

Observance des traitements anticoagulants

RÉSUMÉ : L'INR (*Rapport International Normalisé*) permet d'évaluer l'anticoagulation induite par la prise d'un antivitamine K (AVK). Un INR dans la cible est un outil rassurant de surveillance de l'efficacité et de la compliance au traitement par AVK. Un INR hors cible peut être dû à une mauvaise compliance mais aussi à une mauvaise gestion médicale des AVK.

Pour les anticoagulants oraux directs (AODs), leur simplicité d'utilisation laisse envisager une amélioration de l'observance. Néanmoins, aucun test biologique fiable n'est aujourd'hui disponible pour quantifier celle-ci de façon formelle.

Quel que soit le traitement anticoagulant envisagé, l'implication du médecin dans la sensibilisation du patient est capitale pour favoriser son observance.



→ E. FERRARI
Service de Cardiologie,
Hôpital Pasteur, CHU, NICE.

INR et observance

1. Évaluation de l'anticoagulation

L'INR est une mesure standardisée du taux de prothrombine (TP) créé pour s'affranchir des grandes variations rencontrées avec ce dernier [1, 2]. S'il est plus fiable que le TP pour mesurer un degré d'anticoagulation, ce n'est pas un test parfait.

• INR versus TP

Le TP est, en effet, trop dépendant des réactifs utilisés, ce qui peut engendrer, pour deux tubes de sang prélevés au même moment et dans les mêmes conditions préanalytiques, deux résultats très différents. L'INR permet "d'écarter" ces différences puisqu'il tient compte de l'indice du réactif utilisé : l'ISI (indice de sensibilité international). Mais, pour l'obtention d'un INR fiable, il faut théoriquement que le réactif utilisé ait un indice le plus proche possible de 1.

Cet indice devrait normalement apparaître sur le compte rendu, ce qui n'est pas toujours le cas, les réactifs les plus proches de 1 sont aussi les plus coûteux, et une différence, parfois substantielle entre des INR, est donc toujours possible.

• Les conditions préanalytiques

Les conditions préanalytiques influencent la qualité du résultat de l'INR, et il est conseillé que l'INR soit évalué dans les 6 à 8 heures après un prélèvement [3, 4]. Une durée prolongée entre le prélèvement et l'analyse biologique peut survenir par exemple si l'infirmière qui vient au domicile du patient a une longue tournée avant de ramener ses tubes au laboratoire.

• Le syndrome des antiphospholipides

Il y a une circonstance clinique très spécifique où l'INR reflète imparfaite-

REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

TP, TQ, INR : quelles différences ?

F. DIÉVART,
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le TP et le TQ

Le taux de prothrombine ou TP explore la voie extrinsèque de la coagulation impliquant les facteurs de la coagulation suivants aussi appelés complexe prothrombinique: facteur I ou fibrinogène, facteur II, facteur V, facteur VII et facteur X.

Le TP est obtenu par la transformation en pourcentage d'un temps de coagulation, dénommé temps de Quick ou TQ, d'un groupe de patients normaux et ne recevant pas d'AVK, utilisés comme groupe témoin.

Le TQ est réalisé en mettant en présence un plasma citraté – c'est-à-dire anticoagulé par chélation des ions calcium – avec un réactif, la thromboplastine calcique. La thromboplastine est constituée d'une association de facteurs tissulaires et de phospholipides. Elle joue le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation. Le plasma coagule et le temps mis pour obtenir cette coagulation s'appelle le temps de Quick.

Pour transformer le TQ en TP, il est utilisé une droite de conversion dénommée droite de Thivolle, construite par chaque laboratoire avec ses réactifs.

Arrivée de l'INR

La valeur du TP est dépendante de la thromboplastine utilisée. Comme il y a plusieurs thromboplastines disponibles, utilisées diversement par les laboratoires d'analyse médicale, les valeurs de TP pour un même prélèvement sanguin peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. La principale limite du TP est qu'il varie en fonction du réactif utilisé.

De ce fait, en 1983 [1, 2], il a été proposé d'utiliser l'INR (*International Normalized Ratio*) qui, en faisant un rapport entre deux examens effectués avec le même réactif (celui du patient sous AVK et celui d'un témoin sans AVK), élimine la variation de résultat liée au réactif. L'INR étant un rapport, il n'est pas exprimé avec une unité de valeur puisque son objectif est de s'affranchir des limites liées au réactif, en construisant un rapport. Il n'est exprimé qu'avec une seule décimale. Étant un rapport, il présente l'avantage que des mesures sur un même prélèvement sanguin, faites dans des laboratoires différents ou avec des machines d'automesure seront du même ordre de grandeur.

L'INR est réservé à la surveillance des traitements anticoagulants oraux par AVK. La valeur de l'INR d'un patient ne recevant pas d'AVK est normalement égale à 1 (0,9 à 1,2) et doit être inférieure à 1,2 [5].

L'INR est calculé comme suit :

- calcul du rapport des TP : TP du patient sous AVK (en secondes) divisé par TP moyen normal de patients sans AVK ;
- calcul de l'INR : (rapport des TP) porté à la puissance de l'ISI.

Avec :

- TP du patient sous AVK à partir du temps de Quick mesuré pour le plasma du patient à tester ;
- TP moyen normal de patients sans AVK à partir du temps de Quick des témoins (TP = 100 %) ;
- ISI : indice de sensibilité international spécifique du réactif utilisé, la thromboplastine. L'ISI dépend donc du réactif, de la thromboplastine utilisée.

Importance de l'ISI

Pour déterminer l'ISI [6-8], une thromboplastine de référence a été utilisée par l'OMS en considérant sa sensibilité à des niveaux décroissants des facteurs VII, X et II. Toutes les thromboplastines commercialisées doivent alors être étalonnées par rapport à la thromboplastine de référence de l'OMS à laquelle est affectée une valeur de 1. Une thromboplastine ayant les mêmes caractéristiques que celle de référence aura un ISI de 1,0 et des thromboplastines moins sensibles (moins puissantes) auront des valeurs d'ISI supérieures à 1.

Par ailleurs, comme l'ISI est porté en exposant (ou puissance), plus l'ISI est élevé pour

un réactif donné, moins la valeur de l'INR est fiable. Ainsi, pour un ISI égal à 2,2, la capacité à distinguer un INR qui serait égal à 3 d'un INR égal à 5 est faible.

Il est à noter que la détermination de l'ISI est faite à partir de plasma de patients normaux et de patients sous AVK et n'inclut pas de plasma de patients malades, notamment de ceux ayant une maladie hépatique évoluée chez lesquels un TP peut être anormalement bas. Ainsi, si un INR élevé, par exemple à 4, chez un patient sous AVK, est le marqueur d'un risque hémorragique élevé, une même valeur d'INR, chez un patient aussi sous AVK mais ayant une maladie hépatique évoluée n'est pas corrélée au même niveau de risque hémorragique. Inversement, une valeur d'INR à 4 chez un patient ayant une maladie hépatique évoluée ne signifie pas que ce patient est sans risque de thrombose veineuse profonde.

Une notion peu connue : la valeur du TP des patients témoins

La valeur des TP des patients témoins peut varier dans une faible mesure. Bien que cette variation soit faible, elle va influencer le rapport des TP. L'INR étant dépendant de l'ISI utilisé en exposant, des ISI élevés vont modifier la valeur des INR alors que les TP des patients peuvent être identiques, comme le montre le **tableau I**.

En résumé

- le TP est le marqueur de l'effet des AVK ;
- un TP normal n'exclut pas un risque hémorragique (cas par exemple de l'hémophilie) ;
- l'INR est une mesure standardisée du TP destinée à s'affranchir des variations dues à des thromboplastines différentes ;
- l'INR est dépendant de l'ISI.

	Test le premier jour	Test le deuxième jour	Test le troisième jour
TP du patient sous AVK	16,1 secondes	16,1 secondes	16,1 secondes
TP des patients contrôle	11,6 secondes	10,6 secondes	12,6 secondes
Rapport des TP (ISI = 2,77)	(16,1/11,6) 2,77	(16,1/10,6) 2,77	(16,1/12,6) 2,77
INR	2,5	3,18	1,97

TABLEAU I : Variation de l'INR en fonction des TP des témoins sans AVK pour un ISI élevé.

ment la “décoagulation” des patients: c’est le cas du syndrome des antiphospholipides (APL). Dans cette situation, certains anticorps peuvent fausser le résultat en interférant avec le dosage de l’INR [9, 10]. Ainsi, un INR à 3 chez un patient traité pour une thrombose dans un contexte d’APL peut ne pas être l’indicateur d’une décoagulation adaptée.

2. INR et observance

L’INR est un bon indicateur de l’observance au traitement par les AVK quand

il est dans la zone cible. Cependant, les nombreuses interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques, de même que la posologie variable d’un AVK peuvent impacter l’INR, en particulier chez le patient âgé, polymédiqué et porteur de plusieurs comorbidités.

De plus, bien souvent malheureusement, l’INR est prescrit dans les jours qui précèdent la consultation. Il ne renseigne alors que sur le niveau d’anticoagulation à ce moment et non sur une prise régulière du traitement.

Au total :

- **L’INR est un indicateur plus fiable que le TP pour évaluer le degré d’anticoagulation d’un patient sous AVK, mais ce n’est pas un test parfait. Il faut donc en connaître les limites.**

- **Lorsqu’il est dans la cible, l’INR est un bon reflet de la compliance au traitement.**

Lorsque l’INR est difficile à équilibrer, comment rapporter cela à un problème d’observance ?

1. INR fluctuant avec des valeurs trop hautes

Le patient n’est pas toujours la cause d’un mauvais équilibre de l’INR ! Le plus fréquemment, dans notre expérience, il s’agit au contraire d’une gestion “hésitante” du... médecin. L’erreur trop souvent commise est un contrôle trop rapproché de l’INR.

Lorsqu’un INR est hors cible et que la posologie d’un AVK est modifiée, il faut laisser le temps au changement de la dose d’aboutir à son plein effet. Cela peut prendre plusieurs jours en fonction de la demi-vie de l’AVK, jusqu’à 1 semaine parfois. Si un contrôle d’INR est effectué trop tôt, la modification de la posologie n’aura pas eu son plein effet et la décision consécutive sera erronée.

Voici un exemple concret. Il s’agit d’un patient dont l’INR est à 1,5 le lundi (J0). Le médecin augmente alors la posologie de l’AVK qui sera pris le mardi (J1) et un nouvel INR de contrôle est programmé pour le mercredi (J2). Celui-ci, fait trop

précocement, est à 1,7. Et, devant cet INR encore trop bas, une nouvelle augmentation de la posologie est prescrite. Un nouveau contrôle est réalisé à J4 : l’INR est alors à 2,7, ce qui rassure le médecin et le patient. Mais cet INR ne prend en compte que la 1^{re} augmentation de posologie, celle qui aurait été suffisante, alors que les jours suivants l’INR va continuer à augmenter pour atteindre parfois des zones dangereuses, et ce alors qu’aucun contrôle d’INR ne sera effectué.

Il faut donc savoir prendre un peu de temps avant de contrôler les effets sur l’INR d’une modification de la posologie d’un AVK [11]. S’il y a urgence, par exemple parce que le patient a une prothèse valvulaire mécanique emboligène, il faudra éventuellement ajouter une héparine le temps que l’INR atteigne sa cible.

Dans cette situation, lorsque les INR sont fluctuants, avec des valeurs parfois trop élevées, il est difficile d’évoquer une mauvaise observance du patient. Le traitement peut être réellement pris

mais les consignes ne sont probablement pas bonnes, ou bien l’AVK utilisé n’est peut-être pas le mieux adapté à la situation clinique du patient.

2. INR qui n’augmente pas ou, plus communément, qui ne “décroche” pas

Lorsque l’INR n’augmente pas ou pas assez, ou quand il reste trop bas, il y a plusieurs explications possibles :

- la dose de l’AVK est insuffisante ;
- le malade peut avoir un traitement qui le rend résistant à l’AVK, comme par exemple certains antiépileptiques ou comme la rifampicine ;
- le patient est un métaboliseur très lent (génotype VKORC), ce qui équivaut aux situations précédentes [5].

Dans ces situations, il faut souvent augmenter les doses pour voir l’INR décrocher. L’arrêt de la commercialisation de certains dosages d’AVK est d’ailleurs un vrai problème. En pratique, il est tout à fait exceptionnel de ne pas pouvoir arriver à faire décrocher un INR.

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

S'il s'agit d'une résistance "induite" par un traitement inhibiteur enzymatique qui doit continuer à être coprescrit, il est important, lorsque l'INR est stabilisé, de sensibiliser le patient et le médecin à ne pas l'arrêter sans diminuer les doses d'AVK sous peine de voir augmenter considérablement les valeurs d'INR.

La véritable "non observance" du patient, qui ferait que le patient ne prend pas son médicament, alors qu'il accepte

de faire les INR et de venir à la consultation est, dans notre expérience, beaucoup plus rare. Elle peut relever d'un manque de sensibilisation par le médecin à la nécessité du traitement, d'une éventuelle mauvaise compréhension du patient (barrière de langue), mais elle peut aussi être le témoin d'une maladie psychiatrique à part entière. Ici, il n'y a pas beaucoup de raison de penser que cela ne concerne que les AVK. On recommandera plutôt une prise vespérale, voire le midi ou le matin.

Au total :

- **Au début du traitement, avec l'utilisation d'AVK à action lente, une surveillance trop rapprochée des INR par le médecin peut être la cause d'un mauvais équilibre de l'INR, sans que cela ne soit lié à une vraie non observance du traitement.**
- **En cas d'INR trop longtemps trop bas, il y a plusieurs causes possibles (interactions médicamenteuses, alimentaires, facteur génétique...) autre que la non observance.**

Comment évaluer l'observance d'un patient sous AOD ?

Les AODs permettent d'éviter une surveillance biologique régulière du fait d'un effet stable avec une dose fixe et du faible nombre d'interactions médicamenteuses et/ou alimentaires. Néanmoins, l'absence de surveillance de l'hémostase en routine avec les AODs ne doit pas conduire à privilégier systématiquement leur prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé.

Leur simplicité d'utilisation et une posologie fixe laissent espérer une amélioration de l'observance.

Il n'y a pas de paramètre biologique fiable en routine qui puisse indiquer si un patient prend ou non, et à la dose prescrite, son AOD [11]. En cas de doute quant à la prise du traitement, deux solutions pourront être envisagées :

>>> La première est d'effectuer deux tests de coagulations classiques : le TCA (temps de céphaline activé) et le TP. Sous AOD, le TCA peut être allongé et le TP abaissé, mais avec de grandes variations en fonction des patients et de

Concernant les AODs, l'ANSM dans son rapport de 2012 [11] apporte les précisions suivantes :

Pour le dabigatran :

La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles :

- le TT calibré et dilué est un test qui fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran (exprimée en ng/mL), comparable à celle attendue ;
- l'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine ;
- le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence.

Ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. Des tests quantitatifs anti-IIa sont également disponibles.

Pour le rivaroxaban :

Les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées en cas de situations exceptionnelles (surdosage ou chirurgie par exemple) à l'aide de tests quantitatifs : anti-facteur Xa étalonnés et du temps de Quick (peu sensible).

Pour l'apixaban :

Les concentrations plasmatiques en apixaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs : anti-facteur Xa étalonnés dans des situations exceptionnelles.

À noter : Les tests quantitatifs doivent être privilégiés de manière générale. Ils seront de préférence effectués dans des laboratoires spécialisés.

TABLEAU I.

l'AOD. Ces deux tests ne sont pas des paramètres de surveillance du traitement par AOD mais, s'il n'y a pas d'autre raison d'avoir un TCA élevé et un TP bas, de

tels résultats seront un fort argument pour penser que le patient prend bien son AOD. Mais ces tests peuvent aussi être normaux ou subnormaux : dans

ce cas, il ne faudrait pas envisager que le patient ne soit pas observant. Cette surveillance qui ne fait pas partie des recommandations ne doit surtout pas conduire à des décisions inappropriées : un contrôle inopiné de TP à 19 % chez un patient sous AOD ne signifie pas que le patient est trop anticoagulé et qu'il faut diminuer la posologie.

>>> La deuxième possibilité est d'effectuer un dosage de l'activité anticoagulante spécifique : dans la plupart des centres hospitaliers, des dosages de l'activité anticoagulante spécifique anti-IIa et anti-Xa sont disponibles... Mais ils n'ont pas pour fonction d'évaluer l'observance des patients. De même, il ne faut pas surévaluer les valeurs des dosages des activités anticoagulantes des AODs, car la relation entre le dosage et l'efficacité ou le risque hémorragique de ces traitements n'est pas strictement validée.

Comme pour tout anticoagulant, l'accompagnement du patient par le médecin est essentiel pour renforcer l'observance du patient.

Au total :

- **Les AODs ont été conçus pour tenter de remédier aux écueils observés avec les AVK : s'affranchir d'une surveillance biologique régulière et permettre un effet stable avec une dose fixe du fait d'un faible nombre d'interactions médicamenteuses et/ou alimentaires.**
- **Comme pour les AVK, il n'y a pas, actuellement, de paramètre biologique fiable permettant de surveiller l'observance des AODs.**
- **Néanmoins, la simplicité d'utilisation des AODs (posologie fixe) peut être un facteur potentiel de meilleure observance.**

Bibliographie

1. KIRKWOOD TBL. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*, 1983;49:238-244.
2. WHO Expert Committee on Biological Standardization, 33rd Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1983; Technical Report Series No. 687.
3. FROMM P, ABRAMOVA D, BAR-EI M *et al*. Reliability of delayed prothrombin time INR determinations in a central laboratory using off-site blood sampling. *Clin Lab Haem*, 2001;23:189-192.
4. MOHAMMED A.A, TAREK E.S, FATMA AA *et al*. Influence of Storage Time and Temperature on International Normalized Ratio (INR) Levels and Plasma Activities of Vitamin K Dependent Clotting Factors. *Hematology*, 2004;9:333-337.
5. MOREAU C, LORIOT MA, SIGURET V *et al*. Les antagonistes de la vitamine K: de leur découverte à la pharmacogénétique. *Ann Biol Clin*, 2012;70:539-551.
6. Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK). Actualisation – Juillet 2012. ANSM
7. BRACE LD. Current Status of the International Normalized Ratio. *Laboratory Medicine*, 2001;32:390-392.
8. HIRSH J, POLLER L. The international normalized ratio: a guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med*, 1994;154:282-288.
9. CROWL A *et al*. A review of warfarin monitoring in antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulants. *Ann Pharmacother*, 2014 Aug 7. pii: 1060028014546361.
10. ORTEL TL, MANARES C, MOORE KD *et al*. Antiphospholipid Antibodies and Use of the International Normalized Ratio. *Blood*, 1998;92:42a.
11. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Rapport ANSM, Avril 2014.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

www.realites-cardiologiques.com

Le nouveau site de Réalités Cardiologiques

+ riche + interactif + proche de vous

