

## LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET INTERET DE L'INR DANS LA PRISE EN CHARGE DES TRAITEMENTS SOUS ANTIVITAMINE K

L. BOUHAFS, H. OUELAA, H. MOKADEM & S. FARFAR

Département de Biochimie Université Badji-Mokhtar – Annaba – Algérie

### Abstract

*The prescription of oral anticoagulant or antivitamin K (AVK), require a biologic control: a prothrombine time "PT" situated between 25 and 35 % is usually request; but this isn't true today, because of different therapeutic ranges as consequence of the variability in responsiveness of different reactifs, moreover according to the indication of the treatments. The conversion of "PT" in "INR" (international normalized ratio) has been introduced to standardise the "PT" used for anticoagulant control.*

### Résumé

La prescription d'un anticoagulant oral ou antivitamine K (AvK), nécessite une surveillance biologique : un taux de prothrombine "TP" compris entre 25 et 35% est habituellement demandé. Ceci n'est plus vrai aujourd'hui du fait des zones thérapeutiques d'hypocoagulabilité différentes selon le réactif utilisé pour la détermination du temps de Quick d'une part, selon l'indication du traitement d'autre part. La détermination de l'INR "International Normalized Ratio" permet une standardisation de l'expression des résultats et améliore le résultat exprimé en taux de prothrombine.

### INTRODUCTION

Les antivitamines K (AvK) sont les anticoagulants oraux administrés dans les traitements des états d'hypercoagulabilité [1][4][5][7]. La surveillance biologique de ces traitements repose sur le temps de Quick "TQ", un test déclenché par un facteur tissulaire : la thromboplastine ; ce TQ exprimé en seconde est comparé au temps témoin, puis converti en taux de prothrombine "TP" exprimé en pourcentage [3][11].

Mais la diversité des réactifs utilisés dans les différents laboratoires, ont une sensibilité variable, pour un même plasma obtenu chez un même sujet stable sous AvK [8] l'allongement du "TQ" par rapport au témoin diffère d'une thromboplastine à une autre [6]. Une seule et unique zone thérapeutique était proposée (25 – 35%) quelque soit la pathologie [2] d'où une attitude identique pour tous ces patients, alors qu'en réalité, il est possible que certains reçoivent un traitement par AvK plus fortement dosé que d'autres patients.

Devant une telle situation, une standardisation internationale de l'expression du TP s'est imposée : c'est à dire l'INR : "International Normalized Ratio" [8].

$$INR = (TM / TT)^{ISI}$$

Avec : TM : temps malade ; TT : temps témoin ; ISI : Index de sensibilité.

Notre étude consiste à exprimer les résultats en INR et à démontrer l'intérêt de cet INR dans la prise en charge des malades traités par les AvK

### I. MATERIEL ET METHODES

#### I-1) Choix des sujets d'étude

27 patients cardiopathes ont été concernés par cette étude, soit 5 hommes et 22 femmes, âgés entre 20 et 80 ans. Chacun de ces 27 patients avait bénéficié de 2 à 5 déterminations. Ainsi, l'ensemble des déterminations est de 88.

## I-2) Protocole biologique

- 1- Le sang est prélevé par ponction veineuse, en écoulement libre sur tubes plastiques et citrates, les prélèvements doivent être testés dans les quatre heures qui suivent en raison des facteurs labiles (V et VIII).
- 2- Centrifugation à faible vitesse (3500 tours/min), afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquette, les surnageant peuvent être conservés à la température de laboratoire s'ils doivent être testés le jour même.
- 3- Vu l'importance du plasma témoin dans l'expression des résultats, un plasma témoin normal (TP=100%) et surtout frais assure la fiabilité des résultats trouvés.
- 4- Evaluation du temps de Quick "TQ" exprimé en seconde à l'aide de deux réactifs : la thromboplastine calcique (Biomerieux) et la Neoplastine calcique (Stago), comme source de la thromboplastine. Le TQ du plasma témoin est compris entre 11 et 14 secondes.
- 5- Conversion des résultats en taux de prothrombine « TP » exprimés en pourcentage à partir d'un tableau joint aux réactifs dans le coffret.
- 6- Conversion des résultats en INR, sachant que l'ISI = 1,95 pour le réactif Biomerieux et un ISI = 2,05 pour le réactif Stago.
- 7- Comparaison des INR des deux réactifs.
- 8- Confrontation des nouvelles zones thérapeutiques exprimées en INR aux anciennes exprimées en TP.

## II. RESULTATS ET DISCUSSION

### II.1. Variation du taux de prothrombine en fonction du TQ :

Le TP (%) est inversement proportionnel au TQ (sec) pour les deux réactifs utilisés (Fig. 1 et 2), plus le TQ est proche de la valeur du témoin et plus l'individu tend à être normal [10].

Le cas du malade n° 08 (voir Fig. 1) qui a un TQ = 13,37 sec et qui correspond à un TP = 81% ce qui va lui causer un problème d'hypercoagulabilité. Le clinicien doit alors lui augmenter la dose d'anticoagulant [12] pour qu'il puisse parvenir à la zone thérapeutique voulue : (25 - 35%) pour le réactif "Biomerieux" et (20 - 35%) pour le réactif "Stago".

### II.2. Variation de TQ et TP chez un même malade :

A travers le graphe, le malade est mal équilibré pour les premiers prélèvements, le TP étant de 55%, atteignant même 58%, mais s'est stabilisé pour les deux dernières déterminations après avoir

changer la posologie, on remarque la formation du plateau qui se situe entre 36 et 39% (Fig. 3).

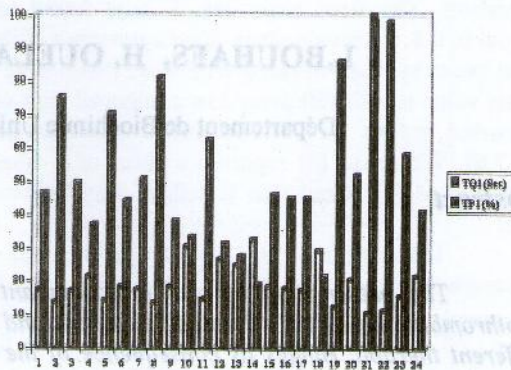


Figure 1 : Expression des résultats TQ (sec) et TP (%) avec le réactif "Biomerieux".

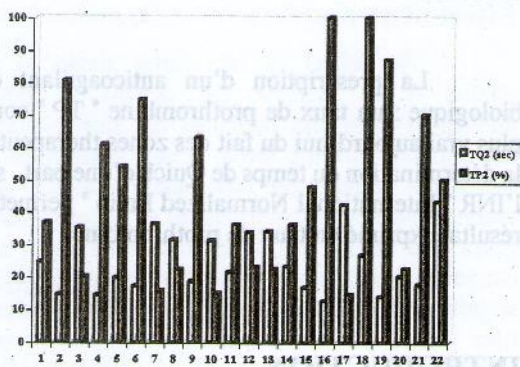


Figure 2 : Expression des résultats TQ (sec) et TP (%) avec le réactif "Stago".

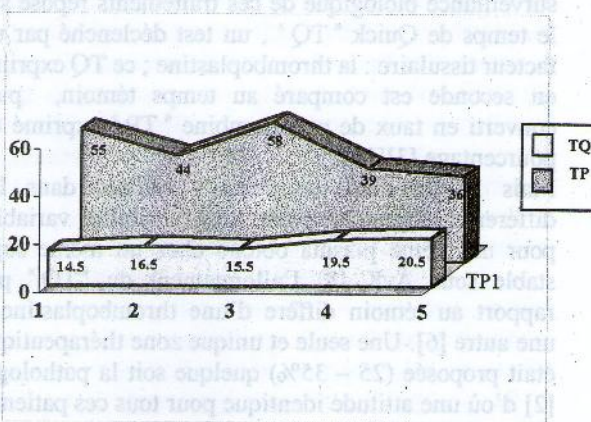


Figure 3 : Variation de TQ et TP chez un même malade.

### II.3. Comparaison des résultats en % et en INR pour les deux réactifs et avantage de l'expression en INR :

Malgré que les deux valeurs des deux taux de prothrombine soient différentes, ainsi que les zones thérapeutiques, la droite de régression (Fig. 4) montre qu'il existe une corrélation significative entre les taux de prothrombine des deux réactifs ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ).

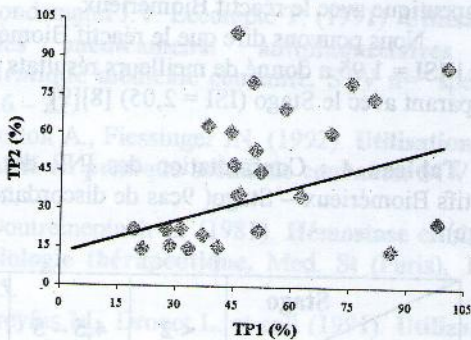


Figure 4 : Corrélation entre les taux de prothrombine Biomérieux et Stago.

La conversion des résultats en INR (Fig. 5), montre qu'il existe une corrélation hautement significative [9] ( $r = 0,90$ ,  $p < 0,001$ ). Donc, l'expression des résultats en INR diminue les discordances apparentes des résultats exprimés en pourcentage de la normale.

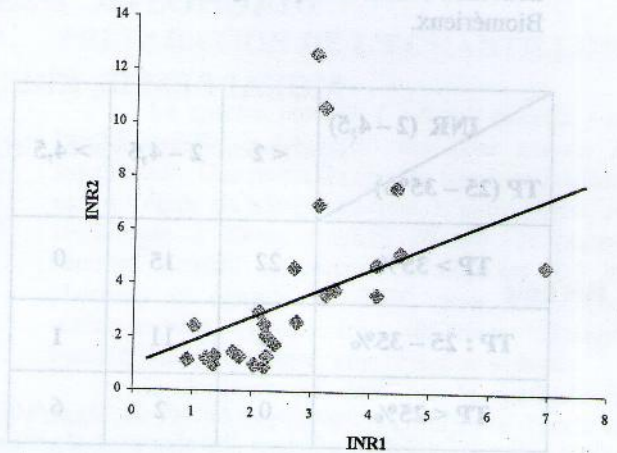


Figure 5 : Corrélation entre les INR Biomérieux et Stago.

### II.4. Définitions des zones thérapeutiques :

Les nouvelles zones thérapeutiques exprimées en INR sont comprises entre 2 et 4,5 ; différentes selon l'indication du traitement par les AvK, et sont établies par un groupe d'experts internationaux (Tab. 1).

Tableau 1 : Détermination des zones thérapeutiques.

	Anciennes zones thérapeutiques en %	Nouvelles zones thérapeutiques définies à partir de l'INR (2 – 4,5)
<b>Biomérieux</b>	25 – 35%	25 – 48%
<b>Stago</b>	20 – 35%	15 – 35%

### II.5. Comparaison des anciennes et nouvelles zones thérapeutiques :

#### II-5-1) Avec le réactif Biomérieux ( voir tab 2)

- Pour un TP > 35%, il y a 15 déterminations discordantes (qui devaient avoir normalement un INR < 2).

- Pour un TP : 25 – 35%, il y a une détermination discordante (qui devait avoir un INR compris entre 2 – 4,5).
- Pour un TP < 25%, il y a 2 déterminations discordantes (qui devaient avoir un INR > 4,5) (Tab. 2).

**Tableau 2 :** Comparaison des anciennes et nouvelles zones thérapeutiques avec le réactif Biomérieux.

INR (2-4,5) \ TP (25-35%)	< 2	2-4,5	> 4,5
TP > 35%	22	15	0
TP : 25-35%	0	11	1
TP < 25%	0	2	6

(le nombre de discordances = 15 + 1 + 2 = 18 / 57 = 31,57% des déterminations).

**II-5-2) Avec le réactif Stago ( voir tab 3)**

- Pour un TP > 35% : 4 déterminations discordantes qui possèdent un INR compris entre 2-4,5 au lieu d'un INR < 2.
- Pour un TP : 20 - 35% : 3 déterminations discordantes, ayant un INR > 4,5 au lieu d'INR compris entre 2-4,5.
- Pour un TP < 20% : 3 déterminations discordantes ayant un INR compris entre 2-4,5 au lieu d'un INR > 4,5 (Tab. 3).

**Tableau 3 :** Comparaison des anciennes et nouvelles zones thérapeutiques avec le réactif Stago

INR (2-4,5) \ TP (20-35%)	< 2	2-4,5	> 4,5
TP > 35%	11	4	0
TP : 25-35%	0	3	3
TP < 20%	0	3	7

(le nombre de discordances = 4 + 3 + 3 = 10 / 31 = 32,25% des déterminations).

Le nombre total de discordance des deux réactifs : 10 + 18 = 28 / 88 soit 31,81%.

D'après ces résultats, on constate que les anciennes zones thérapeutiques exprimées en % et les

nouvelles zones thérapeutiques en INR ne sont pas superposables pour un même réactif.

Ces discordances disparaissent lorsque les nouvelles zones thérapeutiques en % définies à partir de l'INR obtenu avec les deux réactifs, sont utilisées [8][9].

**II.6. Confrontation des INR :**

Il y a 9 cas de discordance sur 31 déterminations dont 7 cas correspondent à un INR > 4,5 et 2 cas qui ont un INR < 2 pour le réactif Stago et sont donc au delà de la zone thérapeutique (Tab. 4). Par contre, ces 9 cas ont un INR appartenant à la zone thérapeutique avec le réactif Biomérieux.

Nous pouvons dire que le réactif Biomérieux dont l'ISI = 1,95 a donné de meilleurs résultats en le comparant avec le Stago (ISI = 2,05) [8][9].

**Tableau 4 :** Confrontation des INR des deux réactifs Biomérieux - Stago (9cas de discordance, en rouge).

Stago \ Biomérieux	< 2	4,5-5	> 5
2-2,5	01	00	00
2,5-3,5	01	00	00
< 4	00	01	05
4-4,5	00	01	00

**CONCLUSION**

Ce nouveau mode d'expression ou INR réservé à la surveillance du traitement par les anticoagulants oraux permet non seulement d'annuler les variations liées aux différents réactifs utilisés, mais permet un langage commun et une uniformisation à l'échelon international, malgré ses imperfections liées au difficile choix du témoin et à la nécessité d'une détermination précise de l'ISI.

Il est à noter que les thromboplastines dont l'ISI se situe aux environ de 1 donnent des résultats apparemment moins variables, compte tenu de la mise en exponentiel de l'ISI dans le calcul de l'INR.

Une nouvelle zone thérapeutique de l'INR est établie par les experts internationaux et qui varie entre 2 et 4,5 selon l'indication du traitement.

Mais selon l'expression du spécialiste britannique Léon Poller [5][12] à qui cette standardisation doit beaucoup, le système de l'INR ne balaiera pas d'un coup de baguette magique, les imperfections du taux de prothrombine, il ne fait qu'améliorer les résultats.

