

# Evaluation de l'automesure de l'INR chez les patients adultes traités par les antivitamines K

## Evaluation of INR self-testing in adult patients treated with vitamin K antagonists

H. Samoud, H. Ben Ahmed, H. Boussaid, K. Samoud, E. Allouche, S. Sidhom, N. Hammami, L. Bazdeh, W. Ouechtati, H. Baccar.

Service de cardiologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis.  
Faculté de médecine de Tunis - Université de Tunis El Manar

### Résumé

**Introduction :** L'utilisation au long cours d'un traitement anticoagulant est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital. Par convention, leur usage impose une surveillance biologique régulière du niveau de la coagulation. L'auto-mesure de l'INR permet de limiter ces complications et offre une meilleure qualité de vie aux patients. Le but de cette étude était de vérifier la validité de l'INR capillaire réalisé par un professionnel de santé et mesuré grâce à un dispositif portable, par comparaison avec une mesure classique par ponction veineuse.

**Matériel et Méthode :** Nous avons mené une étude prospective monocentrique au sein du service de Cardiologie du CHU Charles Nicolle réalisée chez 60 patients sous AVK (Acénocoumarol : Sintrom®). L'étude s'est déroulée durant la période s'étendant du 1er Janvier 2016 jusqu'au 31 Avril 2016. Parallèlement, nous avons effectué, pour comparaison des résultats, 60 prélèvements de sang capillaire pour mesure de l'INR avec l'appareil d'automesure CoaguChek XS (Société Roche Diagnostics, France). Une technique rigoureuse a été utilisée. Nous avons utilisé le test de Student pour la comparaison des deux moyennes des deux échantillons appariés (INR capillaire et INR laboratoire), le coefficient de corrélation de Pearson ( $r$ ) a été calculé afin d'évaluer l'intensité du lien qui peut exister entre les deux méthodes et le test de Bland et Altman a été utilisé pour comparer les différences entre les deux méthodes.

**Résultats :** Les patients étaient en majorité des femmes (57%). L'âge moyen était de  $60 \pm 11$  ans avec des extrêmes de 30 à 77 ans. 57% étaient hypertendus, 23% diabétiques, 13% coronariens, et 17% avaient un antécédent d'AVC. L'anticoagulation était indiquée essentiellement pour une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire (54%), mais aussi une FA valvulaire (42%), un thrombus du ventricule gauche (2%), et la maladie veineuse thromboembolique (2%). La comparaison des moyennes des INR obtenus par la méthode classique aux INR obtenus par la méthode capillaire n'a pas montré de différence significative entre les 2 moyens de mesure ( $2,58 \pm 1$  vs  $2,73 \pm 1,1$ ; ns). Enfin, il existe une très forte corrélation entre les 2 types de mesure ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$ ). L'analyse du diagramme Bland et Altman a montré une concordance excellente. En effet, il ressort que le biais est quasi nul (-0,146), et que les limites de concordance à 95 % sont très proches (de 0,97 à -1,26).

**Conclusion :** Les résultats de notre étude ont montré que la mesure de l'INR capillaire est une méthode valide. Les avantages de cette technique sont, son caractère non invasif, la facilité et la rapidité de sa réalisation ce qui permet de détecter précocement les anticoagulations excessives ou insuffisantes.

### Mots-clés

Anticoagulation orale, antivitamines K, automesure, INR.

### Summary

The long-term use of anticoagulant therapy is associated with a high bleeding risk or, conversely, to thrombotic life-threatening complications, imposing regular laboratory monitoring of the level of coagulation. INR self-testing can limit these complications and provides better quality of life for patients. The purpose of this study was to verify the validity of capillary INR measured by a healthcare professional with a portable device, in comparison with a conventional measurement of venous INR.

**Methods:** We conducted a single-center prospective study in the Cardiology department of Charles Nicolle University Hospital performed in 60 patients treated by VKA (Acenocoumarol: Sintrom®). The study was conducted during the period ranging from 1 January 2016 to 31 April 2016. We have compared the results of 60 measurement of capillary INR performed with the self-measurement device CoaguChek XS (Roche Diagnostics, France) with the venous INR results made the same day. We used the Student's t test for comparison of two averages of two paired samples (capillary INR and venous INR), the Pearson correlation coefficient ( $r$ ) was calculated to assess the intensity of the possible link between both methods and the Bland-Altman plot was used to compare differences between the two methods.

**Results :** Patients were predominantly female (57%). The average age was  $60 \pm 11$  years, ranging from 30 to 77 years. 57% had hypertension, 23% diabetes, 13% had a history of coronary heart disease and 17% had a history of stroke. Anticoagulation was primarily indicated for non-valvular atrial fibrillation (AF) (54%), valvular AF (42%), left ventricular thrombus (2%), venous thromboembolism (2%). Comparing averages of the INR obtained by the conventional method to the INR obtained by the capillary method showed no significant difference between the two methods ( $2,58 \pm 1$  vs  $2,73 \pm 1,1$ ,  $p = ns$ ). There was a strong correlation between the two types of measurement ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ). Analysis of the Bland and Altman graph showed excellent agreement. Indeed, we noticed that the bias is almost zero (-0.146), and the 95% limits of agreement were very close (from 0.97 to -1.26).

**Conclusion :** The results of our study have shown that the measurement of capillary INR is a valid method. The advantages of this technique are its non invasive nature, the ease and rapidity of its realization allowing early detection of excessive or insufficient anticoagulations.

### Keywords

Oral anticoagulation, vitamin K antagonists, self-testing, INR.

### Correspondance

Correspondance : Hassène Samoud; Service de cardiologie, Hôpital Charles Nicolle. Boulevard du 9 avril 1938, Bab Saâdoun, 1007 Tunis.  
HASMEDSAM@gmail.com

## INTRODUCTION

L'utilisation au long cours d'un traitement anticoagulant est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital imposant une surveillance biologique régulière du niveau de la coagulation. L'auto-mesure de l'INR permet de limiter ces complications et offre une meilleure qualité de vie aux patients.

Le but de cette étude était de vérifier la validité de l'INR capillaire réalisé par un professionnel de santé et mesuré grâce à un dispositif portable, par comparaison avec une mesure classique par ponction veineuse.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude longitudinale monocentrique au sein du service de Cardiologie du CHU Charles Nicolle réalisée chez 60 patients sous AVK (Acénocoumarol : Sintrom®). L'étude s'est déroulée durant la période s'étendant du 1er Janvier 2016 jusqu'au 31 Avril 2016. Parallèlement, nous avons effectué, pour comparaison des résultats, 60 prélèvements de sang capillaire pour mesure de l'INR avec l'appareil d'automesure CoaguChek XS (Société Roche Diagnostics, France) [Annexe]. Une technique rigoureuse a été utilisée : poser l'appareil sur une table, puis piquer le côté d'un doigt, ensuite en 15 secondes maximum déposer la goutte de sang sur la bandelette. Le résultat s'affiche sur l'écran dans la minute.

## ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons utilisé le test de Student pour la comparaison des deux moyennes des deux échantillons appariés (INR capillaire et INR laboratoire), le coefficient de corrélation de Pearson (r) a été calculé afin d'évaluer l'intensité du lien qui peut exister entre les deux méthodes et le test de Bland et Altman a été utilisé pour comparer les différences entre les deux méthodes.

La méthode de Bland-Altman consiste à réaliser un graphe comprenant en abscisse la moyenne de 2 valeurs obtenues soit  $(INR1+INR2)/2$  et en ordonnée la différence entre ces 2 valeurs  $(INR1-INR2)$ .

Le biais est défini par la moyenne des différences arithmétiques entre les 2 valeurs de chaque mesure  $(INR1-INR2)$ . Il évalue la justesse de l'analyse.

Les limites de concordance à 95% (ou limites d'agrément) sont fixés arbitrairement et sont représentés par le biais  $\pm 1,96 \times$  (écart-type). Elles englobent l'intervalle dans lequel sont comprises 95% des différences sous l'hypothèse que leur distribution suive une loi normale.

La dispersion est représentée par l'écart entre les deux

droites de limites de concordance. Si celles-ci sont proches, la précision est bonne.

Le coefficient  $\kappa$  (kappa) de Cohen a été utilisé afin de mesurer l'accord entre les 2 moyens de mesure ( $<0.4$ , faible accord;  $0.4-0.6$ , accord modéré;  $>0.6$ , accord fort).

## RÉSULTATS

Les patients étaient en majorité des femmes (57%). L'âge moyen était de  $60 \pm 11$  ans avec des extrêmes de 30 à 77 ans. 57% étaient hypertendus, 23% diabétiques, 13% coronariens, et 17% avaient un antécédent d'AVC. L'anticoagulation était indiquée essentiellement pour une FA non valvulaire (54%), une FA valvulaire (42%), un thrombus du ventricule gauche (2%), et la maladie veineuse thromboembolique (2%) [Tableau 1].

**Tableau 1 :** caractéristiques de la population

Caractéristiques	
Age (ans)	60±11
Sexe masculin (n, %)	26(43%)
Diabète (%)	14(23%)
HTA	34 (57%)
Antécédents d'AVC ischémique	10(17%)
Antécédents de coronaropathie	8(13%)
Indication des AVK	
Fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire	33(54%)
FA valvulaire	25(42%)
maladie veineuse thromboembolique	1(2%)
thrombus du ventricule gauche	1(2%)

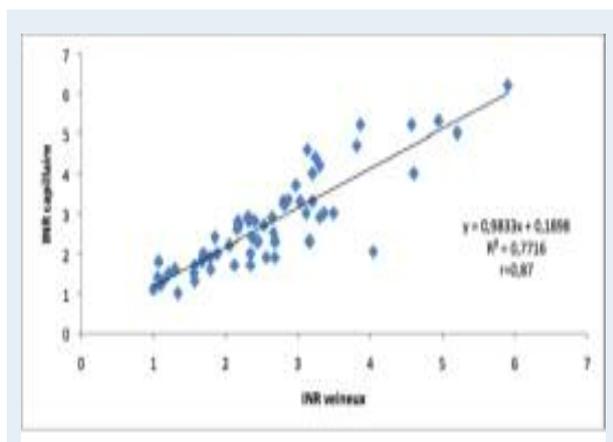
La comparaison des moyennes des INR obtenus par la méthode classique aux INR obtenus par la méthode capillaire n'a pas montré de différence significative entre les 2 moyens de mesure ( $2,58 \pm 1$  vs  $2,73 \pm 1,1$ ;  $p=0,06$ ). Il existe une très forte corrélation entre les 2 types de mesure ( $r=0,87$ ;  $p<0,001$ ).

Le tableau 2 illustre la moyenne de différences (biais) et les déviations standards selon les différents intervalles INR (inférieur à 2, entre 2 et 3, entre 3.01 and 3.5, et supérieure à 3.5).

La mesure par le dispositif CoaguChek XS a surestimé les valeurs de l'INR par 0.14 unités dans tous les intervalles de l'INR (IC à 95% =  $-0.29 - 0.0015$ ).

Les valeurs de l'INR veineux varient entre 1 et 5.9. Selon l'étude, 60%(36/60) étaient dans la cible thérapeutique, 28.3%(17/60) étaient en dessous de la cible thérapeutique, et 11.7%(7/60) avaient un INR > 3.5 unités. L'analyse des valeurs de l'INR capillaire, a montré que 43.3%(26/60) étaient dans la cible thérapeutique, 36.7%(22/60) étaient en dessous de la

cible thérapeutique, et 20%(12/60) avaient un INR> 3.5 unités. Le coefficient Kappa a montré un accord fort avec une valeur égale à 0.619 [Tableau 3].



**Figure 1 :** Corrélation entre les INR capillaires et veineux dans notre étude

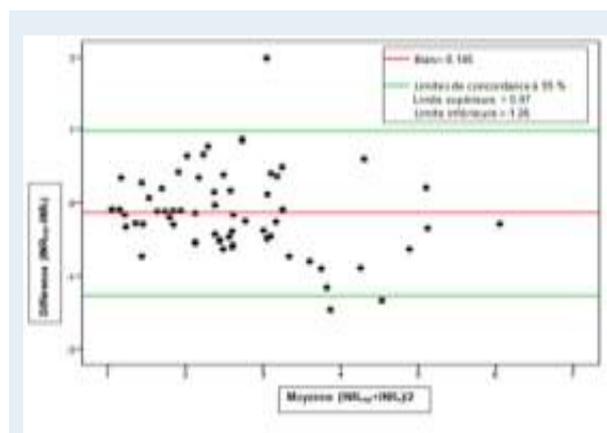
**Tableau 2 :** Moyenne de différence et marge d'erreur entre la mesure de l'INR capillaire par le dispositif et la mesure de l'INR veineux au laboratoire

Intervalle INR	n	Différences	Déviations Standards
< 2	17	0,15	0,27
2.01 – 3.0	23	0,12	0,46
3.01 – 3.5	10	0,1	0,67
>3.51	7	0,08	0,97
Moyenne de toutes les valeurs	60	0,14	0,57

**Tableau 3 :** Pourcentage d'agrément et le coefficient Kappa en comparant les valeurs de l'INR par CoaguChek XS et mesure de contrôle au laboratoire

	INR< 2	INR 2 – 3.5	INR>3.5
<b>INR veineux</b>			
<b>INR capillaire</b>			
<b>INR&lt; 2</b>	16	1	0
<b>INR 2 – 3.5</b>	6	24	6
<b>INR&gt;3.5</b>	0	1	7(11.7)
<b>Total (%)</b>	22(36.7)	26(43.3)	12(20)

L'analyse du diagramme Bland et Altman a montré une concordance excellente. En effet, on voit que le biais est quasi nul (-0,146) attestant de la bonne justesse (accuracy) de la mesure de l'INR capillaire, et que les limites de concordance à 95 % sont très proches (de 0,97 à -1,26) témoin d'une bonne précision de cette méthode de mesure.



**Figure 2 :** Concordance entre les mesures de l'INR selon les 2 méthodes utilisées (INRcap : INR capillaire ; INRv : INR veineux) selon la méthode de Bland-Altman pour mesures répétées : Biais parfait et bonne précision de la mesure de l'INR capillaire

## DISCUSSION

La mesure de l'INR est la méthode recommandée pour la surveillance des patients sous AVK (1). En effet, les fluctuations de l'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique augmentent les risques hémorragiques et thromboemboliques (2). Par ailleurs, de nombreux facteurs influencent l'INR. En effet, il y a d'une part l'observance du patient, le régime alimentaire (3), et les nombreuses interactions médicamenteuses (4). D'autre part, les contrôles trop espacés de l'INR, est reconnue comme un facteur déterminant. En effet, Heneghan et al. ont démontré que des contrôles fréquents (hebdomadaires ou bimensuels) permettent d'avoir un INR plus souvent dans l'intervalle thérapeutique que les contrôles mensuels, voire trimestriels habituellement prescrits (5). L'avènement des dispositifs de mesure de l'INR à domicile, était d'un grand apport pour les patients (1,6). Gardiner et al ont rapporté que 87% des patients ont trouvé l'automesure une méthode simple et facile à réaliser, 87% étaient confiants du résultat qu'ils ont obtenu et 77% préféraient l'automesure à la mesure standard de l'INR veineux (7).

Une autre étude menée par Bereznicki et al. a rapporté que les patients ont donné un score médian de 7,5 / 10 quant à la facilité d'utilisation de CoaguChek XS, et un score médian de 9/10 lorsqu'on leur a demandé comment s'ils étaient confiants avec la précision du CoaguChek XS par rapport à la méthode de mesure standard au laboratoire.

Les médecins ont répondu avec un score médian de 8,2 / 10 lorsqu'on leur a demandé s'ils étaient confiants avec la précision du CoaguChek XS (8).

En effet, ce mode de surveillance présente plusieurs avantages. D'une part, il offre une autonomie du patient (déplacement professionnel, éloignement du domicile, vacances..) et permet un gain de temps. D'autre part, il représente un moyen de mesure rapide de l'INR en cas de signe de surdosage (pas de problème les dimanches et jours fériés). Et enfin, il permet de préserver le capital veineux du patient. Le choix du dispositif de mesure avec une fiabilité prouvée est primordial afin que la mesure soit aussi précise que possible.

Dans notre étude la corrélation entre les valeurs de l'INR obtenus avec le système CoaguChek XS et les mesure de laboratoire était presque parfaite avec un coefficient de corrélation égal à 0,87, similaire aux résultats d'autres études portant sur le système CoaguChek XS (9, 10, 11,12).

Toutefois, selon Bland et Altman (13), les coefficients de corrélation ne sont pas la meilleure méthode pour évaluer les mesures entre deux procédés, en réalité, ce test ne fait que mesurer l'existence d'une relation linéaire entre les 2 mesures, et non la concordance des 2 techniques pour chaque cas mesuré. Dans notre étude, l'analyse du diagramme Bland et Altman a montré une concordance excellente. En effet, on voit que le biais est quasi nul (-0,146) attestant de la bonne justesse (accuracy) de la mesure de l'INR capillaire, et que les limites de concordance à 95 % sont très proches (de 0,97 à -1,26) témoin d'une bonne précision de cette méthode de mesure. Ces résultats sont concordants avec les résultats d'autres études qui sont résumés dans le tableau 4.

**Tableau 3 :** Pourcentage d'agrément et le coefficient Kappa en comparant les valeurs de l'INR par CoaguChek XS et mesure de contrôle au laboratoire

	INR < 2	INR 2 – 3.5	INR > 3.5
<b>INR veineux</b>			
<b>INR capillaire</b>			
<b>INR &lt; 2</b>	16	1	0
<b>INR 2 – 3.5</b>	6	24	6
<b>INR &gt; 3.5</b>	0	1	7(11.7)
<b>Total (%)</b>	22(36.7)	26(43.3)	12(20)

L'analyse du coefficient Kappa dans notre étude a montré un accord fort entre les 2 méthodes de mesure avec une valeur égale à 0.619. Mina Hur et al. ont retrouvé un résultat similaire avec un kappa égal à 0.679, et une très bonne corrélation (coefficient de corrélation r égal à 0.964) [20].

Plusieurs études ont évalué le pourcentage d'INR dans l'intervalle thérapeutique en fonction de la méthode de contrôle de l'INR. Une méta-analyse menée par Van Walraven et al. (21) incluant plus de 50 000 patients a montré que ce pourcentage était de 72% en cas

d'autogestion.

D'autres études ont comparé la survenue de complications thrombotiques ou hémorragiques suivant la méthode de contrôle de l'INR utilisée. Une méta-analyse menée par Heneghan et al. (22) comprenant 3049 patients suivis pendant deux à vingt-quatre mois a montré une diminution des événements thromboemboliques (OR : 0,45 ; IC 95% : 0,30-0,68), de la mortalité globale (OR : 0,61 ; IC 95% : 0,38-0,98) et des hémorragies majeures (OR : 0,65 ; IC 95% : 0,42-0,99) dans le groupe de patients contrôlant eux-mêmes leur INR par ponction capillaire (autogestion ou autocontrôle) par rapport à un contrôle classique par INR veineux.

#### LIMITES DE L'ETUDE

Les limites de notre étude sont essentiellement le nombre limité des patients.

#### CONCLUSION

Les résultats de notre étude ont montré que la mesure de l'INR capillaire est une méthode valide. Les avantages de cette technique sont, son caractère non invasif, la facilité et la rapidité de sa réalisation ce qui permet de détecter précocement les anticoagulations excessives ou insuffisantes.

Les auteurs déclarent de ne pas avoir de conflits d'intérêts.

#### Annexe : Appareil d'automesure de l'INR CoaguChekXS



## REFERENCES

1. Murray ET, Fitzmaurice DA, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now?. *Br J Haematol.* 2004; 127: 373-8.
2. Oake N, Jennings A, Forster AJ, et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy : A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
3. Suttie JW. Vitamin K and human nutrition. *J Am Diet Assoc* 1992;92(5):585-90.
4. Tàssies D, Freire C, Pijoan J, Maragall S, Monteagudo J, Ordinas A, Reverter JC. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica.* 2002 Nov;87(11):1185-91.
5. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation : A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:40411.
6. Murray ET, Greaves M. INRs and point of care testing. *BMJ.* 2003; 327: 5-6.
7. Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br J Haematol.* 2005 Jan;128(2):242-7.
8. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007;60:311-314.
9. Leiria TL, Pellanda LC, Magalhães E, Lima GG. Comparative study of a portable system for prothrombin monitoring using capillary blood against venous blood measurements in patients using oral anticoagulants: correlation and concordance. *Arq Bras Cardiol.* 2007 Jul;89(1):1-5.
10. McBane RD , Felty CL, Hartgers ML, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Importance of device evaluation for point-of-care prothrombin time international normalized ratio testing programs. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (2): 181-6.
11. Havrda DE, Hawk TL, Marvin CM. Accuracy and precision of the CoaguChek S® versus laboratory INRs in a clinic. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (5): 76975.
12. Vacas M, Lafuente PJ, Unanue I, Iriarte JA. Comparative study of two portable systems for oral anticoagulant monitoring. *Hematol J.* 2004; 5 (1): 35-8.
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; i: 307-10.
14. Deom A, Reber G, Tsakiris DA, Hannes FM, Plesch W. Evaluation of the CoaguChek XS Plus system in a Swiss community setting. *Thromb Haemost.* 2009 May;101(5):988-90.
15. Donaldson M, Sullivan J, Norbeck A. Comparison of International Normalized Ratios provided by two point-of-care devices and laboratory-based venipuncture in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Oct 1;67(19):1616-22.
16. Celenza A, Skinner K. Comparison of emergency department point-of-care international normalised ratio (INR) testing with laboratory-based testing. *Emerg Med J.* 2011 Feb;28(2):136-40.
17. Lawrie AS, Hills J, Longair I, Green L, Gardiner C, Machin SJ, Cohen H. The clinical significance of differences between point-of-care and laboratory INR methods in over-anticoagulated patients. *Thromb Res.* 2012 Jul;130(1):110-4.
18. Urwyler N, Staub LP, Beran D, Deplazes M, Lord SJ, Alberio L, Theiler L, Greif R. Is perioperative point-of-care prothrombin time testing accurate compared to the standard laboratory test ? *Thromb Haemost.* 2009 Oct;102(4):779-86.
19. Nagler M, Raddatz-Müller P, Schmid P, Bachmann LM, Willemin WA. Accuracy of the point-of-care coagulometer CoaguChek XS in the hands of patients. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):197-9.
20. Hur M, Kim H, Park CM, La Gioia A, Choi SG, Choi JH, Moon HW, Yun YM. Comparison of international normalized ratio measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R coagulation analyzers. *Biomed Res Int.* 2013;2013:213109.
21. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control : A systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155-66.
22. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation : A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:40411.