE conservaient les prélèvements à température ambiante et 23 % utilisaient un sac isotherme fourni par le laboratoire (figure n°3).

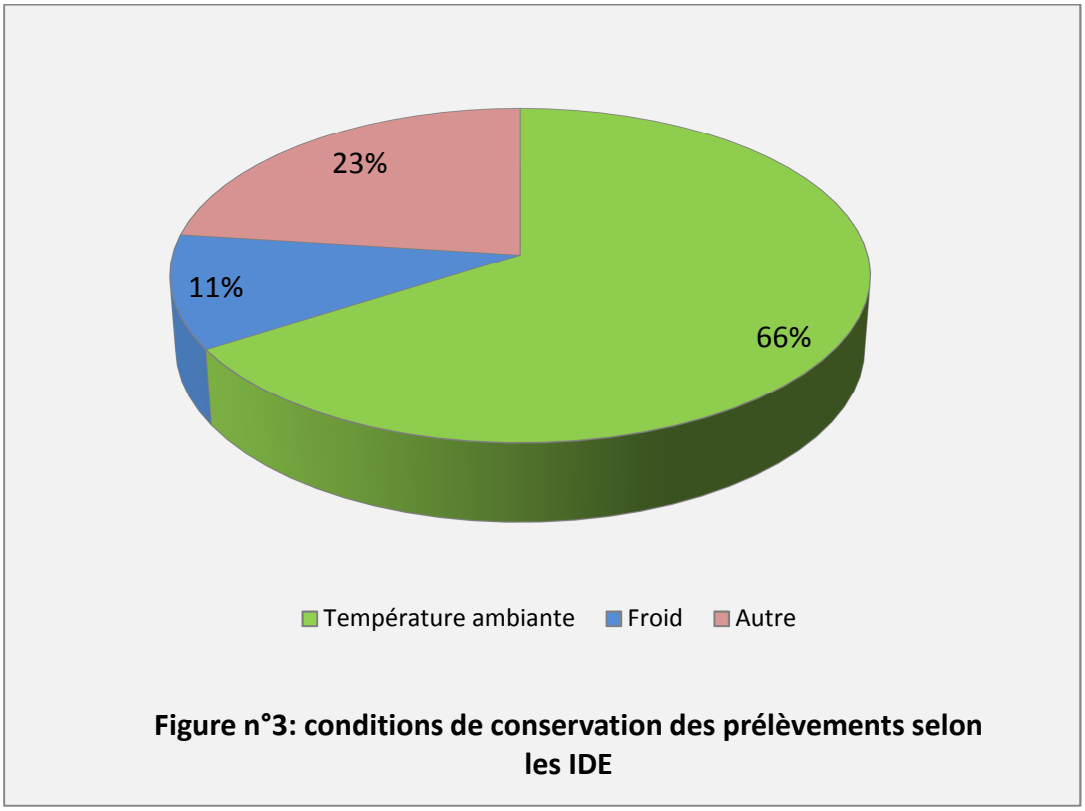

Figure n°3: conditions de conservation des prélèvements selon les IDE

Trois laboratoires sur cinq précisaient que les échantillons étaient conservés au réfrigérateur dans les pharmacies avant d'être collectés par le coursier. Ces mêmes laboratoires mentionnaient qu'en été, ils fournissaient aux coursiers et aux IDE une boite isotherme contenant de la glace pour le transport des prélèvements.

2) Données issues de l'observation

Le coursier observé collectait le plus souvent les prélèvements dans les pharmacies où ils étaient conservés au réfrigérateur, puis les acheminait au laboratoire d'analyse dans un sac isotherme. Il récupérait parfois les prélèvements au cabinet des IDE, le plus souvent à l'intérieur des locaux. Un IDE déposait ses prélèvements sanguins dans sa boite aux lettres extérieure (été comme hiver).

Un IDE observé conservait les prélèvements sanguins dans un sac isotherme. Un deuxième IDE observé conservait ses prélèvements à la température ambiante de son véhicule.

Valeurs des ISI

Les valeurs respectives des ISI des thromboplastines des cinq laboratoires étaient 1,33, 1,33, 1,43 , 1,69 et 1,77 avec une valeur moyenne à 1,51. Il s'agissait de thromboplastine d'origine animale dans 100% des cas. Un seul biologiste déclarait vérifier l'ISI indiqué par le fabricant lors du changement de lot de thromboplastine.

Contrôles de qualités

Tous les laboratoires déclaraient réaliser des contrôles de qualité internes quotidiens avec des échantillons normaux ou pathologiques. Quatre laboratoires sur cinq réalisaient des contrôles de qualité externes une à deux fois par mois. Le cinquième laboratoire réalisait des contrôles externes deux fois par an.

DISCUSSION

Limites et biais de l'étude

Notre évaluation des pratiques des différents professionnels de santé repose sur une auto évaluation. Cela induit un manque d'objectivité et un reflet imparfait de la réalité avec des biais de déclaration et de désirabilité. Certaines incohérences illustrent ce manque d'objectivité : ainsi, un biologiste déclarant un délai moyen de 2 à 4 heures entre le prélèvement et son analyse, recommandait aux IDE de prélever les INR chez des patients à jeun avant 10h00, tandis que l'analyse des prélèvements issus des collectes était réalisée à 14hOO. Autre illustration de ce biais de déclaration : seulement 10 % des IDE déclaraient des délais d'acheminement supérieur à 4 heures, tandis que dans cette même zone géographique, 60 % des biologistes des laboratoires admettaient que le délai moyen d'acheminement des prélèvements d'INR se situait entre 4 et 6 heures.

La phase observationnelle de notre enquête a permis d'obtenir des données plus objectives. Cependant, elle n'a pas pu être réalisée à grande échelle et comporte un biais de représentativité. Par exemple, les deux infirmiers observés exerçaient à environ 20 km du laboratoire le plus proche, ce qui n'est pas le cas de l'ensemble des IDE du sud de l'Indre et Loire. De plus, notre observation au laboratoire concernait les prélèvements collectés par les coursiers dans les zones les plus éloignées du laboratoire, ce qui n'est donc pas représentatif de l'ensemble des prélèvements réalisés au domicile des patients. L'observation a donc permis d'appréhender les délais d'acheminement les plus longs.

Les professionnels de santé du Sud de l'Indre et Loire ne sont pas représentatifs de l'ensemble des professionnels de santé français. Ainsi selon l'INSEE en France métropolitaine, la densité moyenne des laboratoires d'analyse est de 7 laboratoires pour 1000 km² alors que dans notre étude elle est de 1.6 laboratoires pour 1000 km². Le faible nombre de laboratoires interrogés ne permet pas d'extrapoler nos résultats à l'ensemble des laboratoires d'analyse.

Sur la phase préanalytique

Notre étude a mis en évidence des pratiques non conformes aux recommandations de l'Afssaps avec des délais d'acheminement supérieurs à deux heures dans la majorité des cas

et parfois une conservation des prélèvements au froid.

Ces résultats sont en accord avec ceux des travaux de thèse précédemment réalisés (tableau 1).

	IDE déclarant un délai d'acheminement > 2 h(%)	IDE déclarant un délai d'acheminement > 4 h(%)
C. Lucas-Barbé[5] Finistère nord	45.8	16.6
F. Claux[6] Morbihan	51.72	6.9
B. Chiron[7] Rennes et Nantes	19.7	0
M. Saint-Germes[8] Région Midi-Pyrénées	27	2.5
G. Sasseigne[9] Dreux (28)	53	18
S. Cantreau-Dewitte Sud de l'Indre et Loire	54	10

Tableau 1 : comparaison des délais d'acheminements des prélèvements d'INR dans les différentes thèses.

La conservation des prélèvements au froid pendant le transport est une pratique reconnue par une minorité d'infirmiers libéraux, comme dans les autres études (tableau 2).

	IDE déclarant conserver les prélèvements d'INR au froid (%)	IDE déclarant conserver les prélèvements d'INR à température ambiante (%)	Conservation selon une autre modalité (%)
C. Lucas-Barbé[5] Finistère Nord	4	96	
F. Claux[6] Morbihan	12,5	87,5	
B.Chiron[7] Rennes et Nantes	4	96	
M.Saint-Germes[8] Région Midi-Pyrénées	6,5	93,5	
G.Sasseigne[9] Dreux	9	73	18
S.Cantreau-Dewitte Sud de l'Indre et Loire	11	66	23 (sac isotherme pouvant contenir de la glace l'été)

Tableau 2 : Comparaison de la température de conservation des prélèvements d'INR pendant le transport

Cependant, la conservation des prélèvements au froid est probablement plus fréquente. En effet une majorité des biologistes de l'étude recommandait aux pharmacies de conserver les

prélèvements au réfrigérateur dans l'attente d'une collecte par le coursier. Or, 35% des IDE déposaient leurs prélèvements en pharmacie.

La température de conservation semble inconstante tout au long de l'acheminement. En effet, les prélèvements sont conservés au froid dans les pharmacies ou dans des sacs isothermes avec glace, avant d'être acheminés par le coursier dans des sacs isothermes sans glaces ou à la température ambiante du véhicule.

Pour autant cela remet-il réellement en cause la fiabilité du résultat d'INR ?

Selon les thèses citées[5-6-7-8-10], il est hasardeux de se fier à la plupart des résultats d'INR, ce qui a justifié la réalisation de notre travail.

Les recommandations de l'Afssaps actualisées en 2009 reposent sur celles d'une société savante : le Groupement d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose (GEHT). En 2007, à la lumière de nouvelles publications, le GEHT a modifié ses recommandations concernant le transport et la conservation des échantillons pour les examens d'hémostase les plus courants[12]. Ainsi le délai recommandé entre le prélèvement et la réalisation du Temps de Quick (TQ), fixé auparavant à 2 heures, a été porté à 6 heures. Cette évolution repose sur une série d'études ayant démontré la stabilité du TQ pouvant aller jusqu'à 24 heures après le prélèvement à température ambiante[15-16-17]. Ainsi, Rao conclut à la stabilité du TQ jusqu'à 24 heures, à température ambiante (18 à 24 °C) ou au froid (4°C) [15]. Les recommandations américaines de 2003 ont retenu ce délai de 24 heures entre le prélèvement et la réalisation du TQ, à température ambiante[18]. Une étude hollandaise en désaccord avec ces résultats démontre une stabilité du TQ pendant 6 heures quelques soit la température de conservation[19]. Une étude italienne réalisée en 2007 adopte une conclusion identique[20]. Un délai de 6 heures est donc acceptable pour garantir la fiabilité de l'INR rendu. L'Afssaps n'a pas tenu compte des données récentes de la littérature lors de la mise à jour de ses recommandations en 2009 et continue à recommander aux IDE un délai d'acheminement des prélèvements d'INR inférieur à 2 heures.

Dans notre étude, la majorité des prélèvements d'INR respectait le délai d'acheminement de 6 heures.

Concernant la température de conservation des prélèvements, le GEHT maintient sa recommandation d'une conservation à température ambiante, le froid abaissant théoriquement l'INR. Pourtant les études [15-16-17-18-19] ont montré un effet non significatif du froid sur le résultat du TQ en dessous de 6 heures. Finalement bien que la conservation au froid soit une pratique non conforme aux recommandations de l'Afssaps et du GEHT, il semble que cela ait peu d'incidence sur le résultat d'INR si le délai de 6 heures est respecté.

L'incertitude subsiste quant aux conséquences d'un dépassement du délai de 6 heures sur la fiabilité du résultat d'INR, de surcroît quand le prélèvement a été conservé au froid. Cette situation semble concerner peu de prélèvements. Notre analyse ne rejoint donc pas les conclusions alarmantes de nos confrères bretons, selon lesquelles 64,7 % des résultats des INR prélevés au domicile des patients ne seraient pas fiables.

Sur la qualité de la phase analytique

La qualité insuffisante des thromboplastines utilisées pour la mesure de l'INR était soulignée dans l'enquête bretonne, au motif que leur ISI était élevé (valeur moyenne à 1,62)[10]. Le choix d'une thromboplastine à ISI proche de 1 est théoriquement meilleur pour ne pas amplifier une éventuelle erreur de mesure[32] mais les Temps de Quick obtenus sont plus long et leur reproductibilité moins bonne[3]. Un ISI autour de 1,5 serait donc préférable[3]. Dans notre étude, l'ISI moyen des thromboplastines se situait autour de 1,51. Leur sensibilité était donc correcte.

Cependant, un ISI bas ne suffit pas à garantir la fiabilité de l'INR. D'autres paramètres tels que la précision de l'ISI et du temps témoins sont importants pour la reproductibilité de l'INR[13]. En effet, l'ISI varie en fonction de l'instrument utilisé. Des études ont démontré que l'INR était plus précis si l'ISI donné par le fabricant était vérifié par le biologiste[33-34].Or c'est un travail complexe nécessitant de disposer de plasmas normaux et d'une série de plasmas de patients sous AVK à un stade bien équilibré. Dans notre étude, ce calcul ne serait réalisé que par un biologiste sur cinq. Cette vérification était effectuée par deux biologistes sur trois dans l'étude de G.Sasseigne[9].

Ce défaut de vérification de l'ISI pourrait remettre en cause la fiabilité d'un certain nombre de résultats d'INR. En France, les laboratoires d'analyse sont soumis à l'obligation de participer au contrôle de qualité externe national[11]. Lors du dernier contrôle, le coefficient de variation de l'INR était de l'ordre de 7,6 à 10%[14]. La reproductibilité de l'INR peut donc être améliorée mais la situation n'est néanmoins pas alarmante.

L'autre point essentiel pour la précision de l'INR est la précision du temps témoin qui doit être vérifié à chaque changement de lot de réactifs. Cet élément n'a pas été évalué dans notre étude.

Un progrès dans la standardisation de l'INR pourrait être apporté par l'utilisation de plasmas lyophilisés certifiés calibrés en INR. En effet, cette procédure qui s'affranchit du calcul de l'ISI et du temps témoin permettrait une meilleure reproductibilité de l'INR[23]. Certaines contraintes techniques semblent limiter son utilisation, tels que la disponibilité de plasmas de patients sous AVK.

Sur les solutions envisageables

Une clarification des recommandations de bonnes pratiques concernant les délais d'acheminement et les conditions de conservations permettrait de corriger les erreurs observées. Préconiser le prélèvement des INR à domicile en fin de matinée permettrait de respecter le délai d'acheminement de 6 heures dans la majorité des cas, même à distance des laboratoires.

Le recours aux dispositifs d'automesure de l'INR pourrait permettre de s'affranchir des contraintes de délai d'acheminement dans les zones géographiques les plus éloignées des laboratoires. Il s'agit de lecteurs qui permettent d'afficher en une minute la valeur de l'INR du patient, à partir d'un prélèvement capillaire appliqué sur une bandelette insérée dans l'appareil. Deux dispositifs, Coagucheck XS^{R} et INRatio^{R}, sont actuellement commercialisés et pris en charge par l'assurance maladie chez les enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours. Ces appareils ont donné des résultats concordants et reproductibles comparé à la mesure en laboratoire d'analyse[1-28]. Outre le caractère moins traumatique d'un prélèvement au bout du doigt, ils permettent de multiplier les contrôles et une plus grande rapidité d'ajustement du traitement. Différentes études ont démontré que leur utilisation permettait une réduction de la mortalité et des accidents thromboemboliques graves[1-28].

En 2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) a pourtant émis un avis défavorable à la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR chez l'adulte [1]. Reconnaissant leur intérêt, la HAS a préféré dans un premier temps promouvoir le renforcement de l'éducation thérapeutique et l'amélioration des pratiques. En effet, selon une étude conduite par l'Afssaps[1], 40 % des INR se situeraient en dehors de la zone thérapeutique, avec un risque majoré de thrombose ou d'hémorragie. La fréquence insuffisante des contrôles de l'INR en serait l'une des causes. Un quart des patients en phase d'équilibre de traitement ne bénéficie pas d'une mesure d'INR au moins une fois par mois[1]. Le délai médian entre deux INR en phase d'équilibration serait de 5 à 6 jours au lieu des 2 à 4 jours recommandés[1]. Des progrès concernant l'éducation thérapeutique des patients sont donc indispensables, afin notamment de les inciter à contrôler régulièrement l'INR.

Le renforcement de l'éducation thérapeutique promu par la HAS pourrait passer par le développement de structures type clinique d'anticoagulant[25]. Créees aux Pays-Bas en 1949, et très développées chez nos voisins européens (Pays Bas, Italie, Grande Bretagne, Allemagne), elles prennent en charge l'éducation thérapeutique des patients et la gestion du traitement anticoagulant. L'adaptation posologique et la périodicité des contrôles sont déterminées à l'aide d'un logiciel informatique. Les études concernant ces structures ont

démontré une diminution de la mortalité et une augmentation du temps passé dans la zone thérapeutique[25]. Ces cliniques sont peu développées en France.

De nouvelles molécules anticoagulantes devaient supplanter à terme les AVK. Elles seraient plus maniables, ne nécessitant pas d'adaptation de dose et a priori pas de surveillance biologique. Le Rivaroxaban, un inhibiteur direct du facteur Xa et le Dabigatran etexilate, un inhibiteur direct de la thrombine ont déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Cependant ces nouvelles molécules présentent elles aussi certains inconvénients. On ne leur connait pas d'antidote, et on dispose de peu de recul sur leur profil d'effets indésirables. L'absence de surveillance biologique peut constituer également un inconvénient car on ne sait pas déceler un patient en surdose avant la survenue d'une hémorragie. L'Afssaps vient de redéfinir la place des nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire, suite à la survenue d'accidents hémorragiques graves sous Dabigatran et Rivaroxaban[29] : il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK. Pour sa part, la commission de la transparence a récemment conclu à une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux AVK pour ces deux molécules[30-31].A ce jour, les AVK restent donc le traitement anticoagulant de référence et leur sécurité doit être améliorée.

CONCLUSION

La majorité des INR prélevés à domicile respectaient des conditions de prélèvement acceptables, à la lumière des données récentes de la littérature. Le délai d'acheminement de 6 heures est compatible avec la réalité du terrain ambulatoire en milieu rural et pourrait être plus largement appliqué si une clarification des recommandations de bonnes pratiques intervenait. Il serait opportun de rappeler aux infirmiers de prélever les INR en fin de tournée.

Les laboratoires utilisaient des thromboplastines de qualité correcte mais la précision de l'ISI, un élément important pour la reproductibilité de l'INR, était insuffisante. Il semble difficile d'imposer aux laboratoires la vérification de l'ISI compte tenu de la complexité de cette procédure. Le développement de plasmas certifiés calibrés en INR pourrait améliorer la standardisation de ce test.

L'importante iatrogénie des AVK ne peut pas être imputée à un défaut de fiabilité de l'INR. La sécurité des AVK pourrait être améliorée grâce au développement des dispositifs d'automesure de l'INR. En attendant cette évolution, les professionnels de santé doivent inciter les patients ou leur entourage à faire contrôler régulièrement l'INR afin d'augmenter le temps passé dans la zone thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1 -Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. En vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; octobre 2008.

2 - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des médicaments anti-vitamine K (AVK). Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement par les professionnels de santé : Afssaps ; actualisation 2009.

3 - Simmonet V, Cambus JP, Leger P, Boneu B. Antivitamine K: utilisation pratique. *In : Encycl Med Chir,* Hématologie. Paris : *Editions Elsevier, 2003*:13-022-D-50, 10 pages.

4 - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les médicaments antivitamine K : conseils pratiques pour le personnel soignant : Afssaps ; Avril 2009.

5 - Lucas-Barbré C. Surveillance biologique du traitement par anti-vitamines K : enquête sur les pratiques et la coordination des soins entre les principaux professionnels de santé concernés (médecin traitant, infirmière libérale et biologiste) dans le Finistère Nord. Thèse : Méd : Brest 2006.

6 - Claux F. Surveillance biologique du traitement par anti-vitamines K : enquête sur les pratiques et la coordination des soins entre les principaux professionnels de santé concernés (médecin traitant, infirmière libérale et biologiste) dans le morbihan . Thèse : Méd : Brest 2007

7 - Chiron B. Surveillance biologique du traitement par anti-vitamines K : enquête sur les pratiques et la coordination des soins entre les principaux professionnels de santé concernés (médecin traitant, infirmière libérale et biologiste) en milieu urbain. Thèse : Méd : Brest 2009.

8 - Saint Germes M. Surveillance biologique du traitement par anti-vitamines K : enquête sur les pratiques et la coordination des soins entre les principaux professionnels de santé concernés (médecin généraliste, infirmière libérale et biologiste) en région Midi-Pyrénées. Thèse : méd : Toulouse 2009.

9 – Sasseigne G. Enquête sur la réalisation des prélèvements d'INR en milieu ambulatoire dans le nord de l'Eure et Loir. Thèse : méd : Tours 2012.

10 - Chiron B, Le Reste JY, Mansourati J, Bensassi M, Claux F, Cadier S. Enquête sur les conditions de réalisation des prélèvements d'INR à domicile : pile ou face ? Exercer 2011;95:4-9.

11-Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Coll Option Bio ; Ed Elsevier 1995 :

12- Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Recommandations 2007 : prélèvements destinés aux tests d'Hémostase (en ligne). Disponible sur : http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/Variables-Preanalytiques/Recommandations-Variables-preanalytiques_69_722.html

13- Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Recommandations 2000 : Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante. Disponible sur http://site.geht.org.

14- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. Saint-Denis : Afssaps ; Décembre 2009

15- Rao LV, Okorodudu AO, Petersen JR, Elghetany MT. Stability of prothrombin time and activated partial thromboplastin time tests under different storage conditions. Clin Chim Acta 2000; 300: 13–21.

16 - Zürcher M, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L. Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole blood transported at ambient temperature. Thromb Haemost 2008;99: 416-26.

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

18- National committee for clinical Laboratory standards approved guidelines H21-A4.vol 23 (35). Wayne, Pennsylvannia: NCCLS;2003

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

20 - Salvagno GL, Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Poli G, Guigi GC. Influence of temperature and time before centrifugation of specimens for routine coagulation testing. Int J lab Hematol 2009;31: 462-7.

21 - Kemkes-Matthes B, Fischer R, Peetz D. Influence of 8 and 24-h storage of whole blood at ambient temperature on prothrombin tile, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, thrombin time, antithrombin and D-dimer. Blood Coagul fibrinolysis 2011; 22: 215-20.

22 - Horsti J, Uppa H, Vilpo JA. Poor agreement among prothrombin time International Normalized Ratio methods: comparison of seven commercial regents. Clin Chem 2005;51:553-60

23 - Poller L, Ibrahim S, Keown M, Pattison A, Jespersen J. The prothrombin time / international normalized ratio (PT/INR) Line : derivation of local INR with commercial thromboplastins an coagulometers-two independent studies. J Thromb Haemost 2011; 9: 140-8

24-Goguel AF, Houbouyan LL. Standardisation de l'INR par une procédure utilisant des plasmas calibrés : l'expérience nationale française. Revue française des laboratoires, octobre 1998 ; 306 :33-9.

25- Léger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H. Les cliniques d'anticoagulants. Sang Thromboses Vaisseaux 2003 ; 15(6): 288-90.

26 - Sasseigne G, Cantreau-Dewitte S, Huas D, Dibao-Dina C. A propose de l'article sur les INR à domicile. exercer2011;96 :60

27 - Haute Autorité de Santé. Coagucheck XS System et Coagucheck XS PT Test (chez l'enfant). Avis de la commission du 18 Avril 2007. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 2007.

28-Prescrire Rédaction. Automesure de l'INR et antivitamineK. Rev Prescrire 2010 ; 30(316) :119-22.

29- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les nouveaux anticoagulants oraux (Dabigatran et Rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Saint-Denis : Afssaps ; Avril 2012.

30 -Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence concernant Pradaxa. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 29 février 2012.

31 -Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence concernant Xarelto . Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 14 mars 2012.

32 -Guidelines on oral anticoagulation: third edition. Br J of Haematology 1998 ; 101 :374-87.

33 -McGlasson DL. A comparison of INRs after local calibration of thromboplastin international sensitivity indexes. Clin Lab Sci 2002; 15: 91-5.

34 –Favarolo RJ, McVicker W, Hamdam S, Hocker N. Improving the harmonization of the International Normalized Ratio: time to think outside the box? Clin Chem Lab Med 2010; 48(8): 179-90.

ANNEXES

<u>QUESTIONNAIRE POUR LE MEDECIN GENERALISTE</u> :

1. Depuis combien d'années exercez-vous ?

☐ moins de 5 ans ☐ de 5 à 10 ans

☐ de 10 à 20 ans ☐ plus de 20 ans

2. Cette semaine, combien de résultats d'INR environ avez-vous eus à gérer ?

☐ aucun ☐ entre1 et 5 ☐ entre 5 et 10

☐ entre 10 et 15 ☐ >15

3. Procédez-vous, vous-même, au prélèvement sanguin destiné à la mesure de l'INR?

☐ oui, toujours ☐ oui, parfois ☐ non, jamais

Si vous répondez non, passez à la question 8.

Si oui:

4. Quel type de tube utilisez-vous pour prélever l'INR ?

☐ Citraté ☐ EDTA ☐ Hépariné

☐ autre : .....

5. Comment le prélèvement arrive- t'il au laboratoire d'analyse?

☐ Vous le déposez vous-même au laboratoire
☐ Le patient dépose le prélèvement au laboratoire
☐ Un coursier récupère le prélèvement à votre cabinet et le dépose au laboratoire
☐ Vous déposez le prélèvement dans une pharmacie où un coursier le récupère
☐ autre (précisez) :……..

6. Quel est le délai moyen entre le prélèvement et son arrivée au laboratoire d'analyse ?

☐ < 30min ☐ 30 à 60 min ☐ 60 à 90 min ☐1h30 à 2 h00

☐ 2h à 3h ☐3 h à 4h ☐ >4h

7. Comment est conservé le prélèvement jusqu'à son arrivée au laboratoire ?

☐ au froid ☐ à température ambiante ☐ autre

8. Si le prélèvement n’est pas réalisé au laboratoire, selon vous, quel est le délai conseillé entre la réalisation du prélèvement et son analyse?

☐ sans importance ☐ < 2 h ☐ < 4 h

☐ < 6 h ☐ < 8 h ☐ ne sait pas

9. Pour réaliser le dosage de l’INR, conseillez-vous à vos patients de le faire si possible dans le même laboratoire ?

☐ Oui, toujours ☐ oui, souvent ☐ non

10. Si oui, pourquoi ? (plusieurs réponses possibles)

☐ confiance envers ce laboratoire.

☐ pour uniformiser les résultats.

☐ le biologiste est également médecin.

☐ la présentation des résultats (diagramme…)

☐ vous êtes assuré d’avoir les résultats dans la journée.

☐ autre :……

11. Où conseillez-vous plutôt au patient de faire le prélèvement ?(une seule réponse)

☐ au laboratoire d’analyses médicales

☐ à domicile par une infirmière

☐ à votre cabinet

☐ vous ne donnez pas de conseil à ce sujet.

QUESTIONNAIRE POUR L'INFIRMIERE

1. Depuis combien d'années exercez-vous ?

☐moins de 5 ans ☐de 5 à 10 ans

☐de 10 à 20 ans ☐plus de 20 ans

2. Combien de patients sous antivitamines K (AVK) prélevez- vous environ par semaine?

☐entre1 et 5 ☐entre 5 et 10

☐entre 10 et 15 ☐>15

3. A quel moment de la journée réalisez-vous les prélèvements d'INR le plus souvent?

☐ Avant 10h ☐ entre 10h et 12h

☐ entre 12h et 14 h ☐ après 14 h

4. Chez un même patient, sont-ils toujours réalisés à la même heure?

☐ oui, toujours ☐oui, souvent ☐non

5. Comment les prélèvements sont-ils conservés avant d'arriver au laboratoire ?

☐ au froid ☐ à température ambiante

☐ autre :

6. Quel est le délai moyen entre le prélèvement et son arrivée au laboratoire d'analyse ?

☐ < 30min ☐ 30 à 60 min ☐ 60 à 90 min

☐ 1h30 à 2 h00 ☐ 2h à 3h ☐ 3h à 4h

☐ >4h

7. Quel type de tube utilisez-vous pour prélevez l'INR?

☐Citraté ☐EDTA ☐Hépariné

☐ autre :

8. Comment le prélèvement arrive- t'il au laboratoire d’analyse ?

☐ Vous le déposez vous-même au laboratoire
☐ Le patient dépose le prélèvement au laboratoire
☐ Un coursier récupère le prélèvement à votre cabinet et le dépose au laboratoire
☐ Vous déposez le prélèvement dans une pharmacie où un coursier le récupère
☐ autre (précisez) :……..

9. Si vous déposez vos tubes au laboratoire, est-ce toujours au même laboratoire ?

☐ oui ☐ non

10. Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Vous avez confiance dans ce laboratoire.

☐ Pour uniformiser les résultats.

☐ À la demande du médecin traitant.

☐ À la demande du patient.

☐ La présentation des résultats (diagramme..).

☐ La rapidité des résultats.

☐ Seul laboratoire à proximité

☐ Autre :……..

QUESTIONNAIRE POUR LE BIOLOGISTE

1. A quel moment de la journée sont faits les prélèvements d'INR le plus souvent ?
☐ avant 10h ☐ entre 10h et 12h
☐ entre 12h et 14h ☐ après 14 h

2. Chez un même patient, sont-ils toujours réalisés à la même heure ?
☐ Oui, toujours ☐ oui, souvent ☐ non

3. Comment est conservé le prélèvement d'INR jusqu'à son analyse ?
☐au froid ☐ à température ambiante

4. Quel est le délai moyen entre la réalisation du prélèvement d'INR et son analyse ?

4.1. Lorsque le prélèvement est réalisé au laboratoire ?
☐ < 1h ☐ 1h à 2h ☐ 2h à 4h
☐ 4h à 6 h ☐ 6h à 8h ☐ > 8h

4.2. Lorsque le prélèvement est réalisé en dehors du laboratoire (médecin ou infirmière libérale) ?
☐ < 1h ☐ 1h à 2h ☐ 2h à 4h
☐ 4h à 6 h ☐ 6h à 8h ☐ > 8h

5. Quel type de tube utilisez-vous ?
☐ Citraté ☐ EDTA ☐ Hépariné
☐ autre :……

6. Quel type d'appareil de mesure utilisez-vous ?
……

7. Quel type de thromboplastine utilisez-vous ?
☐ recombinante ☐ animale ☐humaine

8. Quel est son ISI ?
……

9. Recalculez-vous l'ISI à chaque changement de lot ?
☐ oui ☐ non

11. Réalisez-vous des contrôles de qualité pour l'INR :
- au sein même de votre laboratoire (contrôles internes)?
☐ oui ☐ non
Si oui, à quelle fréquence ?
……

- entre différents laboratoires (contrôles externes) ?
☐ oui ☐ non
Si oui, à quelle fréquence ?
……

12. Si oui, s'agit-il de contrôle :
- avec des échantillons normaux :
☐ oui ☐ non
- avec des échantillons pathologiques :
☐ oui ☐ non

13. Avez-vous le sentiment que le résultat de l'INR est plus fiable lorsqu'il est prélevé au laboratoire ?
☐ oui ☐ non

14. Avez-vous l'impression qu'il y a parfois des séries d'INR perturbés ?
☐ oui ☐ non

Sandrine CANTREAU-DEWITTE
9 rue Marguerite Durand
37700 La Ville aux Dames
Email : sandrine.cantreau@orange.fr

La Ville aux Dames, le 20 septembre 2010

Madame, Mademoiselle, Monsieur,
Chère consœur, Cher confrère,

Je réalise ma thèse de médecine générale sous la direction du Pr Huas, Professeur de médecine générale à la faculté de médecine de TOURS.

Le sujet porte sur la surveillance biologique du traitement par AVK : pratiques et coordination des soins entre les différents professionnels de santé concernés. Le but de ma thèse est de décrire les pratiques de soins des professionnels (médecins, biologistes, infirmières) impliqués dans la surveillance d'un traitement par anticoagulants oraux dans le sud de l'Indre et Loire.

Je me permets de vous solliciter pour répondre à ce questionnaire indispensable à la réalisation de ma thèse. Le temps moyen pour répondre est de moins de 3 minutes.

Merci d'avoir l'obligeance de me retourner le questionnaire rempli le plus vite possible à l'aide de l'enveloppe timbrée ci jointe.

En vous remerciant par avance de l'attention que vous voudrez bien porter à mon travail, veuillez agréer, cher confrère, l'expression de mes respectueuses salutations.

Sandrine Cantreau-Dewitte

Avis favorable de la Commissions des thèses
du Département de Médecine Générale
en date du 24 juin 2010

Le Directeur de Thèse

Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine de Tours

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

CANTREAU DEWITTE Sandrine **Thèse n°**

36 pages – 2 tableaux – 3 figures

Résumé :

Introduction. *L'International Normalized Ratio (INR) est le test biologique utilisé pour la surveillance du traitement par antivitamine K. La moitié des INR sont prélevés au domicile des patients. Pour assurer la qualité des prélèvements, l'Afssaps recommande d'acheminer les tubes dans un délai de 2 heures et de conserver les prélèvements à température ambiante. Plusieurs travaux de thèse remettaient en cause la fiabilité des INR au motif que ces conditions n'étaient pas respectées. Néanmoins les recommandations de l'Affsaps ne sont pas conformes aux données récentes de la littérature. Selon le Groupement d'étude de l'hémostase et de la thrombose, un délai d'acheminement de 6 heures est acceptable, et le froid ne modifie pas significativement le résultat rendu en dessous de 6 heures.*

Objectif. *Connaître les conditions de réalisation et d'acheminement des prélèvements d'INR réalisés à domicile jusqu'à l'arrivée au laboratoire ainsi que les conditions d'analyse. Comparer nos résultats avec ceux des autres thèses et aux données de la littérature.*

Méthode. *Etude épidémiologique descriptive réalisée dans le sud de l'Indre et Loire par questionnaires auprès d'infirmiers libéraux, de médecins généralistes et de biologistes.*

Résultats. *Les prélèvements étaient acheminés en plus de 2 heures dans 54 % des cas et au froid dans 11% des cas. Les laboratoires déclaraient analyser les prélèvements en moins de six heures. Une minorité de prélèvements dépassaient le délai de 6 heures. Ces résultats confirment ceux des thèses précédentes.*

Conclusion. *Dans notre étude, la majorité des INR prélevés à domicile respectaient des conditions pré analytiques acceptables. Une clarification des recommandations de bonnes pratiques est nécessaire.*

Mots clés :

- INR
- Antivitamine K
- Variables préanalytiques
- ISI

Jury :

Président : Monsieur le Professeur GRUEL Yves
Membres : Monsieur le Professeur BINET Christian
Monsieur le Professeur CHANTEPIE Alain
Monsieur le Professeur HUAS Dominique

Date de la soutenance : le 27 novembre 2012