

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**INTERET DE L'INR DANS LE SUIVI DES MALADES SOUS  
ANTIVITAMINE K (AVK)**

**Thèse d'exercice de fin d'études**

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en  
Pharmacie**

**Session : Juillet 2017.**

**Présentée par :**

- Boularas Rime.
- Boukrissa Meriem.

**Devant le jury :**

- |                             |   |
|-----------------------------|---|
| -Président : Dr.Djellouli.S | Maitre assistant en pharmacologie saad dahlab-Blida |
| -Examinatrice : Dr.Ounas.S  | Praticien spécialiste chef CHU-Blida                |
| -Examinatrice :Dr.Ammour .W | Praticien spécialiste principale CHU-Blida          |
| -Promotrice : Dr. HAMEL.H   | Maitre assistante en hématologie CHU-Blida          |

# Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements :

A notre encadreuse : Dr.HAMEL.H : Maitre-assistante en Hémobiologie CHU Frantz Fanon- Blida-, dont l'orientation, le savoir-faire et le soutien ont constitué un apport considérable, sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre haute considération et de notre profond respect.

Au Dr. Djellouli :

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse Sincères remerciements.

A Dr.Ounas :

Qui nous a aidé et encouragé durant notre travail au niveau du laboratoire central du CHU Frantz Fanon-Blida

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir d'examiner notre travail,  
Hommages respectueux.

ADr.Ammour .W :

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir de faire partie de notre jury,  
Sincères remerciements.

A tout le personnel de l'hôpital de FRANTZ FANON, en particulier le personnel du laboratoire des UMC pour leur accueil et soutien qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Au corps professoral et administratif du département de Pharmacie de Blida pour leurs efforts et engagements dans la réussite de notre cursus.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## *Dédicaces*

### *Je dédie ce travail*

*A ma chère mère, Vous récoltez dans ce travail le fruit de vos efforts.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour et ma reconnaissance, merci beaucoup ma mère pour vos sacrifices, patience et votre fatigue pour que je sois à la hauteur.*

*A ma chère sœur Hayat, merci pour ton soutien au long de mon cursus, tu étais devant moi tout le temps, que dieu te protège pour moi ma perle.*

*A mes chers frères : Farid, Toufik, Saber, Antar et Nabil, leurs femmes (Lila, Abla, Latifa, Wahiba et Nedjla) et leurs enfants (Nesrine, Achraf, Anis, Adam, Wassim, Yasmine, Malak et Dina).*

*A mes deux neveux Islam et Ayoub, vous m'avez donné la joie et le sourire chaque jour et chaque minute.*

*A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines.*

*A ma chère collègue Boukrissa Merieme, pour son aide, sa patience et tous ses efforts.*

*A mes chères amies : Loubna, Hanane, Kahina, Kamilia et Imane...*

*A toute l'équipe de la Pharmacie Zerrouki laid spécialement Samir et Rabeh pour leur patience, gentillesse et leur soutien.*

*A tous les autres amis qui m'ont entouré au cours de ces dernières années et qui m'ont donc apporté leur soutien, par leurs mots, leurs gestes ou leur humour.*

# Dédicaces

Je dédie ce travail

*A mes parents :*

*Votre amour et votre soutien m'ont toujours permis d'avancer dans la vie. Vous m'avez toujours encouragé et motivé tout au long de mes années scolaires, et si j'en suis arrivé ici, c'est grâce à vous, c'est grâce à vos sacrifices pour me voir toujours à la hauteur. Je vous aime.*

*A mon mari :*

*Merci mon chéri pour ton soutien tout au long de cette année d'étude, mais aussi pour ton aide dans la réalisation de cette thèse.*

*A mes frères :*

*Aïssa, Abdó-allah et Ibrahim-elkhalile, vous me donnez la confiance en moi je me sens toujours protégée grâce à votre présence mes chers, je suis fière d'être votre sœur.*

*A mes deux sœurs, Imane et Bouchera :*

*Je vous aime mes sœurs, vous êtes un vrai soutien pour moi, vous étiez toujours avec moi pour m'encourager et m'aider.*

*A toute ma belle-famille :*

*Ma belle-mère, mon bon père : je vous dis merci et grand merci pour vous, vous avez vraiment complété ce que mes parents ont commencé.*

*A mes belles sœurs qui m'ont beaucoup encouragé.*

*A BoularasRym :*

*C'était un vrai plaisir de passer toutes ces années de fac avec toi ma chérie, que ce soit en tant que amie ou binôme, j'étais toujours heureuse avec toi, on a composé un couple très particulier*

*A toutes mes amies :*

*Surtout ma vraie amie intime Izeradene Djamilá (djimi) je t'aime ma chérie, tu es ma très proche amie, tu es ma sœur.*

**BOUKRISSA MERJEM**

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

## *Partie théorique*

### **Chapitre I : Coagulation, rappel et exploration**

I.1. Rappel sur l'hémostase.....	4
I.2. Eléments intervenant dans la coagulation.....	6
I.2.1. Protéines plasmatiques de la coagulation.....	6
I.2.2. Protéines membranaires.....	9
I.2.3. Rôle du calcium.....	9
I.3. Étapes de la coagulation.....	10
I.4. Régulation de la coagulation.....	12
I.5. Exploration biologique de la coagulation.....	13
I.5.1. Tests globaux.....	14
I.5.2. Tests spécifiques.....	15

### **Chapitre II : les antivitamines K (AVK)**

II.1. Rappel sur les antithrombotiques.....	16
II.2. Historique des AVK.....	17
II.3. Rappel sur la vitamine K.....	18
II.3.1. Structures chimiques.....	18
II.3.2. Source de vitamine k.....	18
II.3.3. Apport et besoin.....	19
II.3.4. Absorption– Métabolisme.....	19
II.3.5. Rôle dans la synthèse des facteurs de la coagulation.....	19
II.3.6. Gamma-carboxylation et le cycle de la vitamine K.....	20
II.4. Propriétés pharmacologiques des AVK.....	20
II.4.1. Différents types des AVK.....	20

II.4.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	21
II.4.3. Propriétés pharmacodynamiques.....	22
II.5. Indications thérapeutiques des AVK.....	23
II.6. Effets indésirables du traitement par AVK.....	23
II.7. Contre indication.....	24
II.8. Interaction médicamenteuse des AVK.....	24
II.8.1. Associations contre-indiquées.....	24
II.8.2. Associations déconseillées.....	25
II.8.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi.....	26

### **Chapitre III :Surveillance biologique du traitement par AVK**

III.1. Principe.....	28
III.2. Conditions pré-analytiques.....	29
III.3. Méthodes de surveillance.....	30
III.3.1. Définition de l'INR.....	30
III.3.2. Choix du réactif.....	30
III.3.3. Méthodes de calibration et détermination de l'INR.....	32
III.3.4. Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible.....	33
III.3.3.Rythme des contrôles biologiques.....	34
III.4. Education du patient .....	34

## ***Partie pratique***

Introduction.....	36
-------------------	----

### **Chapitre I : Matériels et méthodes**

I.1. Matériels.....	37
I.1.1. Echantillon.....	37
I.1.2. Réactifs.....	38
I.1.3. Automates de coagulation.....	39

I.1.4. Autres.....	41
I.2. Méthodologies.....	41
I.2.1. Réalisations des tests.....	41
I.2.2. Représentation des données.....	44
I.2.2. Analyse des résultats.....	45
<b>Chapitre II : Résultats</b>	
II.1. Résultats des courbes.....	47
II.2. Résultats et interprétation des tableaux.....	51
II.2.1. Interprétation visuelle et statistique des moyennes générales des trois tableaux....	51
II.2.2. Interprétation visuelle et statistique en fonction des classes.....	54
II.3. Discussion.....	63
CONCLUSION.....	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	67
LEXIQUE.....	72
ANNEXES.....	75

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : les protéines plasmatiques de la coagulation .....	08
<b>Tableau 2</b> :structures chimiques et différents types des AVK .....	21
<b>Tableau 3</b> : propriétés pharmacocinétiques des AVK.....	22
<b>Tableau 4</b> : associations contre-indiquéesentraînant un risque hémorragique.....	25
<b>Tableau 5</b> :association déconseillées des AVK.....	26
<b>Tableau 6</b> :associations nécessitant des précautions d'emploi .....	27
<b>Tableau 7</b> : les valeurs d'ISI des différents types de thromboplastines selon l'origine de la thromboplastine.....	31
<b>Tableau 8</b> : les valeurs de l'INR cible en fonction de la maladie traitée .....	33
<b>Tableau 9</b> :les réactifs utilisés avec leur origine et ISI .....	38
<b>Tableau 10</b> : les réactifs utilisés avec leur préparation et conservation.....	42
<b>Tableau 11</b> :la gamme d'étalonnage préparée pour le réactif 2.....	47
<b>Tableau 12</b> :la gamme d'étalonnage préparée pour le réactif 3.....	49
<b>Tableau 13</b> :la gamme d'étalonnage du réactif 4.....	50
<b>Tableau 14</b> :les moyennes générales des TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R2 et R3).....	51
<b>Tableau 15</b> : les moyennes générales des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs (R1 et R3).....	52
<b>Tableau 16</b> :les moyennes générales de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4).....	53
<b>Tableau 17</b> : les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les réactifs (R1, R2 et R3) pour la première classe.....	54
<b>Tableau 18</b> :les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs ( R1,R2 et R3) pour la deuxième classe.....	55
<b>Tableau 19</b> : comparaison des résultats TQ , TP et de l'INR selon les trois réactifs ( R1,R2 et R3) pour la troisième classe.....	56

<b>Tableau 20</b> :les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les deux réactifs(R1 et R3) pour la première classe.....	57
<b>Tableau 21</b> :les moyennes des TQ , TP et de l'INR selon les deux réactifs ( R1 et R3) pour la deuxième classe.....	58
<b>Tableau 22</b> :les moyennes de TQ , TP et d'INR selon les deux réactifs ( R1 et R3) pour la troisième classe.....	59
<b>Tableau 23</b> : les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) pour la première classe.....	60
<b>Tableau 24</b> : les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) pour la deuxième classe.....	61
<b>Tableau 25</b> : les moyennes deTQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) pour la troisième classe.....	62

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Les différentes étapes de l'hémostase .....	06
<b>Figure 2:</b> Les cascades de la coagulation.....	12
<b>Figure 3:</b> Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation .....	13
<b>Figure 4:</b> La structure de la vitamine K1, K2 et K3.....	18
<b>Figure 5:</b> La gamma-carboxylation et le cycle de la vitamine K.....	20
<b>Figure 6 :</b> Mécanisme d'action des AVK.....	23
<b>Figure 7:</b> mesure chronométrique et détection électro-mécanique du caillot.....	39
<b>Figure 8 :</b> Les mouvements électro-mécaniques de la bille.....	40
<b>Figure 9 :</b> Mesure chronométrique et détection photo-optique du caillot.....	41
<b>Figure 10 :</b> la courbe d'étalonnage du réactif 2.....	48
<b>Figure 11 :</b> la courbe d'étalonnage du réactif 3.....	49
<b>Figure 12 :</b> la courbe d'étalonnage du réactif 4.....	50

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>A<sub>1</sub>AT</b>	:	$\alpha$ 1-Antitrypsine
<b>ADP</b>	:	Acide adénosine Di-Phosphate
<b>AJR</b>	:	Apports Journaliers Recommandés
<b>AT</b>	:	Anti-Thrombine
<b>AVC</b>	:	Accident Vasculaire Cérébral
<b>AVK</b>	:	Antivitamines K
<b>C1inh</b>	:	C1- inhibiteur
<b>CYP450</b>	:	Cytochromes P450
<b>FA</b>	:	Fibrillation Auriculaire
<b>HBPM</b>	:	Héparine de Bas Poids Moléculaire
<b>HCII</b>	:	Héparine Cofacteur II (le Second Cofacteur de l'Héparine)
<b>HNF</b>	:	Héparine Non Fractionnée
<b>INR</b>	:	International Normalized Ratio (Rapport Normalisé International)
<b>KHPM</b>	:	Kininogène de Haut Poids Moléculaire
<b>PDF</b>	:	Produits de Dégradation de Fibrine
<b>PF-3</b>	:	Facteur plaquettaire 3
<b>PLVT</b>	:	Prélèvement
<b>TCA</b>	:	Temps de Céphaline Activée
<b>TFPI</b>	:	Tissue factor pathway inhibitor (Inhibiteur du Facteur Tissulaire)
<b>TM</b>	:	Thrombomoduline
<b>TQ</b>	:	Temps de Quick

# **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. 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. Leur fenêtre thérapeutique est étroite, la réponse individuelle variable et les interactions métaboliques nombreuses. Une surveillance biologique régulière est donc nécessaire pour diminuer la fréquence des événements thrombotiques et hémorragiques qui peuvent survenir en cas d'anticoagulation insuffisante ou excessive [1].

Le taux de prothrombine (TP), décrit par Armand Quick en 1935, reste le test le plus pratiqué dans le domaine de l'hémostase. La diversité des origines et la pureté du facteur tissulaire contenu dans les réactifs de thromboplastine, ainsi que la composition des phospholipides, expliquent les différences de sensibilité aux déficits factoriels observés, l'expression des résultats peut être soit en pourcentage ou en secondes.

Pour le suivi des traitements par des antivitamines K, les efforts de standardisation ont abouti à l'introduction de l'International Normalized Ratio (INR) sous l'égide de l'OMS, c'est un système de calibration des réactifs de TP qui a été développé afin de diminuer les différences dans les résultats observés. L'INR tient compte de l'indice de sensibilité international (ISI) du réactif, la thromboplastine, et d'un TQ témoin [2].

L'expression en INR permet une meilleure standardisation des résultats. Il 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 [1]. C'est la raison pour laquelle les résultats des TP de patients sous anti coagulation orale sont exprimés exclusivement en INR et non plus en pour cent ou en secondes [2].

Notre objectif est de démontrer la fiabilité de l'INR dans le suivi des malades sous AVK par rapport au TP et au TQ, donc nous avons entamé une étude comparative dans le but de confirmer que la variation de l'INR du même prélèvement est statistiquement non significative selon les réactifs utilisés, alors que elle l'est pour le TP et TQ. Dans cette étude nous avons comparé les moyennes des TQ, TP et de l'INR pour le même groupe d'échantillon entre les différents réactifs utilisés.

# **PARTIE THEORIQUE**

## Chapitre I: *Rappel, coagulation et exploration*

---

### I.1. Rappel sur l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques visant à maintenir l'écoulement fluide du sang, à prévenir les hémorragies spontanées et à arrêter le saignement après une rupture vasculaire. Il s'agit d'un des systèmes enzymatiques et cellulaires les plus complexes de l'organisme [3].

Les principaux intervenants sont : les facteurs plasmatiques de la coagulation, les plaquettes sanguines et la paroi vasculaire.

On distingue trois phases : **l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse**, qui sont en fait étroitement liées [1].

- **Hémostase primaire :**

Est l'ensemble des phénomènes qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire. Ainsi, après lésion de l'endothélium vasculaire, surface thromborésistante, les plaquettes vont entrer en contact avec les constituants thrombogènes du sous endothélium tels que le collagène.

Grâce à une mise en jeu coordonnée des différents récepteurs, ou glycoprotéines, plaquettaires et les éléments du sous endothélium, **les plaquettes adhèrent** au collagène soit directement via la glycoprotéine  $\alpha$ <sub>Ib</sub> $\beta$ <sub>3</sub> (ou  $\alpha$ <sub>Ib</sub> $\beta$ <sub>3</sub> / VI) ou indirectement par l'intervention du facteur Von Willebrand via la glycoprotéine  $\alpha$ <sub>Ib</sub> $\beta$ <sub>3</sub>, permettant ainsi leur **activation**. De plus, la fixation de certains stimuli (thrombine, ADP, collagène, adrénaline...) à des récepteurs spécifiques entraîne, par l'intermédiaire de protéines G, la libération de seconds messagers, à l'origine d'une augmentation importante du calcium intracellulaire et de l'activation de nombreuses enzymes notamment kinases et phosphatases qui sont impliquées dans le changement de forme des plaquettes (sphérique), dans les phénomènes de sécrétion granulaire, la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> qui amplifie l'activation plaquettaire et changement de conformation de GP IIb/IIIa. En effet, la sécrétion granulaire concomitante module l'activation plaquettaire au sein du même caillot en voie de formation. en dernier une étape d'agrégat plaquettaire après fixation du fibrinogène à son récepteur IIb/IIIa modifié.

Ces différentes étapes (adhésion, activation, sécrétion et agrégation) sont en fait simultanées, étroitement régulées et intriquées avec la formation de fibrine par la coagulation plasmatique (**figure 1**) [4].

- **Coagulation :**

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la transformation de fibrinogène en fibrine par la thrombine. Ces réactions enzymatiques surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes. La conception classique du phénomène de coagulation comportait deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque (anciennement appelé voie endogène) dans laquelle tous les éléments nécessaires au déroulement de la coagulation sont présents dans le plasma.
- La voie extrinsèque (anciennement appelé voie exogène) qui pour être activée nécessite l'expression du facteur tissulaire qui est absent dans la circulation sanguine et s'exprime en cas de lésion vasculaire.

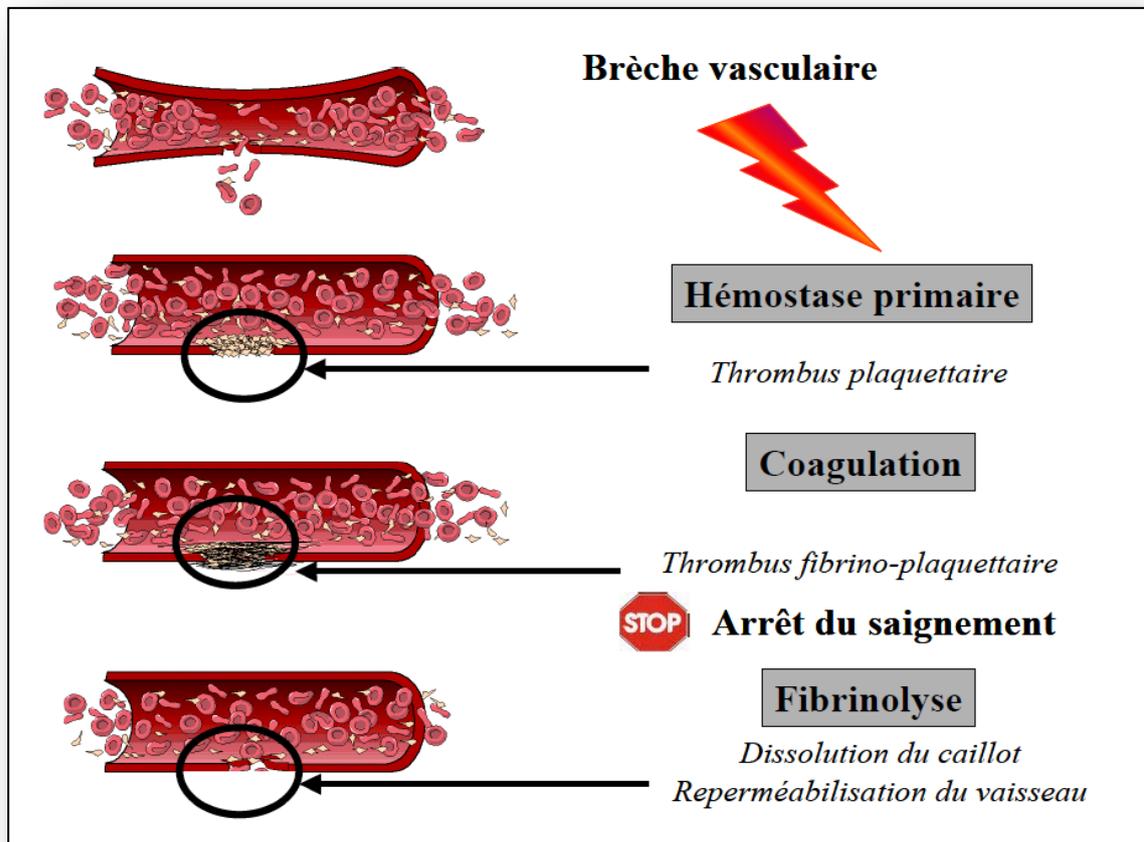
Le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque - voie extrinsèque. Cependant ce duel de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation in vitro et sera très utile pour l'exploration de la coagulation [5].

la coagulation normale représente un équilibre entre la voie de pro coagulante (les activateurs de la coagulation) qui est responsable de la formation de caillot et la voie inhibitrice ( les inhibiteurs de la coagulation) qui empêche la dissémination du caillot au-delà du site de la lésion.

Tout déséquilibre du système de coagulation peut conduire soit à des thromboses ou à des saignements (déficit en inhibiteurs ou activateurs de la coagulation) [6].

- **Fibrinolyse :**

La fibrinolyse a pour but d'empêcher l'extension du caillot sanguin puis sa résorption en dégradant le réseau de fibrine. Il se fait via l'activation du plasminogène, emprisonné au sein du caillot lors de sa formation. Le plasminogène se transforme en plasmine, ce dernier est une enzyme protéolytique qui hydrolyse la fibrine en produit de dégradation de fibrine (PDF) [7].



**Figure 1:** les différentes étapes de l'hémostase

## I.2. Eléments intervenant dans la coagulation

### I.2.1. Protéines plasmatiques de la coagulation :

Les protéines plasmatiques incluent les facteurs de coagulation qui sont au nombre de 12 et les inhibiteurs de la coagulation [8].

#### - Facteurs de la coagulation :

La majorité des facteurs de la coagulation sont des précurseurs d'enzymes protéolytiques connues sous le nom zymogènes qui circulent sous une forme inactive. L'activation de chaque zymogène est représenté par suffixant lettre "a" pour le chiffre romain identifiant ce zymogène particulier.

La nomenclature des protéines de la coagulation est assez complexe (**tableau 1**). Les facteurs de coagulation plus récemment découverts (par exemple prékallikréine et KHPM) n'ont pas été attribués par des chiffres romains [9].

Les facteurs de coagulation peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction :

- Proenzymes ou zymogènes de sérine protéases :

Les facteurs II, VII, IX et X d'une part, les facteurs XI, XII et la prékallikréine d'autre part, sont les zymogènes de sérine protéases dont la partie C terminale de la molécule porte le domaine sérine protéase avec un site catalytique caractéristique (triade Asp-His-Ser) qui sera démasqué par scission protéolytique lors de son activation [ 8].

La région N terminale des zymogènes est essentielle pour le processus d'activation. Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X , la région N terminale est d'abord constituée d'un domaine riche en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Gla), acide aminé caractéristique des protéines vitamine K-dépendantes, impliqué dans la fixation calcium dépendante de ces protéines aux phospholipides acides des membranes des cellules activées.

- Zymogène d'une transglutaminase :

C'est le facteur XIII qui après son activation par la thrombine intervient pour stabiliser le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine [5].

- Cofacteurs :

Le cofacteur V, le cofacteur VIII (facteur antihémophilique A) et le KHPM n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur. Pour acquérir leur fonction, ils doivent être au préalable activés par la thrombine (ou plus accessoirement par le facteur Xa) [ 8].

- Fibrinogène :

Le fibrinogène est une glycoprotéine composée de trois paires de chaînes polypeptidiques unies par de nombreux ponts disulfures intra- et interchaînes.

Le fibrinogène est à la fois indispensable pour l'hémostase primaire où il conditionne l'agrégation des plaquettes et pour la coagulation où il sera transformé en fibrine (caillot de fibrine) [10].

#### - **Inhibiteurs de la coagulation :**

L'inhibition de la coagulation repose principalement sur trois systèmes, le TFPI, le système de la Protéine C-Protéine S et l'AT [11].

- Le TFPI : c'est un inhibiteur de l'activation du facteur X par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire- TPF].
- l'antithrombine (AT) : inhibe principalement le facteur II activé mais aussi d'autres facteurs [ 5] comme le facteur Xa et, à un degré moindre, les facteurs VIIa, IXa , XIa et XIIa en formant un complexe équimoléculaire irréversible qui se fixe sur des récepteurs hépatocytaires et il sera ainsi éliminé [12].  
Il existe un autre inhibiteur de la thrombine dont l'importance physiologique est peu connue et minime : le second cofacteur de l'héparine (HCII).
- le système Protéine C-Protéine S : la Protéine C est activée (PCa) par le complexe thrombine-thrombomoduline. la Protéine S (PS) est le cofacteur de cette enzyme, ce système inhibe les cofacteurs Va et VIIIa [5].

**Tableau 1** : les protéines plasmatiques de la coagulation

<b>Facteurs</b>	<b>Dénomination</b>	<b>Lieux de synthèse</b>	<b>Demi- vie(h)</b>
<b>I</b>	Fibrinogène	Foie	100-150
<b>II</b>	Prothrombine	Foie	50 -120
<b>V</b>	Proaccélérine	Foie	12 -36
<b>VII</b>	Proconvertine	Foie	4 -6
<b>VIII</b>	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10 -16
<b>IX</b>	Facteur anti-hémophilique B	Foie	24
<b>X</b>	Facteur Stuart	Foie	36 -48
<b>XI</b>	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40 -80
<b>XII</b>	Facteur Hageman	Foie	50 -70
<b>XIII</b>	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150 -300
<b>PK</b>	Prékallicroïne=Facteur de Fletcher		35
<b>KHPM</b>	Kininogène de haut poids moléculaire		150
<b>Inhibiteurs</b>			
<b>AT III</b>	Antithrombine III	Foie	50 -70
<b>PC</b>	Protéine C	Foie	6 -8
<b>PS</b>	Protéine S	Foie	Non déterminé

### - **Leur synthèse :**

Toutes les protéines plasmatiques de la coagulation sont synthétisées dans l'hépatocyte avant d'être sécrétées dans la circulation, à l'exception du TFPI qui est produit par l'endothélium vasculaire. Le foie joue donc un rôle-clé dans le maintien d'une hémostase normale. Toutefois, certaines protéines de la coagulation ne sont pas exclusivement produites par le foie, mais aussi par d'autres organes : c'est le cas pour le facteur VIII, produit également par la rate et le poumon, et la protéine S produite également par l'endothélium vasculaire.

Certaines des protéines de la coagulation sont présentes non seulement dans le plasma mais aussi dans les plaquettes, c'est le cas des facteurs I et V : il a été proposé qu'elles soient synthétisées dans le mégacaryocyte, mais il est plus probable que leur présence soit le fait d'une endocytose à partir du pool plasmatique, comme cela a été démontré pour le fibrinogène [8].

### **I.2.2. Protéines membranaires :**

- **Facteur tissulaire :** est une glycoprotéine membranaire synthétisée de façon constitutive par les fibroblastes présents dans la tunique externe (adventice) des vaisseaux [8].

- **Facteur plaquettaire 3(PF-3) :** est une phospholipoprotéine chargée négativement présente au sein de la membrane plaquettaire qui en présence de calcium, permet la fixation de nombreux facteurs notamment au sein du complexe prothrombinase [13].

### **I.2.3. Rôle du calcium :**

Le calcium joue un rôle majeur dans la coagulation du sang, il assure les liens entre les phospholipides, les facteurs de la coagulation vitamine K dépendant et le facteur XI, il permet aussi la liaison entre le facteur tissulaire et le facteur VIIa. Enfin la présence du calcium est nécessaire pour l'activation du facteur XIII qui va stabiliser les polymères de la fibrine. Cet électrolyte a donc un rôle pléiotrope à toutes les étapes de la coagulation [14].

### I.3. Étapes de la coagulation

#### ➤ Phase 1: **Initiation**

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire est mis en contact avec le sang circulant où il capte à la fois le facteur VII et les traces de facteur VIIa et il en résulte une auto-activation immédiate du facteur VII. Le complexe binaire facteur tissulaire/VIIa active ensuite les facteurs IX et X fixés à proximité sur les surfaces membranaires selon deux cas :

- Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé - FT] active directement le facteur X (FX). Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI.
- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [FVII activé - FT] active alors le facteur IX en FIXa qui à son tour active le facteur X en présence, de phospholipides et d'ions calcium.

Cette voie d'activation de la coagulation, qui est primordiale, est désignée sous le nom de voie extrinsèque [8].

#### ➤ Phase 2 : **Amplification**

Le FXa transforme la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de thrombine formées amplifient immédiatement sa propre formation, ainsi qu'elles assurent:

- L'activation des plaquettes.
- Activation du Facteur V en Va et du Facteur VIII en VIIIa, principaux cofacteurs/accélérateurs de cette cascade.
- Elle est capable d'activer le facteur XI (phénomène lent), renforçant les réactions qui mènent à sa propre production. Elle active aussi le facteur XIII.
- La thrombine peut aussi activer d'autres types cellulaires que les plaquettes, en particulier les leucocytes et les cellules vasculaires. Elle participe aussi aux événements qui suivent une lésion vasculaire : réaction inflammatoire, remodelage vasculaire et cicatrisation [8].

Le FIXa forme le complexe Tenase (FIXa-FVIII-PL-Ca<sup>2+</sup>), qui constitue l'activateur intrinsèque du FX en FXa. Ce dernier forme à son tour rapidement le complexe prothrombinase (FXa-FVa-PL-Ca<sup>2+</sup>), responsable de la conversion de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) [15].

### ➤ Phase 3 : **Phase contact**

Le facteur XI est activé lentement par la thrombine et il va activer le facteur IX, ce qui entraîne la succession de réactions enzymatiques décrites et renforce la production de thrombine.

Mais il existe une autre voie d'activation du facteur XI (et donc d'initiation de la coagulation) dont l'importance est mineure comparée à l'initiation par le facteur tissulaire. Elle est la conséquence du contact de protéines plasmatiques avec le sous-endothélium, faisant intervenir les protéines dites de la phase contact : le facteur XII et la prékallikréine (PK) qui sont des zymogènes de sérine protéases, et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui joue le rôle de cofacteur.

Le KHPM et le FXI circulent dans le sang, liés à la PK. En cas de lésion de l'endothélium, ces complexes se fixent au sous endothélium. La PK est transformée en kallikréine (K) par une protéase de la paroi vasculaire. La K active à son tour le F XII qui lui même active le F XI. Le F XIIa amplifie le processus en activant de façon rétroactive la PK. Le rôle de cette voie d'activation dans la coagulation est mineur, l'activation rétroactive du F XI par la thrombine étant beaucoup plus importante (**figure 2**) [8].

### ➤ Phase 4 : **Fibrinoformation**

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine forme une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot selon les étapes suivantes :

- Protéolyse du fibrinogène par la thrombine :

Le fibrinogène est constitué de trois paires de chaînes ( $A\alpha$ ), ( $B\beta$ ) et ( $\gamma$ ). La thrombine clive l'extrémité N terminale des chaînes ( $Aa$ ) et ( $Bb$ ) et sépare ainsi les fibrinopeptides A et B des monomères de fibrine.

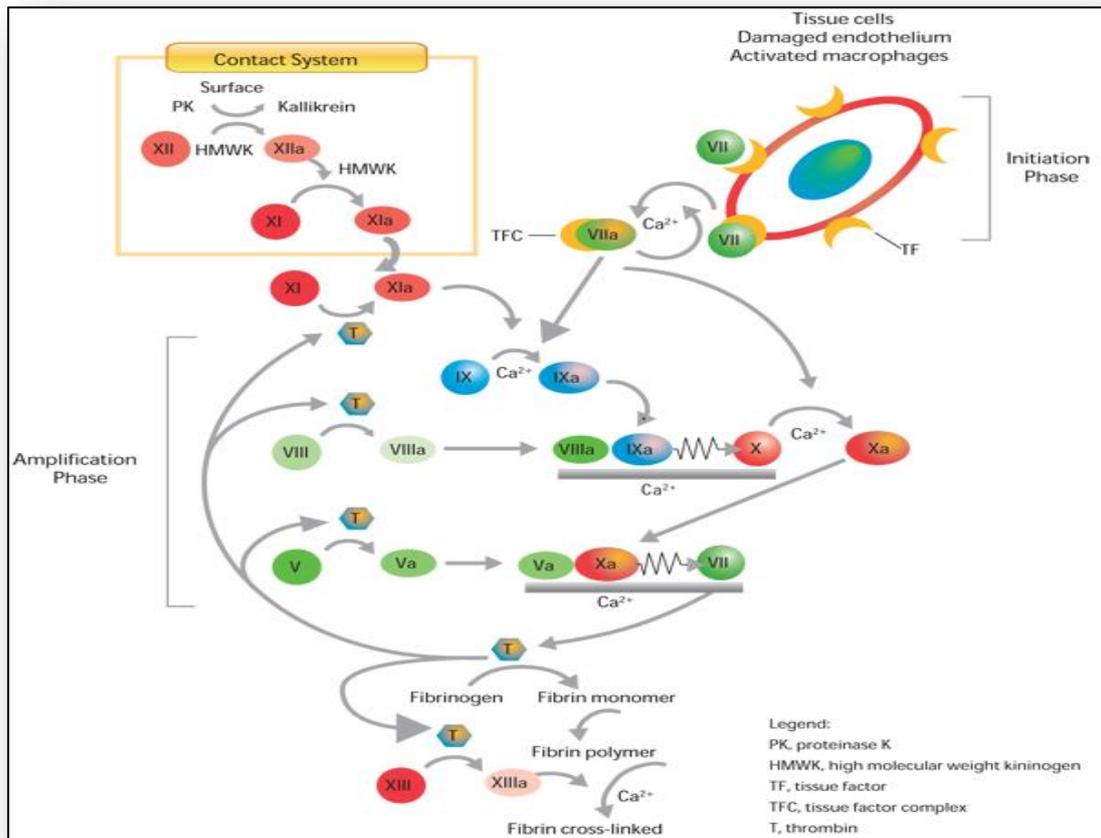
- Polymérisation de la fibrine :

La libération des fibrinopeptides donne naissance à de nouvelles séquences N terminales sur les chaînes «  $\alpha$  » et sur les chaînes «  $\beta$  » des monomères de fibrine. Ces séquences s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes «  $\alpha$  » et «  $\beta$  » d'un monomère voisin, ce qui entraîne la formation d'un polymère de fibrine.

- Stabilisation de la fibrine :

Le polymère de fibrine instable doit être stabilisé par le facteur XIIIa en créant des liaisons covalentes  $\gamma$ -glutamine-lysine entre les chaînes «  $\gamma$  » de deux monomères de fibrine

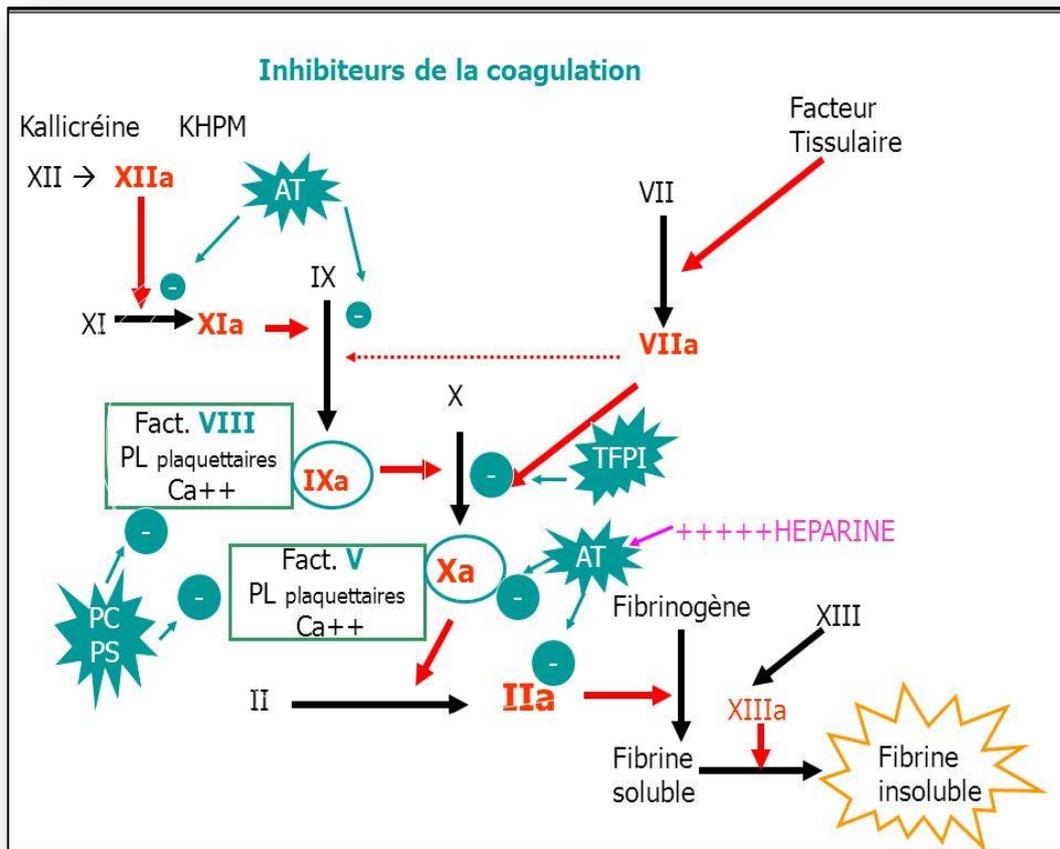
adjacents et entre les chaînes «  $\alpha$  » de plusieurs monomères. Cette liaison conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide [8].



**Figure 2:** les cascades de la coagulation

#### I.4. Régulation de la coagulation

Le système anticoagulant exerce un rôle de régulateur sur l'activité pro coagulante dans le sang, localisant ainsi la formation d'un thrombus. Les principaux mécanismes d'anticoagulant naturellement présents dans l'organisme sont élucidés sur la figure suivante [16]:



**Figure 3:** les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

## I.5. Exploration biologique de la coagulation

L'exploration de la coagulation se fait schématiquement en deux étapes : les tests d'exploration globale, représentés par le temps de céphaline + activateur et le temps de Quick, qui ils doivent toujours être associés à la mesure du nombre des plaquettes ; et les tests plus complexes sont ensuite réalisés afin d'identifier l'anomalie.

L'exploration de la coagulation est nécessaire pour :

- ✓ Apprécier un risque hémorragique, elle s'inscrit dans le cadre du dépistage d'anomalies de l'hémostase avant un acte vulnérant en lui-même hémorragique.
- ✓ La recherche de l'origine d'un symptôme hémorragique, ou encore l'appréciation du retentissement d'une pathologie (maladies hépatiques, maladies auto-immunes...) sur la coagulation.
- ✓ L'appréciation du risque de thrombose [8].

### **I.5.1. Tests globaux :**

#### **a. Exploration de la voie endogène :**

**Le temps de céphaline + activateur (TCA) :** il mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté, déplaqueté, en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, céliste ou autre) et de calcium. Le résultat obtenu est exprimé en seconde et son interprétation est faite par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés.

Le résultat peut également être exprimé par un rapport TCA malade/ TCA témoin qui doit être inférieur à 1.2 [8].

Le TCA permet d'explorer les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, IX, VIII) et les facteurs de la voie commune (II, V, X et le fibrinogène) [17].

#### **b. Exploration de la voie exogène :**

**Le temps de Quick (TQ) :** Il mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma déplaqueté en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium. Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs. Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité, en désignant ce pourcentage sous le nom de taux de prothrombine (TP).

Ce pourcentage est calculé en utilisant une courbe d'étalonnage « courbe de thivolle » construite par chaque laboratoire avec ses réactifs et son (ses) calibrateur(s) ou, pour certains fabricants, la courbe de calibration est incluse dans le code-barres de leur réactif de thromboplastine. Les valeurs du TP inférieures à 70 % sont considérées comme pathologiques pour les sujets normaux.

Le TQ explore de façon globale les facteurs de coagulation de la voie exogène (facteurs II, V, VII, X, et le fibrinogène).

Un autre mode d'expression est exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K (AVK) : l'international normalized ratio (INR) [8].

### **I.5.2. Tests spécifiques :**

#### **a. Fibrinogène :**

Le taux normal du fibrinogène chez l'adulte est compris entre 2 et 4 g/L. Ce taux est généralement mesuré par une méthode fonctionnelle de Von Clauss (dosage chronométrique), qui mesure la vitesse de transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine [16]. Son interprétation peut être faussée dans un contexte inflammatoire ou en fin de grossesse (dans ces cas, le fibrinogène est généralement plus élevé) [18].

#### **b. Dosage des protéines circulantes de la coagulation :**

Toutes les protéines de la coagulation (facteurs et inhibiteurs) sont dosées séparément en fonction des résultats des tests globaux et du contexte clinique :

- **Dosage fonctionnel :**

Mesure l'activité enzymatique de chaque protéine de la coagulation vis-à-vis de son substrat.

- **Dosage immunologique :**

C'est un dosage quantitatif par la technique ELISA [18].

## Chapitre II : les *antivitamines K* (AVK)

---

### II.1. Rappel sur les antithrombotiques

La prévention et le traitement des thromboses artérielles et veineuses requièrent l'utilisation des molécules anti-thrombotiques spécifiques qui sont divisées en 3 classes :

❖ Classe 1 : les antiagrégants plaquettaires qui sont utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses artérielles; les principales molécules utilisées dans cette classe sont : L'acide acétylsalicylique à faible dose « aspirine® », Ticlopidine « Ticlid® », clopidogrel « Plavix® ».

❖ Classe 2 : les anticoagulants administrés dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses, ainsi qu'en pathologie artérielle, cette classe se subdivise en deux sous classes :

✓ Les anticoagulants parentéraux qui sont les héparines non fractionnées ou HNF (héparinate de calcium « Calciparine® ») et les héparines de bas poids moléculaire ou HBPM (Nadroparine sodique « Fraxiparine® », enoxaparine sodique « Lovenox® », Tinzaparine, « Innohep®»). Ces molécules sont utilisées sur des périodes courtes en pré, post opératoire ou à la phase aiguë des accidents thromboemboliques artériels et veineux, en attendant l'efficacité des antivitamines K (AVK) [19].

✓ Les anticoagulants oraux englobent :

- Les antivitamines K qui sont largement prescrits dans la prise en charge de la phlébite, de l'embolie pulmonaire et de certains troubles du rythme cardiaque, dans le but de fluidifier le sang et d'empêcher la formation d'un thrombus (caillot), elles nécessitent une surveillance médicale attentive [20].

-Les anticoagulants oraux non antivitamines K à action spécifique directe anti Xa ou anti IIa qui sont des nouvelles molécules de synthèse chimique ayant des cibles spécifiques, actives par voie orale, ils ont une action rapide, ne nécessitant pas une surveillance biologique: le rivaroxaban (anti-Xa), l'apixaban (anti-Xa) et le dabigatran (anti-IIa).

❖ Classe 3 : Les fibrinolytiques qui sont utilisés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique et de l'embolie pulmonaire massive pour lyser rapidement le thrombus [14]. Ils agissent en transformant le plasminogène en plasmine, enzyme responsable de la dégradation de la fibrine, on distingue : la streptokinase ; l'urokinase et les dérivés du tissue-type Plaminogen Activator (t-PA) [21].

## II.2. Historique des AVK

Les antivitamines K ont été découvertes lors d'une série d'épisodes hémorragiques chez des bovins au Canada et dans le nord des Etats Unis en 1920. Il s'agit d'épisodes spontanés généralement fatals.

Un vétérinaire canadien, F.W. Schofield, montre en 1922 que ces troubles sont liés à l'utilisation de mélilot (*Melilotus alba* ou *Melilotus officinalis*) importé d'Europe. Il remarque que ces aliments arrivent souvent avariés du fait des conditions de transport lors de leur importation par bateau depuis l'Europe. Ces hémorragies sont liées à une augmentation du temps de coagulation. Il constate que le retrait du mélilot de l'alimentation, accompagné de la transfusion des animaux, permet de stopper les hémorragies.

En 1939, l'équipe de Karl Paul Link, biochimiste américain, isole suffisamment de composé pour déterminer la structure cristalline de l'agent hémorragique. Il s'agit de la 3,3'-diméthylène-4-hydroxycoumarine, couramment appelée dicoumarol. Cette molécule est formée lors de la dégradation du mélilot. La coumarine est oxydée en 4-hydroxycoumarine, couplée au formaldéhyde et enfin dimérisée pour produire le dicoumarol. Cela explique la nocivité du mélilot avarié par opposition au mélilot frais. La synthèse chimique de cette molécule est proposée dès 1941.

Le test du taux de prothrombine développé par Quick a permis de mettre en évidence, dès 1937, la diminution du taux de prothrombine dans la maladie hémorragique du poulet étudiée par K. H. Dam et dans celle des bovins étudiée par Schofield. En 1938, Karl Paul Link et son équipe ont relevé que l'effet toxique du dicoumarol est lié à son activité antivitamine K, et que la vitamine K peut le contrer.

La coumarine commence alors à être utilisée comme agent anticoagulant en médecine humaine.

A partir de l'exemple de cette molécule, de nombreux autres dérivés de la coumarine furent développés durant les années 1950-1960. Les principaux sont : Le coumafène (1948), la diphacinone (1952) et le coumatétralyl (1956) ou chlorophacinone (1961).

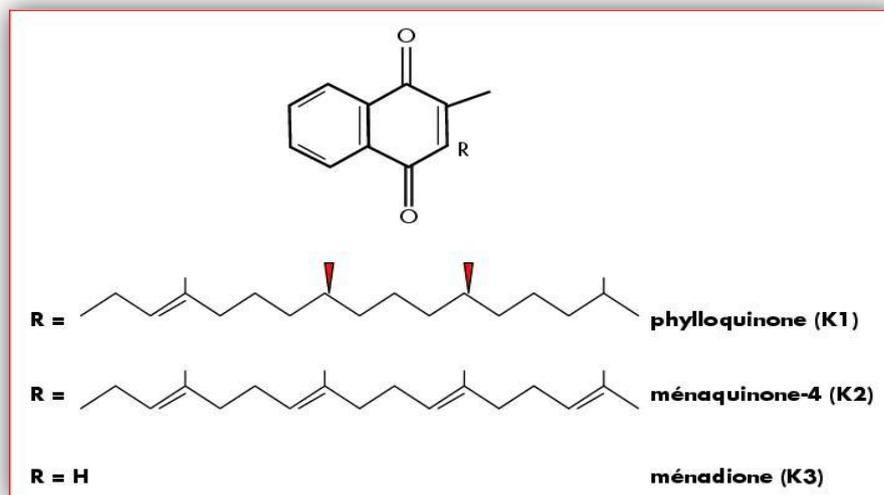
Ces antivitamines K sont maintenant considérées comme molécules de la 1ère génération, suite à l'apparition de résistance à ces antivitamines K, de nouvelles molécules ont été développées dès 1960. Cette seconde génération est nettement plus puissante que la précédente.

Parmi toutes les molécules développées, la première qui a été commercialisée c'était le difénacoum au Royaume Uni en 1975, suivi par le brodifacoum en 1978. Concomitamment, la bromadiolone (1978) était introduite en France [22].

## II.3. Rappel sur la vitamine K

### II.3.1. Structures chimiques :

Le terme vitamine K désigne en fait un groupe des vitamines lipophiles hydrophobes qui appartiennent à la classe des dérivés de 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. Tous les membres du groupe de la vitamine K, ont une structure cyclique de naphto-quinone méthylé commun, mais ont des chaînes latérales aliphatiques attachés à la position 3 (**figure 4**). Les composés naturels sont : la vitamine K1 (également connu sous le nom phylloquinone, phytoménadione ou phytonadione), et la vitamine K2 (ménaquinone également connu sous le nom ménatétrénone). La vitamine K3 (ménadione) est synthétique [23].



**Figure 4 :** La structure de la vitamine K1, K2 et K3

### II.3.2. Source de vitamine k :

La principale source de la vitamine K chez les humains est le régime alimentaire, les aliments les plus riches en vitamine K1 sont :

- Les légumes verts feuillus (les épinards, le chou, le chou frisé, le chou - fleur, navet et chou de Bruxelles), certains fruits (l'avocat, la banane et le kiwi).
- Dans certaines huiles végétales, en particulier l'huile de soja.

Les aliments apportant de la vitamine K2 sont principalement :

- Les foies d'animaux et les produits laitiers fermentés (notamment les fromages), ainsi que le natto, un aliment japonais traditionnel à base de soja fermenté.
- Certains bactéries présentes dans le côlon produisent de la vitamine K2, qui semble toutefois peu assimilée [24].

### **II.3.3. Apport et besoin :**

Les besoins quotidiens en vitamine K sont mal connus car une partie importante est synthétisée par les bactéries de l'intestin. Les apports journaliers recommandés (AJR) sont d'environ 70 µg /jour. Sa concentration plasmatique est faible, de l'ordre de 0,5 µg/L [25]. Les aliments sont classés selon leur teneur en vitamine K (**voir annexe 1**).

**Il est nécessaire de connaître l'apport journalier recommandé en vitamine K en fonction du sexe et d'âge pour prévenir le risque hémorragique résultant de la carence en cette vitamine**

**(Voir annexe 2).**

### **II.3.4. Absorption – Métabolisme ( ADME) :**

La vitamine K est absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle grâce à des vésicules constituées de lipides (micelles). Le taux d'absorption des deux types de vitamine K (K1 et K2) varie entre 20 et 70 %, tout dépend du pourcentage de graisses dans l'alimentation et de la présence d'acides biliaires, par leurs propriétés amphotères, qui induisent la formation des micelles et donc la solubilisation des corps hydrophobes. La vitamine K est incorporée dans les chylomicrons pour être acheminée vers le foie et circuler dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Elle peut être soit métabolisée par glucuroconjugaison, soit stockée dans le foie principalement sous forme métaquinone, pour une durée limitée, environ 8 jours. Les métabolites sont éliminés par les urines et par la bile [26].

### **II.3.5. Rôle dans la synthèse des facteurs de la coagulation :**

La vitamine K intervient au stade post-ribosomique de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X et de deux inhibiteurs, la protéine C et la protéine S. La vitamine K est un cofacteur de la  $\gamma$ carboxylase qui transforme une dizaine de molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH<sub>2</sub> terminale de la chaîne glycoprotéique de chacun de ces facteurs, en acide  $\gamma$ carboxyglutamique, et permet ainsi la fixation des facteurs de coagulation sur les surfaces catalytiques phospholipidiques via l'ion calcique.

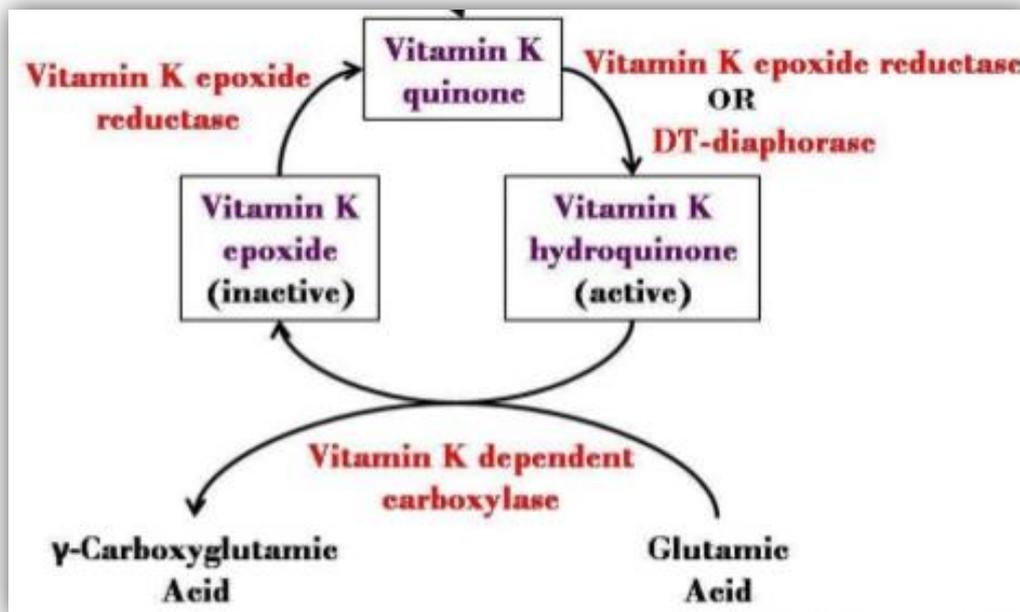
En absence de vitamine K, les facteurs ne sont pas  $\gamma$ carboxylés et ne peuvent pas s'y fixer. En conséquence, la vitesse de la coagulation est ralentie. Pour jouer le rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite alors que la vitamine K naturelle est oxydée [27].

### II.3.6. La gamma-carboxylation et le cycle de la vitamine K :

Sur le plan moléculaire, quatre composants clés sont nécessaires pour la  $\gamma$ carboxylation :

- Le précurseur de la protéine vitamine K-dépendante incluant son propéptide.
- Deux enzymes : qui sont situées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique ; la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase et le complexe vitamine K époxyde-réductase (VKOR).
- La vitamine K à l'état réduit ou hydroquinone (KH<sub>2</sub>).

Les formes quinones de la vitamine K (K) apportées par l'alimentation ne sont pas directement utilisables mais nécessitent une réduction préalable en KH<sub>2</sub> pour être actives. Lors de la réaction de  $\gamma$ -carboxylation, la forme réduite KH<sub>2</sub> est convertie en forme époxyde (KO), laquelle est recyclée en forme K sous l'action d'une sous-unité de VKOR (VKORC1) dithiol-dépendante, puis en forme KH<sub>2</sub> sous l'action non clairement élucidée de VKOR ou d'une autre réductase (**figure 5**) [28].



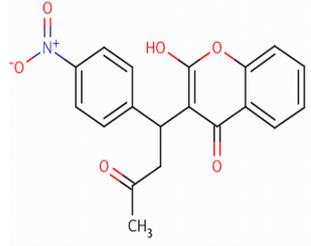
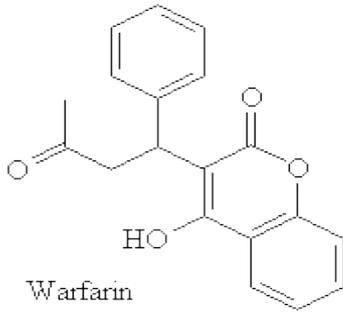
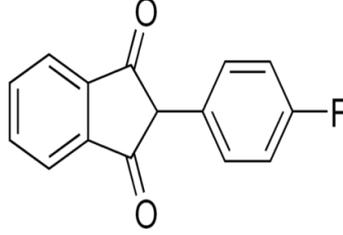
**Figure 5:** La gamma-carboxylation et le cycle de la vitamine K

## II.4. Propriétés pharmacologiques des AVK

**II.4.1. Les différents types des AVK:** les AVK appartiennent à deux familles :

- Celle des dérivés coumariniques comprenant la warfarine (Coumadine®, molécule de référence des essais cliniques internationaux) et l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®).
- Et celle des dérivés de l'indanedione avec la fluindione (Préviscan®) qui n'est guère prescrite qu'en France (**voir tableau ci-dessous**) [29].

**Tableau 2** : structures chimiques et différents types des AVK

Famille	DCI	Spécialités	Présentation	Structure chimique
Dérivés coumarinique	Acéno-coumarol	Sintrom	Cp quadri sécable 4mg	 4-hydroxy-3-[1-(4-nitrophenyl)-3-oxobutyl]-2H-chromen-2-one
		Mini-Sintrom	Cp 1mg	
	Warfarine	Coumadine	Cp sécable 2mg	 Warfarin
Cp sécable 5mg			4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-chromén-2-one	
Dérivé de l'indanedione	Fluindione	Préviscan	Cp quadri sécable 20 mg	 2-(4-fluorophényl)-1H-indène-1,3(2H)-dione

#### II.4.2. Propriétés pharmacocinétiques ;

- L'absorption des AVK par le tractus digestif est presque intégrale. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 6 heures après l'absorption orale.
- La distribution : les AVK étant des molécules acides, elles se fixent de façon importante à l'albumine (plus de 97 % des AVK), c'est pourquoi des interactions avec d'autres médicaments pouvant les déplacer, ou avec ceux affectant leur métabolisme hépatique. Cette liaison varie selon le type d'AVK (**tableau 3**). La forme liée est pharmacologiquement

inactive, seule la forme libre est active et qui va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice. Lorsque la concentration de la forme libre diminue, une partie de la forme liée à l'albumine s'en dissocie et devient active. Ce mécanisme de libération progressive à partir d'un réservoir explique en partie l'effet prolongé des AVK.

- Le métabolisme : le métabolisme des AVK est maintenant bien connu et est essentiellement réalisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9), enzyme de phase I qui réalise l'hydroxylation des AVK.

- L'élimination : L'élimination des AVK s'effectue après conjugaison par des mono-oxydases hépatiques, puis excrétion au niveau rénal et hépatique, le caractère lipophile des AVK permet leur passage transplacentaire [29].

**Tableau 3 : propriétés pharmacocinétiques des AVK**

	AVK	Nom commercial	Liaison protéique	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan® 20 mg	95 %	30 h	48 h
Dérivés coumariniques	Acéno-coumarol	Sintrom® 4 mg Mini Sintrom® 1mg	97 %	8-9 h	24 h
	Warfarine	Coumadine® 2 et 5 mg	97 %	35-45 h	96-120 h

#### II.4.3. Propriétés pharmacodynamiques :

Les AVK préviennent la synthèse hépatique de certains facteurs pro-coagulants vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X), en entrant en compétition avec la vitamine K pour son enzyme l'époxyde réductase et en bloquant de façon indirecte la cascade de coagulation (**figure 6**). Du fait de la demi-vie de certains facteurs vitamine K-dépendants (40 à 60 heures), l'action des AVK est progressive et retardée (48 à 72 heures). De même, la durée d'action des

AVK étant relativement longue, la persistance de l'effet anticoagulant doit être prise en compte en cas d'arrêt du traitement [29].

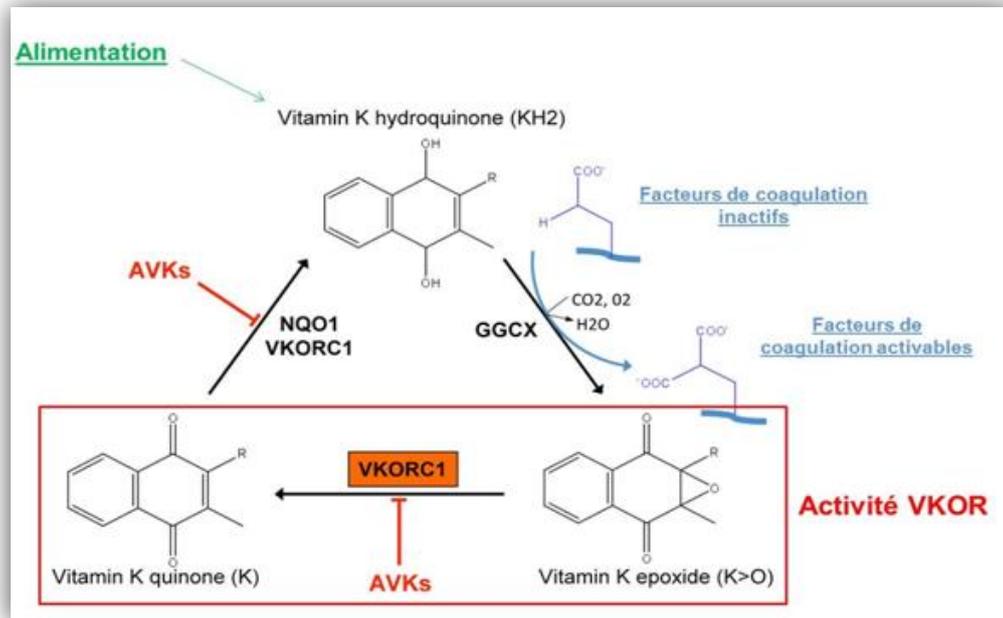


Figure 6 : mécanisme d'action des AVK

## II.5. Indications thérapeutiques des AVK

Les AVK sont indiqués dans la prévention de la formation ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie devant les cas suivants (voir annexe 3) :

- La prévention de la maladie thromboembolique veineuse après chirurgie orthopédique majeure.
- Le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.
- La prévention des thromboses en cas de prothèses valvulaires cardiaques.
- La prévention des thromboses de pontages artériels à haut risque d'occlusion, notamment infra-poplité.
- La prévention des événements thromboemboliques en cas de valvulopathies cardiaques [29].

## II.6. Effets indésirables du traitement par AVK

Les AVK présentent une marge thérapeutique étroite. Le risque hémorragique, en cas de surdosage, constitue le principal effet secondaire de cette classe. À l'inverse, en cas de sous-dosage, le risque thrombotique n'est pas suffisamment prévenu.

- Des effets communs à l'ensemble des AVK, peuvent survenir : diarrhée, un syndrome des embolies de cholestérol, des nécroses cutanées ou une gangrène par thromboses capillaires.
- Des effets secondaires, propres à chaque famille d'AVK, peuvent apparaître :

- Avec les dérivés coumariniques, type de nausées, vomissements, gastralgies, urticaire, alopecie, ulcérations buccales (acénocoumarol)
- Avec la fluindione, tels que des réactions d'hypersensibilité rares mais pouvant être létales (asthénie, éruptions cutanées, fièvre, leucopénie ou aplasie médullaire, néphrite tubulo-interstitielle avec anurie, myocardite), dans ce cas, l'arrêt du traitement est impératif [30].

## **II.7. Contre-indications**

Un traitement par un AVK ne doit être entrepris qu'après avoir éliminé les contre-indications au traitement et avoir informé le patient de façon précise et écrite. Les contre-indications sont les suivantes :

- Hypersensibilité connue au produit choisi, à sa famille ou l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique et/ou rénal sévère.
- Allaitement : seulement indane-diones ; La coumadine et le Sintrom ne passent pas dans le lait maternel. L'allaitement sera donc possible avec ces deux composés.
- Grossesse (surtouts les 15 derniers jours) : Les AVK sont formellement contre-indiqués il faut leur substituer par une héparinothérapie [31].
- Les maladies entraînant un risque de saignement (maladies de la coagulation ; anomalies des plaquettes sanguines).
- HTA non contrôlée, ainsi que un AVC hémorragique récent [30].
- Ulcère gastro-duodéal non traité.
- Interventions neurochirurgicales ou oculaires récentes [32].

## **II.8. Interactions médicamenteuses des AVK**

Nombreux sont les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK, en raison de leur forte liaison aux protéines plasmatiques et de leur métabolisme par les isoenzymes du cytochrome P450. C'est la raison pour laquelle, il est recommandé d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jour après chaque initiation, modification ou arrêt d'un traitement associé.

### **II.8.1. Associations contre-indiquées :**

#### **➤ Entraînant un risque hémorragique : [31]**

Il existe des contres indications formelles de certains médicaments avec les AVK dont

l'association est très grave et proscrite. Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous:

**Tableau 4 :** associations contre-indiquées entraînant un risque hémorragique

Médicaments en cause contre-indications	Mécanisme d'action
Salicylés à doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$ g/prise et/ou à 3 g/jour) ou antalgiques et antipyrétiques ( $\geq 500$ mg/prise et $< 1$ g), en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal par voie générale.	l'Aspirine est un acide faible qui présente une grande affinité aux protéines plasmatique (albumine) entraînant un déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons, ce qui provoque une augmentation de la forme libre diffusible des AVK.
Miconazole par voie générale et gel buccal.	inhibition du métabolisme hépatique par inhibition enzymatique de l'enzyme P450 (hémorragies imprévisibles), d'où l'augmentation de la forme circulante libre.
Phénylbutazone par voie générale. (AINS)	Inhibition de l'agrégation plaquettaire et déplacement de l'AVK de ses liaisons.

➤ **Entraînant un risque thrombotique :**

- Millepertuis (inducteur enzymatique) est un médicament extrait à partir d'une plante médicinale (*Hypericum perforatum*), aux petites fleurs jaunes perforées, utilisé principalement comme un anti dépresseur.[31] [33]

**II.8.2. Association déconseillées :**[31] [32]

Les associations déconseillées sont nombreuses nécessitant une surveillance clinique et biologique étroite, le tableau ci-dessous regroupe les plus importantes :

**Tableau 5 : Associations déconseillées des AVK**

Association déconseillées (AVK en cause)	Augmentation du risque hémorragique
Aspirine à dose antalgique ou antipyrétique (500 à 1g/prise sans antécédent d'ulcère gastroduodéal).Voie générale	Déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.
Aspirine et salicylés aux doses antiagrégantes (50 à 375 mg/jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.	Inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire entraînant une suppression de la synthèse de la thromboxane A2 (vasoconstrictrice et proagrégante plaquettaire).
AINS Voie générale	Diflunisal : Déplacement des AVK de ses liaisons aux protéines plasmatiques.
	Les autres AINS sauf phénylbutazone : Inhibition de l'agrégation plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodéale.
Chloramphénicole (inhibiteur enzymatique).Voie générale	Diminution du métabolisme hépatique de l'anticoagulant oral.
Ticlopidine (antiagrégant plaquettaire)	Inhibition de l'agrégation plaquettaire, elle inhibe la liaison ADP-dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire.
Certains anticancéreux tels que 5-fluorouracile.	Augmentation du risque hémorragique.

### II.8.3. Associations nécessitant des précautions d'emploi :[31] [32] [34]

Ces associations nécessitent notamment un contrôle plus fréquent de l'INR et une adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement concomitant et après son arrêt (**tableau 6**) :

**Tableau 6 :** Associations nécessitant des précautions d'emploi

Niveau de l'interaction	Potentialisation de l'effet des AVK	Diminution de l'effet des AVK
Absorption digestive	Ralentisseurs de transit (augmentation de la durée d'absorption), exemple : loperamide	Antiacides, charbon activé, cholestyramine, laxatifs
Liaison protéine-AVK	les sulfamides, fibrates, statines (Atorvastatine, Fluvastatine, Rosuvastatine, Simvastatine), les hormones thyroïdiennes. vitamine E à raison de 500 mg/j.	
Catabolisme hépatique des AVK	Fluconazole, itraconazole, voriconazole, amiodarone, Inhibiteur de recapture de serotonine, macrolides (sauf spiramycine) Allopurinol → inhibiteurs enzymatiques	Anticonvulsivants barbituriques, carbamazépine, méprobamate, phénytoïne Rifampicine, Griséofulvine « Inducteurs enzymatiques »
Vitamine K	Diminution de la synthèse intestinale par destruction de la flore intestinale Antibiotiques : Certaines céphalosporines (cefoperazone, ceftriaxone), Fluoroquinolones, Cyclines, Macrolides (sauf spiramycine)	Vitamine K per os et alimentaire Vitamine K injectable
Synthèse des facteurs K dépendants	Paracétamol : (≥ 4 g/j pendant 4 jours) ou d'un traitement prolongé à des posologies supérieures à 2 g/j, le métabolite hépatotoxique du paracétamol (NAPQI) provoque une inhibition irréversible de l'époxyde réductase enzyme impliquées dans le cycle de la vitamine K ce qui provoque une augmentation de l'INR.	
Autres anti coagulants	Héparine	

## Chapitre III: Surveillance biologique du traitement par AVK

---

### III.1. Principe

La surveillance de l'activité anticoagulante des AVK est indispensable du fait de leur faible marge thérapeutique et de la grande variabilité inter et intra individuelle de la posologie. Le contrôle s'effectue via un test biologique, sensible au déficit de 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII et X): **le temps de Quick (TQ)** en seconde ou **taux de prothrombine (TP)** en %. Le temps de Quick est le temps qu'il faut à un plasma sanguin citraté pour coaguler en présence de thromboplastine calcique.

N Pour un sujet normal, le TQ se situe autour de 11 à 13s. Afin de déterminer le taux de prothrombine, on reporte le TQ du patient sur une droite de conversion : la droite de Thivolle. Cette droite est calculée par le laboratoire d'analyses en testant avec son réactif une succession de dilutions de plasma sanguin témoin. Le TP d'un sujet normal varie de 70 à 100%.

C Vu la diversité des thromboplastines présentes sur le marché et leurs différences (origine de l'espèce, extraites ou recombinantes, composition des phospholipides, force ionique, etc.), les thromboplastines présentent des sensibilités différentes aux déficiences factorielles et aux facteurs partiellement décarboxylés induits par l'ingestion d'antivitamine K.<sup>1</sup> De ce fait, pour un même patient et un même plasma de référence, les temps de coagulation obtenus avec différentes thromboplastines vont varier.

N Cette différence de résultats selon la méthode et le réactif utilisés s'est révélée particulièrement délicate pour les patients sous traitement par des antivitamines K dans la mesure où leur traitement est ajusté avec le résultat du TP : les intervalles thérapeutiques, exprimés en secondes ou en pour cent, varient en effet d'un réactif à l'autre. Sous l'égide de l'OMS, un système de calibration des réactifs de TP a été développé afin de diminuer les différences dans les résultats observés. Les réactifs commerciaux ont été comparés à l'une des quatre thromboplastines de référence de l'OMS en fonction de leur origine (humaine, lapin, bovine, combinée) à l'aide de 20 sujets normaux et de 60 plasmas de patients sous anticoagulation orale stable. Un Indice de Sensibilité International (ISI) a été obtenu pour chaque thromboplastine commerciale. Cet ISI permet de calculer un International Normalized Ratio (INR) calculé à partir du temps de coagulation du patient, de celui du plasma de référence et de l'ISI. C'est la raison pour laquelle les résultats des TP de patients sous anticoagulation orale sont exprimés exclusivement en INR et non plus en pour cent ou en secondes.

### III.2. Conditions pré-analytiques

✓ Précautions du prélèvement :

Le prélèvement a lieu le matin à jeun ou après un petit-déjeuner léger sans graisses chez un patient au repos depuis plus de 5 minutes. En effet la digestion et les grands efforts physiques activent l'hémostase et les repas riches en graisses saturées modifient le facteur VII et la réceptivité plaquettaire.

✓ Au cours du prélèvement :

Le prélèvement se fait par ponction veineuse franche, non traumatique et non hésitante dans un tube vide stérile. Le garrot doit être posé peu de temps soit moins d'une minute pour ne pas activer la fibrinolyse.

- Choix du tube : Le sang est prélevé dans un tube contenant du citrate de sodium ou le mélange CTAD (citrate, théophilline, adénosine, dipyridamole) qui s'oppose à l'activation plaquettaire. Les recommandations internationales conseillent d'utiliser du citrate 0,109 M 3.2% au lieu du citrate 0,129 M 3.8%, parce que l'ensemble des réactifs utilisés est calibré à l'aide de plasmas recueillis sur citrate de faible molarité.

- le rapport anti coagulant / sang : Le tube doit être parfaitement rempli 1/9 (neuf volumes de sang pour un volume de citrate) pour éviter une dilution excessive par la solution anticoagulante, ce qui aurait pour effet d'augmenter l'INR, ce dernier est modifié lorsque le remplissage du tube est inférieur à 80 %.

✓ Après prélèvement :

- Agitation : Le tube doit être agité (4 ou 5 retournements lents).

- Acheminement : Si les échantillons doivent être transportés jusqu'au laboratoire, ils doivent être en position verticale afin d'éviter au maximum le contact du sang avec le bouchon (qui doit être inerte), à une température ambiante maîtrisée. Une température excessive a pour effet d'augmenter l'INR [35].

Le test doit être effectué dans un délai de 4 heures si le tube a été centrifugé immédiatement, sinon dans un délai de 2 heures [27].

- Centrifugation : Le tube doit ensuite être centrifugé à 2 000 g pendant 15 minutes. Une double centrifugation (même durée, même vitesse) est toujours préférable pour l'obtention d'un plasma pauvre en plaquettes requis pour la réalisation des principaux tests d'hémostase.

- Conservation : l'échantillon soit traité directement soit conservé dans des tubes en matériau non mouillable et à bouchons à vis le plus rapidement possible et de préférence à -70 °C plutôt qu'à -20 °C. La décongélation doit également être rapide au bain-marie à 37 °C, et non à température ambiante sur la paillasse ou au four microonde. Le plasma décongelé est homogénéisé, et le test réalisé immédiatement après.

➤ Remarque :

- La congélation du plasma entraîne une augmentation progressive de l'INR
- La réfrigération à 4°C diminue immédiatement l'INR (activation du facteur VII par la prékallitréine) [35].

### III.3. Méthodes de surveillance

#### III.3.1. Définition de l'INR :

L'INR est une abréviation du terme anglais (International Normalized Ratio), c'est à dire « rapport normalisé international », c'est le mode d'expression standardisé du temps de Quick destinée à remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d'analyse [36].

Ce mode d'expression doit permettre théoriquement l'obtention de résultats similaires quelle que soit la thromboplastine utilisée, et devrait permettre un suivi thérapeutique plus précis des patients

L'INR est défini par la formule suivante :

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{Temps de Quick Patient traité}}{\text{Temps de Quick Patient témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

Le rendu des résultats en INR ne s'applique qu'aux patients anticoagulés avec des antagonistes de la vitamine K. Deux éléments entrent en compte : l'index de sensibilité internationale (ISI) de la thromboplastine et la valeur en secondes du temps du « normal ».[ 37] [38].

#### III.3.2. Choix du réactif :

Il existe deux types de thromboplastine selon l'origine du facteur tissulaire :

- Les plus anciennes sont préparées à partir de tissus animaux ou humains (cerveaux de lapins, placenta humain essentiellement),
- Les plus modernes sont des thromboplastines recombinantes obtenues par génie génétique, mieux définies puisqu'elles utilisent le facteur tissulaire physiologique obtenu par synthèse [39].

L'ISI qui est l'index de calibration du réactif utilisé pour le test, est mesuré par le fabricant en comparant son réactif à la thromboplastine de référence de l'OMS correspondante (humaine, bovine, de lapin)..

La valeur de l'ISI est inversement proportionnelle à la sensibilité de la thromboplastine aux déficits en facteurs de coagulation (particulièrement les facteurs VII et X). De plus pour un même lot de thromboplastine l'ISI peut varier d'un type d'appareil à un autre.

Pour toutes ces raisons, chaque fabricant de thromboplastine doit donner une détermination rigoureuse de la valeur de l'ISI et d'adapter cette valeur à différents appareils de mesure. L'utilisation d'un ISI incorrect est une source d'erreur non négligeable, surtout pour les thromboplastines à ISI élevé [39] [40].

Le tableau ci-dessous présente la variabilité de la valeurs d'ISI selon l'origine du thromboplastine :

**Tableau 7** : les valeurs d'ISI des différents types de thromboplastines selon l'origine du thromboplastine

Réactif	Source	ISI <sub>AVK</sub>
Recombiplastin*	Humaine, recombinante	0,87
Recombiplastin**	Humaine, recombinante	0,83
Thrombotest*	Bovine, cerveau	0,88
Innovin*	Humaine, recombinante	0,94
Thromborel S*	Humaine, placenta	0,98
Thromborel S**	Humaine, placenta	1,11
Simplastin Excel S**	Lapin, cerveau	1,05
Neoplastin plus*	Lapin, cerveau	1,30
PT HS*	Lapin, cerveau	1,46
Simplastin Excel**	Lapin, cerveau	1,54
Neoplastin CI**	Lapin, cerveau	1,67
Simplastin Excel*	Lapin, cerveau	1,77

Actuellement, les experts internationaux recommandent:

- l'utilisation de thromboplastines à ISI faible : elles ont une meilleure sensibilité aux déficits en facteurs VII et X ; une thromboplastine à ISI égal à 1, est théoriquement meilleur pour ne pas amplifier une éventuelle erreur de mesure mais les Temps de Quick obtenus sont plus longs et leur reproductibilité moins bonne. théoriquement, une sensibilité identique ou très proche de celle de la thromboplastine de référence internationale.
- Un coefficient ISI faible, soit égal à 1, soit très proche de 1, atténue les erreurs liées au calcul de l'INR. Un ISI autour de 1,5 serait donc préférable, alors qu'un ISI élevé les amplifie. L'INR ne corrige pas les erreurs analytiques (erreurs de mesure) [41].

### **III.3.3. Méthodes de calibration et détermination de l'INR :**

Elle peut se faire principalement de deux manières :

- En utilisant l'ISI et le MNPT fournis par le fabricant. Le MNPT (Mean Normal Thromboplastin Time) est le temps (en secondes) par lequel il faut diviser le temps de coagulation du patient. Il s'obtient en faisant la moyenne géométrique des temps obtenus chez au moins vingt personnes en bonne santé. Les calibrateurs du commerce indiquent la valeur du MNPT (en secondes) pour des couples thromboplastine/appareil.

Le calcul de l'INR par cette méthode nécessite, pour une meilleure standardisation des résultats, le calcul du temps témoin et la détermination de l'ISI local, car il peut exister une certaine variabilité de l'ISI en fonction des automates, et même entre deux instruments de même type et de même marque.

Le recalcul de l'ISI local est possible grâce à des plasmas lyophilisés, titrés en INR. Ils peuvent être de plusieurs origines : soit ils proviennent de patients sous traitement AVK équilibré, soit ils sont préparés à partir de plasmas normaux et artificiellement délévés en facteurs vitamine K dépendants.

Si les valeurs obtenues d'INR sont différentes des valeurs théoriques, l'ISI peut être recalculé :

$$ISI = \frac{\text{Log INR théorique Etalon 1}}{\text{Log} \left( \frac{\text{temps mesuré Etalon 1}}{\text{temps témoin}} \right)}$$

L'ISI local peut donc être déterminé à partir de la moyenne des valeurs d'ISI obtenues pour chacun des étalons. Ce recalcul de l'ISI est généralement effectué avec l'aide du fabricant.

**Remarque :** Il est indispensable de s'assurer que les valeurs du MNPT fournies s'appliquent à l'appareil utilisé. De plus, ces procédures de calibration ne doivent pas conduire à des modifications importantes de l'indice ISI, mais seulement à un réajustement, afin de tenir compte d'un effet propre à l'automate du laboratoire.

- En utilisant un calibrateurs avec valeur de l'INR assignée. Cette méthode (six calibrateurs) vient d'être avalisée par l'ISTH (International Society for Thrombosis and Haemostasis), elle est basée sur l'hypothèse d'une relation linéaire entre le logarithme décimal des temps de Quick et le logarithme décimal des INR des mêmes plasmas.

Dans ce cas, la détermination du MNPT n'est plus nécessaire : les temps de Quick sont reportés en abscisse, les INR étant reportés en ordonnée et une droite de calibration est construite en coordonnées logarithmiques. Les INR des plasmas à tester peuvent être obtenus directement à partir de cette droite. Des plasmas calibrants, d'INR connu et indiqué par le fabricant sont testés avec le système local instrument/réactif [41].

### III.3.4. Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible :[42]

Les objectifs d'anticoagulation diffèrent selon le type de traitement (préventif ou curatif) et selon l'indication, le tableau ci-dessous résume ça :

**Tableau 8 :** les valeurs de l'INR cible en fonction de la maladie traitée

INDICATION	INR cible
La prévention de la maladie thromboembolique veineuse après chirurgie orthopédique majeure.	2,5 (2 à 3)
Le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.	2,5 (2 à 3)
La prévention des thromboses de pontages artériels à haut risque d'occlusion, notamment infra-poplité.	2,5 (2 à 3)
La prévention des événements thromboemboliques de fibrillation auriculaire non rhumatismale.	2,5 (2 à 3)
La prévention des événements thromboemboliques en cas de prothèses valvulaires ou valvulopathies cardiaques.	3,7 (3 à 4,5)

### **III.3.5. Rythme des contrôles biologiques :**

Très souvent, les AVK sont prescrits en relais d'un traitement par l'héparine. Lorsqu'il s'agit d'HNF, la surveillance biologique associe le TCA et l'INR, lorsqu'il s'agit d'HBPM, la surveillance se résume à l'INR. Le traitement AVK est commencé à raison de 1 comprimé/Jour (ou 5 mg pour la Coumadine®) et l'héparine est maintenue à dose inchangée jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2 sur deux prélèvements consécutifs à 24 heures d'intervalle. En pratique, les deux traitements sont associés pendant quelques jours [43].

Pendant la phase d'équilibration le premier examen est effectué 48 ou 60 heures après la prise du premier comprimé pour détecter une hypersensibilité et adapter les doses suivantes. Les contrôles doivent être effectués toutes les 24 ou 48 heures en fonction de la molécule prescrite, jusqu'à obtention de l'INR souhaité et vérification de sa stabilité. Par la suite, ils sont hebdomadaires le premier mois et seront répétés deux fois par mois pendant deux mois, puis mensuels si le taux de l'INR est stable.

Lorsque la posologie est modifiée un contrôle supplémentaire, 3 jours après pour l'acenocoumarol (Sintrom), 4 à 5 jours après pour la fluindione (previscan) ou la warfarine (coumadine) est recommandé. Il en est de même en cas d'introduction ou de suppression d'un médicament interférant avec le métabolisme et l'action de l'antivitamine K [44].

Chez les patients sous AVK devant subir une intervention chirurgicale programmée, il est nécessaire de contrôler l'INR 7 à 10 jour avant l'opération. Si ce dernier est situé dans la zone thérapeutique, l'AVK est arrêté 4 à 5 jours avant l'intervention et l'HBPM introduite à dose curative [30].

### **III.4. Education du patient**

Une éducation thérapeutique du patient, de sa famille, et de son entourage est indispensable afin qu'ils puissent minimiser les risques hémorragiques ou emboliques :

- Le patient doit avoir une bonne connaissance de l'indication pour laquelle ce traitement a été prescrit, de l'INR souhaité, du risque de variation soudaine de cet index, en fonction de pathologies intercurrentes, de l'introduction de nouveaux médicaments (voir chapitre interaction médicamenteuse), et des variations saisonnières de son alimentation [45].
- Il est important de bien rappeler au patient que le traitement doit être pris tous les jours à la même heure, de préférence le soir pour une mesure de l'INR le matin.
- Le patient doit avoir un carnet de suivi pour noter régulièrement les résultats d'INR, et les doses d'AVK. Il peut s'aider ainsi d'un pilulier qui lui permettra de savoir où il en est dans

son traitement.

- En cas d'oubli d'une dose, la prise est possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée et le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Le patient devra signaler un oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi [46] [47] [48].
- les patients doivent limiter les activités à risque comme les sports violents (boxe, ...), ou encore le bricolage ou le jardinage sans protection [30].-
- Le patient ou sa famille doit signaler à tout professionnel de santé le suivi d'un traitement par l'AVK.
- Le patient doit consulter sans délai en cas d'apparition de signes hémorragiques (hématomes spontanés, hématurie, épistaxis, gingivorragies, crachats ou vomissements sanglants...) [45].

## Introduction

---

Les antivitamines K sont des médicaments administrés par voie orale dont l'utilisation n'a cessé d'augmenter ces dernières années en raison de l'élargissement de leurs indications et du vieillissement de la population.

Ils représentent le traitement de choix dans la prise en charge des accidents thromboemboliques artériels ou veineux, où ils ont fait preuve d'efficacité.

Le traitement par les antivitamines K reste grevé d'une lourde morbidité-mortalité, particulièrement chez les patients âgés du fait de leur marge thérapeutique étroite. Ainsi, il constitue la première cause d'accidents iatrogènes et son maniement, d'apparence facile, reste encore délicat. C'est pourquoi il nécessite une surveillance biologique particulière.

**L'objectifs** de notre travail est de :

Prouver que l'INR est le test biologique le plus fiable pour le suivi des malades sous AVK par rapport au TP et au TQ, pour ce là ; nous avons utilisé une étude comparative en comparant entre les moyennes de TQ, TP et de l'INR du même groupe d'échantillon selon les différents réactifs utilisés en se basant sur des tests statistiques adéquats.

## Chapitre I : *Matériels et méthodes*

---

### I.1. Matériels

#### I.1.1. Echantillon :

##### -Choix de la Population :

- Critères d'inclusion :
  - patients sous Acénocoumarol.
  - Externes ou hospitalisés au niveau de l'hôpital FRANTZ- FANON-Blida.
  - Quelque soit leurs âges et leurs sexes.
  - Quelque soit la date d'instauration de leur traitement.
- Critères de non inclusion :
  - Les prélèvements dont le volume du sang est insuffisant.
  - Les prélèvements dont le délai d'acheminement dépasse les deux heures.
  - Les prélèvements dont les tubes inadéquats.
- Critères d'exclusion :
  - Les prélèvements coagulés après congélation .

##### -Prélèvement :

La durée de récolte des prélèvements : du **04- 12- 2016** jusqu'au **23- 05- 2017**.

Nous avons récolté **250** prélèvements au total, dont **153** sont recueillis au niveau du laboratoire central du CHU FRANTZ -FANON – Blida, ces prélèvements sont effectués au niveau d'un petit service préconisé pour prélever les malades sous AVK qui se situe juste à côté du laboratoire central, **131** d'entre eux ont été traités alors que **22** prélèvements ont été annulés à cause de la formation de la fibrine au cours de la congélation. Les **97** autres prélèvements sont récoltés à partir des différents services des UMC au niveau du même CHU.

### **-Acheminement et conservation:**

\* Pour les prélèvements récoltés au niveau du laboratoire central : il s'agit des patients adressés au laboratoire pour control habituel de l'INR. Apres l'analyse de ces prélèvements par les techniciens du laboratoire, nous avons les récolté pour faire une deuxième centrifugation à 4000 tour/min pendant 10 min. Avant de les acheminer au laboratoire des UMC nous avons transvasé le plasma de chaque prélèvement dans un tube sec daté et numéroté en suivant la même numérotation faite par les techniciens du laboratoire centrale pour faciliter le recueil des résultats (INR et TQ) à partir du registre.

Les tubes sont acheminés directement vers le laboratoire des UMC dans un délai qui ne dépasse pas 15 minutes, où ils sont congelés directement à une température - 10 °C jusqu'à la disponibilité du matériel d'analyse.

\*Pour les prélèvements récoltés au niveau du laboratoire des UMC : nous avons gardé les prélèvements destinés pour la mesure d'INR après confirmation que ces malades étant sous Acenocoumarol, selon les données du service de la cardiologie. Ces prélèvements sont aussi centrifugés une deuxième fois et le plasma est donc conservé à - 30°C dans des tubes secs datés et numérotés.

**I.1.2. Réactifs :** nous avons travaillé avec quatre types de réactifs dont **163** prélèvements sont traités par trois de ces réactifs alors que **48** prélèvements sont traités par deux réactifs seulement selon la disponibilité de ces derniers au niveau du laboratoire des UMC.

Nous avons identifié ces réactifs selon la valeur de leur ISI et l'origine de leur neoplastine suivant le tableau ci-dessous :

**Tableau 09:** les réactifs utilisés avec leur origine et ISI

Réactifs	ISI	L'origine de la neoplastine
Numéro 1(R1)	1,24	Extraite de tissu cérébral de lapin
Numéro 2(R2)	1,04	Extraite de tissu cérébral de lapin
Numéro 3(R3)	1,40	Extraite de tissu cérébral de lapin
Numéro 4(R4)	1,15	Extraite de tissu cérébral de lapin

### Remarque :

- Pour les prélèvements récoltés au niveau du laboratoire central, la mesure de TQ et de l'INR a été réalisée par le réactif numéro 2 (R2). Pour ces prélèvements, nous avons pris les résultats de ces deux tests à partir du registre de l'hémobiologie de ce laboratoire, puis nous avons fait deux autres analyses sur ces mêmes prélèvements au niveau du laboratoire des UMC, en utilisant les réactifs R1 et R3.

### I.1.3. Automates de coagulation [49]:

Nous avons utilisé quatre automates selon leur disponibilité au niveau du laboratoire des UMC, dont le principe de fonctionnement suit l'un des deux systèmes suivants :

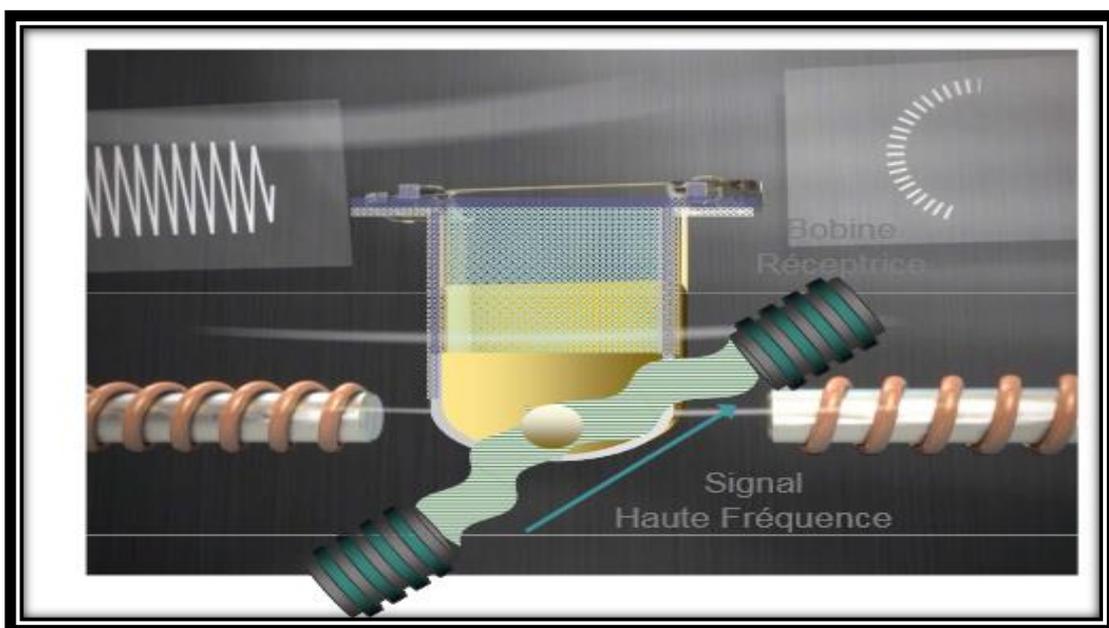
- Système mécanique :

Les mesures sont assurées par une bobine émettrice et une bobine réceptrice. La bobine émettrice émet un signal de haute fréquence, L'intensité du signal mesurée par la bobine réceptrice est dépendante de la position de la bille (figure 7) :

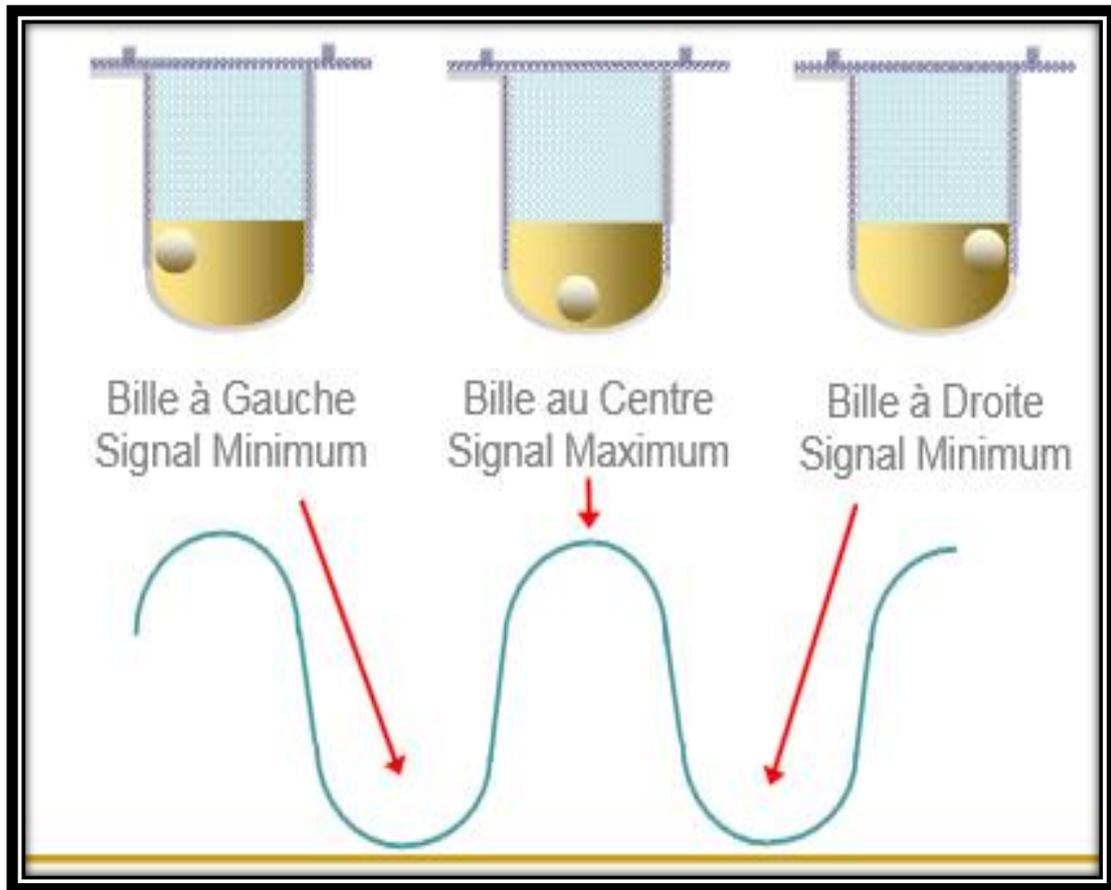
- Le signal maximum est obtenu quand la bille est au centre de la cuvette.
- Le signal minimal est obtenu quand la bille est à gauche ou à droite de la cuvette

Ceci génère un signal sinusoïdal reflétant le mouvement de la bille (figure 8).

Quand la coagulation commence la viscosité de l'échantillon change, cela influence le mouvement continu de la bille. Dans ce cas, le capteur détecte le changement de parcours de la bille et arrête la mesure.



**Figure 07 :** mesure chronométrique et détection électro-mécanique du caillot (viscosimétrie)



**Figure 08 :** Les mouvements électro-mécaniques de la bille

- Système optique :

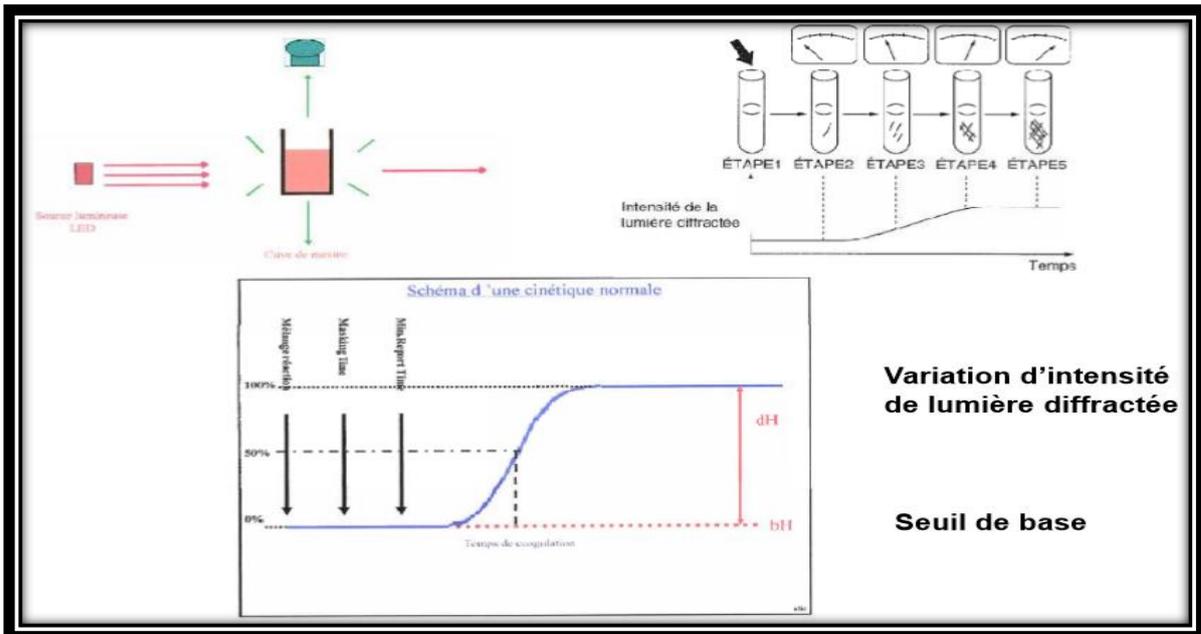
La mesure optique de la réaction utilise le principe de la loi de Beert-Lambert, où l'absorbance est le logarithme de la transmittance (énergie transmise). La transmittance est l'énergie lumineuse transmise après passage d'un faisceau incident  $I_0$  à travers une solution contenant des molécules absorbant l'énergie lumineuse, le faisceau résultant  $I$  correspondant à l'énergie lumineuse «restante» et captée par le récepteur.

L'émission est située à  $180^\circ$  par rapport à la réception. En d'autres termes, plus une solution absorbe l'énergie lumineuse, plus la transmittance diminue.

Pour un tel test, la lecture se fait à 671nm : la source lumineuse se compose d'une diode électroluminescente.

Ce principe de mesure donne une courbe Absorbance = f (temps).

Le temps de coagulation obtenu est déterminé à partir de cette courbe (figure 9).



**Figure 09** : mesure chronométrique et détection photo-optique du caillot

#### I.1.4. Autres :

- Pipette gradué du 50 $\mu$ l.- Pipette gradué du 100 $\mu$ l.- Les embou.- Les tubes secs.- Les tubes citrates.- Les étiquettes.- Les portoirs.

### I.2.Méthodologies

#### I.2.1.Réalisations des tests :

Pour chaque prélèvement, on a mesuré le TQ, TP et l'INR en changeant à chaque fois le réactif utilisé.

##### ❖ Principe de dosage :

- **Le Temps de Quick** est un test chronométrique exprimé en secondes ou en pourcentage (TP), correspondant à un temps de coagulation d'un plasma citraté, déplaqué, chauffé à 37°C et recalifié en présence d'un excès de thromboplastine (phospholipides et protéine capables de déclencher la voie exogène).

Dans le cadre de la surveillance des traitements par antivitamines K (facteurs vitamine K dépendants : II, VII, X), les résultats sont donnés sous forme d'INR.

- **International normalized ratio (INR)** : correspond au rapport du TQ du malade à celui du témoin, corrigé en fonction de l'indice de sensibilité (ISI) propre au réactif et à l'appareillage, ce rapport normalisé est sans unité[50].

### ❖ Préparation et conservation des réactifs :

La préparation et la conservation des réactifs change d'un réactif à l'autre (voir tableau ci-dessous)

**Tableau 10:** les réactifs utilisés avec leur préparation et conservation

Réactif	Préparation	Stabilité et conservation
<b>1 et 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reconstituer un flacon R1 de thromboplastine avec 1 flacon R2 de tampon du même lot.</li> <li>-Maintenir la thromboplastine à une température de 37°C pendant 30 minutes.</li> <li>-Tourner lentement le flacon avant de son utilisation, ne pas agiter.</li> <li>-Eviter tout contact du liquide avec le bouchon.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le réactif est stable entre 2-8°C jusqu'à la date de péremption indiquée.</li> <li>-Stabilité après reconstitution : 8h à 37°C, un jour à 20-25°C, 2 jours à 15 -19°C et 12 jours à 2-8°C.</li> <li>-Ne pas congeler</li> </ul>
<b>3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le flacon contenant la thromboplastine est reconstitué par l'eau déminéralisée de volume indiqué sur l'étiquette.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le réactif est stable entre 2-8°C.</li> <li>- Le réactif reconstitué est stable une semaine à la même température.</li> </ul>
<b>4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reconstituer un flacon R1 (thromboplastine lyophilisé) avec 1 flacon R2 tampon diluant du même lot.</li> <li>-Maintenir la thromboplastine à température ambiante pendant 30 minutes (stabilisation du réactif).</li> <li>-pré incuber le réactif reconstitué à 37°C pendant au moins 10 min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le réactif est stable entre 2-8°C jusqu'à la date de péremption indiquée.</li> <li>- Stabilité après reconstitution : 02 h entre 20-25°C, 04 h entre 2-8°C.</li> <li>Et un mois à T &lt; -20°C.</li> </ul>

### ❖ Mode opératoire :

#### • Courbe d'étalonnage :

- Pour le réactif numéro 1 : la courbe d'étalonnage est introduite dans l'automate par les techniciens du laboratoire selon le prospectus présent dans le coffret de chaque lot du réactif.

- Pour les réactifs numéros 2 et 3 : nous avons tracé la courbe à l'aide d'une gamme d'étalonnage suivant ces étapes :
- Préparation d'un pool du plasma de calibration, dont la valeur du TP est 100% pour le réactif 2 et 96% pour le réactif 3. À partir de la solution mère, nous avons préparé des dilutions au 1/2, 1/4 et au 1/8.
- Pour chaque valeur du TP nous avons mesuré un TQ sur l'automate, en utilisant le réactif correspondant.
- Pour le réactif numéro 4 : la courbe a été tracée à partir du tableau présent dans le coffret du réactif.
- **Control normal et pathologique** : qui a été fait :
  - Dans un premier temps : pour valider chaque courbe d'étalonnage.
  - Dans un deuxième temps : avant la réalisation des tests, pour confirmer la fiabilité du réactif.

Pour les résultats des contrôles, on doit les retrouver dans la fourchette indiquée.

- **Etapes de la réalisation du test** :
  - Avant l'analyse, une vingtaine de prélèvements a été décongelée dans un bain marie chauffé à 37°C pendant 10 minutes.
  - Introduction de 50 micros litre du plasma à l'aide d'une pipette de 50µl dans la cuve de l'automate.
  - Incubation pendant 60 secondes
  - Déclenchement de la coagulation par 100 micros litre du réactif.
- **Lecture des résultats** :
  - ✓ Pour le réactif numéro 1 : la lecture des trois paramètres (TQ, TP et INR) est faite directement sur l'automate.
  - ✓ Pour le réactif numéro 2 : le TQ et l'INR sont pris préalablement à partir du registre d'hémiobiologie du laboratoire central, et pour le TP on a fait l'extrapolation sur la courbe d'étalonnage.
  - ✓ Pour les réactifs numéros 3 et 4 : les valeurs du TQ lus sur l'automate sont extrapolées sur la courbe correspondante pour avoir les TP, alors que l'INR est calculé en suivant la relation.

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{Temps de Quick Patient traité}}{\text{Temps de Quick Patient témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

## I.2.2. Représentation des données :

Après avoir obtenu pour chaque prélèvement et selon les réactifs utilisés, toutes les valeurs de TQ par lecture directe, de TP par extrapolation sur la courbe de thivolle, et de l'INR par calcul, on a regroupé ces données dans trois tableaux classés selon les réactifs utilisés (**voir annexe 4**) :

**Tableau 1** : les valeurs du TQ, TP et de l'INR de 120 malades selon trois réactifs (R1, R2 et R3).

**Tableau 2** : les valeurs du TQ, TP et de l'INR de 48 malades selon deux réactifs (R1 et R3).

**Tableau 3** : les valeurs du TQ, TP et de l'INR de 43 malades selon trois réactifs différents (R1, R3 et R4).

Pour mieux représenter nos données et par la suite nos résultats, on a créé au sein de chacun des tableaux précédents trois classe en fonction de la fourchette thérapeutique de l'INR qui sont de ]1-2[, [ 2-4[ et  $\geq 4$  (**voir annexe 4**) :

**Tableau 4** : les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs (R1, R2 et R3) pour chaque classe.

**Tableau 5** : les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les deux réactifs (R1 et R3) pour chaque classe.

**Tableau 6** : les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) pour chaque classe.

### **Remarque :**

17 prélèvements n'ont pas été pris en compte lors du calcul des différentes moyennes à cause de l'incoagulabilité du prélèvement (**voir tableau 10**).

### **I.2.3. Analyse des résultats :**

#### **a) visuelle :**

nous avons fait d'abord une comparaison visuelle des moyennes générales de chaque paramètre (TQ, TP et l'INR) selon les réactifs utilisés pour chacun des trois groupes d'échantillons, et on a fait aussi une comparaison visuelle de ces moyennes au sein de chaque classe créée.

#### **b) statistiques :**

Pour confirmer les résultats de l'analyse visuelle, on doit se baser sur des tests statistiques spécifiques et adéquats du Logiciel SPSS choisis selon le type de variable (qualitatif ou quantitatif), le nombre de modalité (deux ou plus) et le suivi ou non de la loi normale.

#### **Choix du test :**

Notre étude consiste à comparer les moyennes des TQ, TP et de l'INR (variables quantitatives continues) entre deux ou trois réactifs différents (variables qualitatives) dont la distribution de ces échantillons ne suit pas la loi normale. C'est pour ceux-ci nous avons opté :

- Pour le test de Kruskal-Wallis : s'il s'agit de plus de 03 modalités (réactifs), c'est le cas des tableaux 1 et 3.
- Pour le test U de Mann-Whitney : s'il s'agit de 02 modalités (réactifs), c'est le cas du tableau 2.

#### **Définition du test de Kruskal-Wallis :**

Le test de Kruskal-Wallis est un test non paramétrique à utiliser lorsque on est en présence du nombre de modalité (réactif) indépendants ( $k > 2$ ), afin de déterminer si les modalités proviennent d'une même population ou si au moins une modalité provient d'une population différente des autres.

Le test de Kruskal-Wallis est souvent utilisé comme une alternative à l'ANOVA dans le cas où l'échantillon ne suit pas la loi normale [51].

#### **Ce test a défini une Hypothèse Nulle :**

Les moyennes des TQ ne diffèrent pas significativement entre les trois réactifs utilisés.

Les moyennes des TP ne diffèrent pas significativement entre les trois réactifs utilisés.

Les moyennes des INR ne diffèrent pas significativement entre les trois réactifs utilisés.

**Seuil de signification :**

$\alpha = 5\%$  (si  $\alpha > 0.05$ , l'hypothèse sera rejetée ; si  $\alpha < 0.05$ , l'hypothèse sera retenue)

**Définition du test U de Mann-Whitney :**

Le test U de Mann-Whitney est un test non paramétrique utilisé pour tester si deux groupes indépendants ont été tirés de la même population.

Lorsque la distribution des valeurs suit la loi normale on doit utiliser le test de Student, mais dans notre cas la distribution des échantillons ne suit pas la loi normale, donc dissymétrique, le test de Student ne s'applique pas ; il faut utiliser plutôt le test de Mann-Whitney [52].

**Hypothèse nulle :**

Les moyennes des TQ ne diffèrent pas significativement entre les deux réactifs utilisés.

Les moyennes des TP ne diffèrent pas significativement entre les deux réactifs utilisés.

Les moyennes des INR ne diffèrent pas significativement entre les deux réactifs utilisés.

**Seuil de signification :**

$\alpha = 5\%$  (si  $\alpha > 0.05$ , l'hypothèse sera rejeté ; si  $\alpha < 0.05$ , l'hypothèse sera retenue).

## Chapitre II : Résultats

---

### II.1. Résultats des courbes :

#### - Pour le réactif numéro 1 :

Comme nous avons dit précédemment, la courbe d'étalonnage est introduite dans l'automate selon le prospectus présent dans le coffret de chaque lot du réactif.

#### - Pour le réactif numéro 2 :

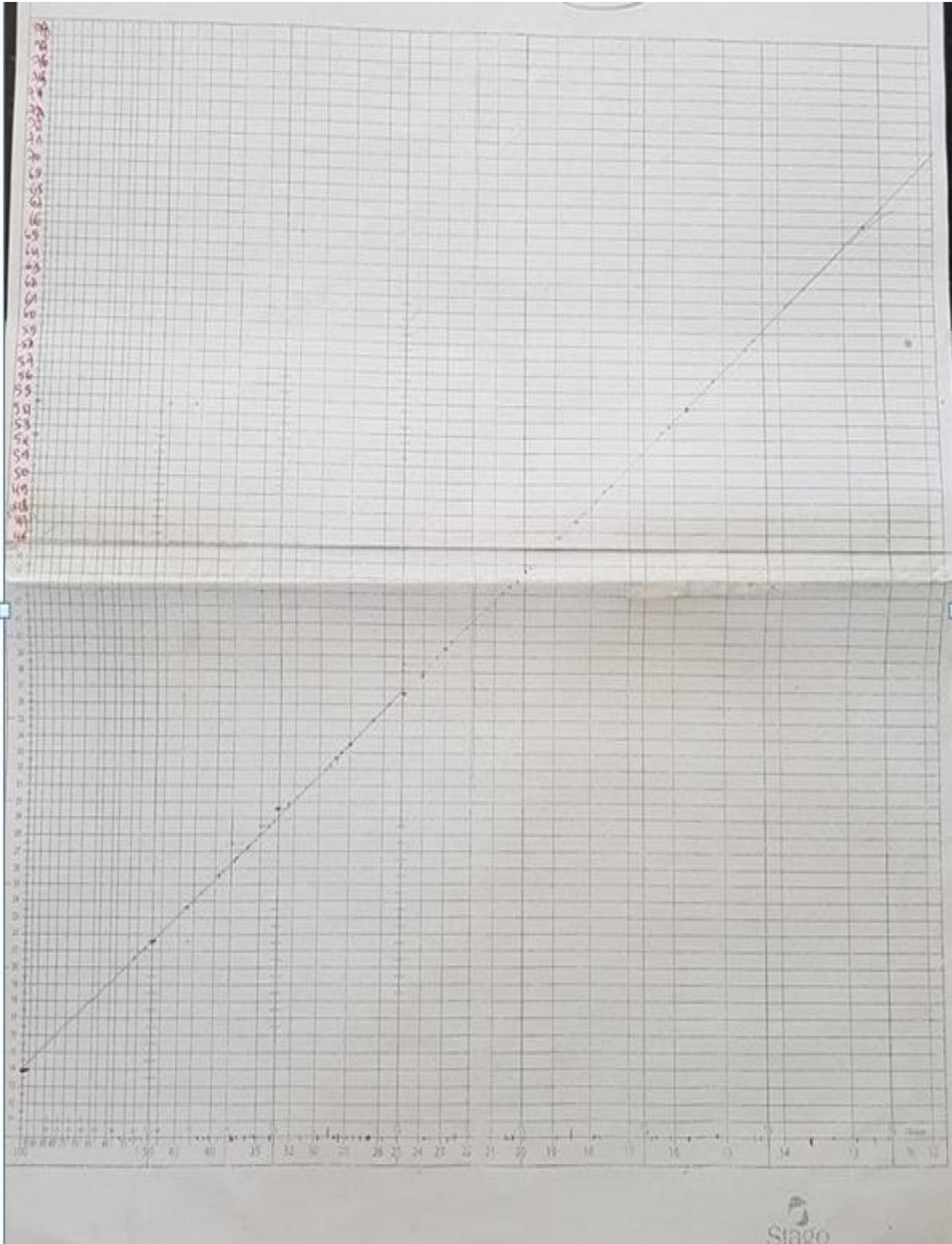
Nous avons tracé la courbe en se basant sur les résultats de la gamme d'étalonnage préparé précédemment.

Les résultats sont introduits dans le tableau suivant :

**Tableau 11:** la gamme d'étalonnage préparée pour le réactif 2

Dilution	TP (%)	TQ (seconde)
Solution mère	100	14.0
1/2	50	21.5
1/4	25	37.0
1/8	12,5	68.10

La courbe d'étalonnage est tracée sur un papier semi logarithme représentée sur la figure ci-dessous.



**Figure 10:** la courbe d'étalonnage du réactif 2

➤ **Pour le réactif numéro 3 :**

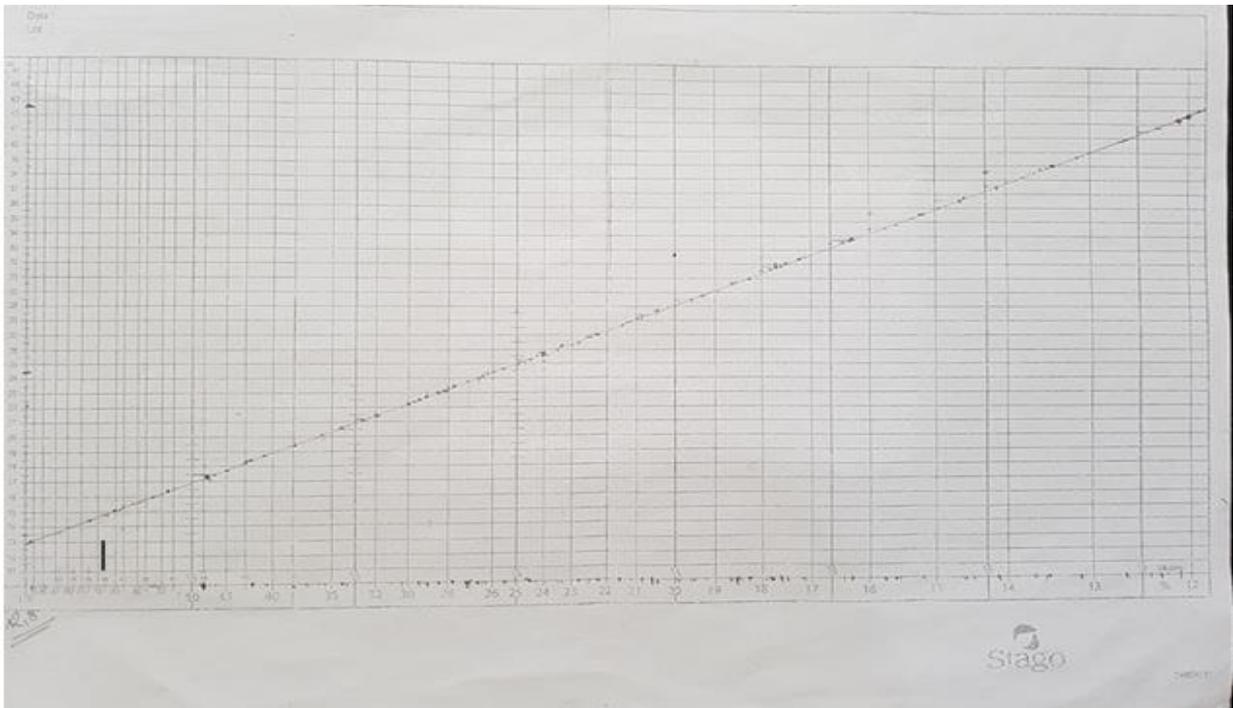
Nous avons tracé la courbe en se basant sur les résultats de la gamme d'étalonnage préparé précédemment.

Les résultats sont introduits dans le tableau suivant :

**Tableau 12:** la gamme d'étalonnage préparée pour le réactif 3

Dilution	TP (%)	TQ (seconde)
Solution mère	96%	12.8
1/2	48	17.1
1/4	24	25.6
1/8	12	42.4

La courbe d'étalonnage est tracée sur un papier semi logarithme représentée sur la figure ci-dessous.



**Figure 11 :** la courbe d'étalonnage du réactif 3

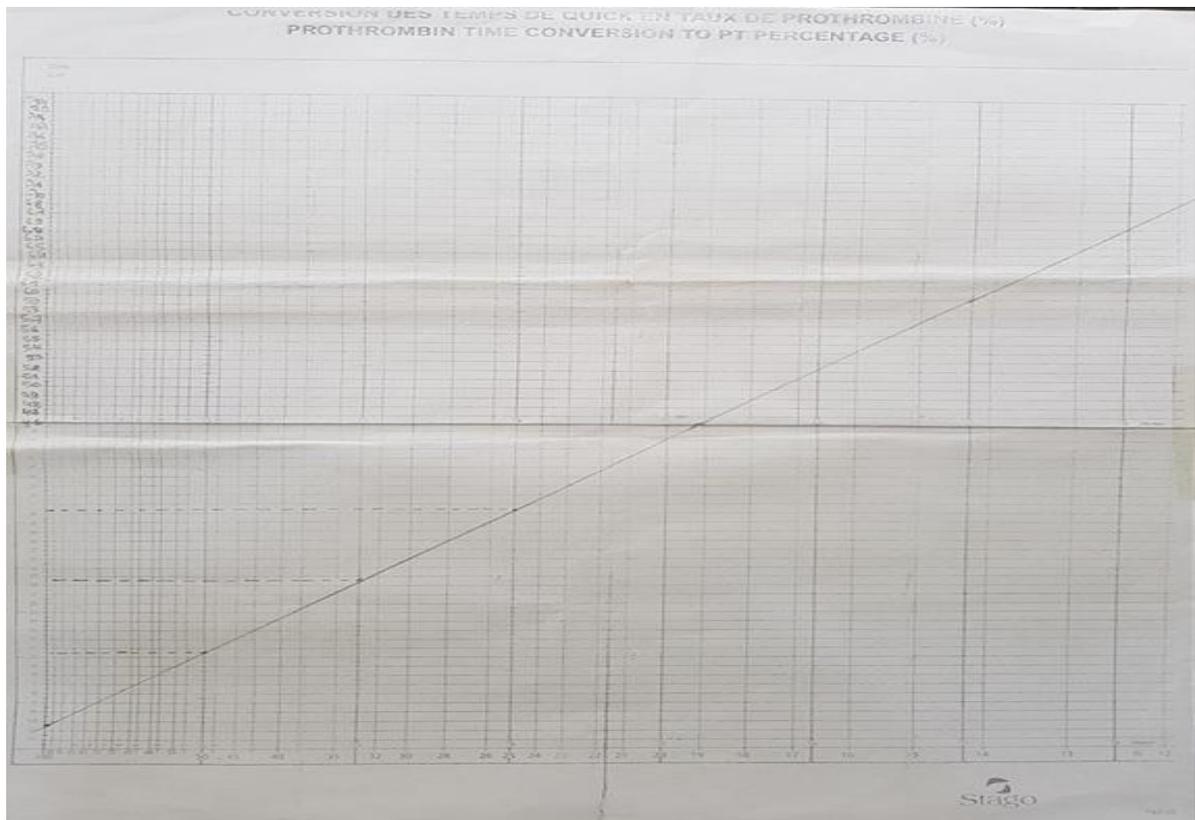
➤ **Pour le réactif numéro 4 :**

La courbe a été tracée à partir du tableau présent dans le coffret du réactif :

**Tableau 13:** la gamme d'étalonnage du réactif 4

Dilution	TP (%)	TQ (seconde)
Solution mère	100	12.6
1/2	50	20.5
1/3	33	28.7
1/4	25	36.4

La courbe d'étalonnage a été tracée sur un papier semi logarithme représentée sur la figure ci-dessous.



**Figure 12 :** la courbe d'étalonnage du réactif 4

## II.2. Résultats et interprétation des tableaux :

### II.2.1. Interprétation visuelle et statistique des moyennes générales des trois tableaux 1, 2 et 3:

Les tableaux ci-dessous représentent les moyennes calculés des TQ, TP et de l'INR selon les réactifs utilisés, ainsi que le résultat du test statistique :

➤ **Pour le tableau numéro 1 :**

**Tableau 14** : les moyennes générales de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R2 et R3) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 2	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ (s)	29,82	36,08	25,69	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	41,82	29,32	28,54	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
INR	2,69	2,94	2,69	0,508	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes générales de TQ et de TP entre les trois réactifs utilisées (R1, R2 et R3) montre qu'il y'a une différence considérable de ces moyennes d'un réactif à l'autre, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes générales de l'INR entre ces trois réactifs montre que ces moyennes sont proches l'une de l'autre.

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP entre les trois réactifs utilisées (R1, R2 et R3) on a trouvé  $\alpha < 0.05$ , donc nous avons rejeté l'hypothèse nulle, c'est-à-dire la différence entre les moyennes de TQ et TP selon ces trois réactifs est significative, alors que pour la comparaison **statistique** des moyennes d'INR entre ces trois réactifs on a trouvé  $\alpha > 0.05$  donc nous avons retenu l'hypothèse nulle, c'est-à-dire la différence entre les moyennes de l'INR selon les trois réactifs utilisés n'est pas significative (elle est due au hasard).

➤ **Pour le tableau numéro 2 :**

**Tableau 15 :** les moyennes générales des TQ, TP et de l'INR selon les deux réactifs (R1 et R3) avec le résultat du test U de Mann-Whitney.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ (s)	30,31	27,07	0,015	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	41,45	32,94	0,017	rejeter l'hypothèse nulle
INR	2,62	2,61	0,988	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes générales de TQ et de TP entre les deux réactifs utilisées (R1 et R3) montre qu'il y'a une différence considérable de ces moyennes d'un réactif à l'autre, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes générales d'INR entre ces deux réactifs montre que ces moyennes sont proches l'une de l'autre.

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP entre les deux réactifs utilisées (R1 et R3), nous avons trouvé  $\alpha < 0.05$ , donc on rejette l'hypothèse nulle, c'est-à-dire la différence entre les moyennes de TQ et TP selon ces deux réactifs est significative, alors que pour la comparaison **statistique** des moyennes d'INR entre ces deux réactifs on a trouvé  $\alpha > 0.05$  donc on retient l'hypothèse nulle, c'est-à-dire la différence entre les moyennes d'INR selon les deux réactifs utilisés n'est pas significative (elle est due au hasard).

➤ **Pour le tableau numéro 3 :**

**Tableau 16 :** les moyennes générales de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	Réactif 4	$\alpha$	Décision
TQ (s)	28,28	21,28	29,42	0,03	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	42,06	46,58	40,51	0,007	rejeter l'hypothèse nulle
INR	2,40	2,21	2,68	0,98	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes générales de TQ et de TP selon les trois réactifs utilisées (R1, R3 et R4) montre qu'il y'a une légère différence entre ces moyennes.

- La comparaison **visuelle** des moyennes d'INR entre ces réactifs montre que ces moyennes sont peu proches l'une de l'autre.

Le résultat du test statistique réalisé pour comparer les moyennes de TQ et de TP entre les trois réactifs utilisés montre que la différence entre ces moyennes est significative d'après les valeurs de  $\alpha$ .

La comparaison **statistique** des moyennes de l'INR selon ces trois réactifs utilisées donne un  $\alpha > 0.05$ , c'est-à-dire la différence entre les moyennes d'INR selon les trois réactifs utilisés n'est pas significative.

**Remarque :**

Les résultats des tests statistiques sont obtenus sous forme d'un tableau appréciant l'hypothèse nulle, le nom du test appliqué, le résultat de signification et la décision (rejet ou rétention de l'hypothèse) (**voir annexe 5**), pour simplifier la lecture et l'analyse des résultats, nous avons proposé les tableaux ci-dessus.

## II.2.2. Interprétation visuelle et statistique des moyennes en fonction des classes :

Les tableaux ci-dessous représentent les moyennes des TQ, TP et de l'INR pour chaque classe selon les réactifs utilisés :

➤ **Pour la première classe [1-2] du tableau 1 :**

**Tableau 17:** les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R2 et R3) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis effectué pour la première classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 2	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ(s)	19,04	22,88	17,9	0,052	Retenir l'hypothèse nulle
TP (%)	65,06	47,79	46,48	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
INR	1,53	1,73	1,60	0,305	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les trois réactifs utilisées (R1, R2 et R3) montre qu'il y'a une différence considérable entre ces moyennes au sein de la première classe alors que la comparaison **visuelle** des moyennes d'INR entre ces réactifs montre que ces moyennes sont proches l'une de l'autre au sein de la même classe.

Pour la comparaison **statistique**, nous avons trouvé  $\alpha > 0.05$  pour le TQ, donc nous avons rejeté l'hypothèse, c'est-à-dire la différence entre les moyennes de TQ selon les réactifs utilisés n'est pas significative (elle est due au hasard).

La comparaison **statistique** entre les moyennes de l'INR donne le même résultat que précédemment (différence significative)

Pour le TP nous avons trouvé  $\alpha < 0.05$ , donc nous avons rejeté l'hypothèse nulle, c'est-à-dire la différence entre les moyennes de TP selon les trois réactifs utilisés est significative.

➤ **Pour la deuxième classe [ 2-4[ du tableau 1 :**

**Tableau 18:** les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs (R1,R2 et R3) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis effectué pour la deuxième classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 2	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ (s)	30,78	35,41	26,59	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	35,84	27,74	23,80	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
INR	2,75	2,89	2,80	0,205	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les trois réactifs utilisées (R1, R2 et R3) montre qu'il y'a une différence entre ces moyennes au sein de la deuxième classe, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes d'INR montre que ces dernières sont proches l'une de l'autre au sein de la même classe.

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP selon les trois réactifs utilisées au sein de la deuxième classe, nous avons trouvé  $\alpha < 0.05$ , c'est-à-dire la différence entre ces moyennes est significative, alors que la comparaison **statistique** des moyennes d'INR entre ces trois réactifs utilisées donne un  $\alpha > 0.05$ , en conséquence la différence entre les moyennes d'INR n'est pas significative .

➤ **Pour la troisième classe  $\geq 4$  du tableau 1 :**

**Tableau 19:** comparaison des résultats des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs (R1, R2 et R3) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis effectué pour la troisième classe

Paramètre	Réactif 1	Réactif 2	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ (s)	46,86	55,32	38,00	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	21,57	15,93	13,98	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
INR	4,87	4,60	4,57	0,812	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les trois réactifs utilisées (R1, R2 et R3) montre qu'il y'a une différence très importante de ces moyennes au sein de la troisième classe, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes de l'INR selon ces réactifs montre que ces dernières sont proches l'une de l'autre au sein de cette classe.

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP on a trouvé  $\alpha < 0.05$ , c'est-à-dire la différence entre ces moyennes selon les trois réactifs utilisés est significative,

La comparaison **statistique** des moyennes de l'INR donne un  $\alpha > 0.05$ , d'où la différence entre les moyennes d'INR selon les trois réactifs utilisés n'est pas significative au sein de la troisième classe.

➤ **Pour la première classe [ 1-2[ du tableau 2 :**

**Tableau 20:** les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les deux réactifs(R1 et R3) avec le résultat du test U de Mann-Whitney effectué pour la première classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ (s)	22,47	17,23	0,001	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	58,98	55,67	0,027	rejeter l'hypothèse nulle
INR	1,47	1,47	1,00	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les deux réactifs utilisées (R1 et R3) montre qu'il y'a une différence considérable de ces moyennes au sein de la première classe[ 1-2 [, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes de l'INR selon ces réactifs montre que ces moyennes sont identiques.

La comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP entre les deux réactifs utilisées et au sein de la première classe donne un  $\alpha < 0.05$ , c'est-à-dire la différence entre ces moyennes est significative.

La comparaison **statistique** des moyennes de l'INR entre ces deux réactifs utilisées confirme le résultat de la comparaison visuelle avec un  $\alpha = 1.00$ .

➤ **Pour la deuxième classe [ 2-4[ du tableau 2 :**

**Tableau 21:** les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les deux réactifs (R1 et R3) avec le résultat du test U de Mann-Whitney effectué pour la deuxième classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ (s)	31.29	29.04	0.036	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	33.06	24.88	<0,001	rejeter l'hypothèse nulle
INR	2.82	2.76	0,391	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les deux réactifs utilisées (R1 et R3) montre qu'il y'a une différence considérable entre ces moyennes, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes de l'INR selon ces réactifs montre que ces dernières sont proches. .

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP selon les deux réactifs utilisées et au sein de la deuxième classe, nous avons trouvé  $\alpha < 0.05$ , donc nous avons rejeté l'hypothèse nulle, c'est-à-dire la différence entre ces moyennes est significative.

La comparaison **statistique** des moyennes de l'INR selon ces deux réactifs utilisées donne un  $\alpha > 0.05$ , donc la différence entre ces moyennes n'est pas significative.

➤ **Pour la troisième classe  $\geq 4$  du tableau 2 :**

**Tableau 22:** les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les deux réactifs(R1 et R3) avec le résultat du test U de Mann-Whitney effectué pour la troisième classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	$\alpha$	Décision
TQ (s)	46,87	43,96	0,018	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	25,08	13,46	0,033	rejeter l'hypothèse nulle
INR	5,05	5,06	0,485	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les deux réactifs utilisées (R1 et R3) montre qu'il y'a une certaine différence entre ces moyennes, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes d'INR sont très proches (presque identique).

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP selon les deux réactifs utilisées, on a trouvé  $\alpha < 0.05$ , c'est-à-dire la différence entre ces moyennes est significative.

La comparaison **statistique** des moyennes de l'INR selon ces deux réactifs donne un  $\alpha > 0.05$ , en conséquence la différence entre ces moyennes n'est pas significative.

➤ **Pour la première classe [ 1-2[ du tableau 3 :**

**Tableau 23:** les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis effectué pour la première classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	Réactif 4	$\alpha$	Décision
TQ (s)	18,2	15,62	18,92	0,001	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	61,07	64,16	57,54	0,025	rejeter l'hypothèse nulle
INR	1,39	1,31	1,60	0,204	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les trois réactifs utilisées (R1, R3 et R4) montre qu'il y'a une légère différence entre ces moyennes au sein de la première classe, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes de l'INR selon ces réactifs montre que ces dernières sont un peu proches l'une de l'autre.

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP selon ces trois réactifs et au sein de cette classe, on a trouvé  $\alpha < 0.05$ , d'où la présence d'une différence significative entre ces moyennes.

La comparaison **statistique** des moyennes de l'INR selon ces deux réactifs montre que  $\alpha > 0.05$ , donc la différence n'est pas significative.

➤ **Pour la deuxième classe [ 2-4[ du tableau 3 :**

**Tableau 24:** les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis effectué pour la deuxième classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	Réactif 4	$\alpha$	Décision
TQ (s)	33,19	25,68	29 ,89	0,010	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	26,96	30,44	33,09	0,037	rejeter l'hypothèse nulle
INR	2,90	2,77	2,7	0,733	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ et de TP selon les trois réactifs utilisées (R1, R3 et R4) montre qu'il y'a une différence considérable entre ces moyennes au sein de la deuxième classe, alors que la comparaison **visuelle** des moyennes de l'INR montre que ces dernières sont proches l'une de l'autre au sein de cette même classe.

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP, nous avons trouvé  $\alpha < 0.05$ , donc la différence entre ces moyennes est significative.

La comparaison **statistique** des moyennes de l'INR selon ces trois réactifs donne un  $\alpha > 0.05$ , c'est-à-dire la différence entre ces moyennes n'est pas significative.

➤ Pour la deuxième classe  $\geq 4$  du tableau 3 :

**Tableau 25:** les moyennes de TQ, TP et d'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) avec le résultat du test de Kruskal-Wallis effectué pour la troisième classe.

Paramètre	Réactif 1	Réactif 3	Réactif 4	$\alpha$	Décision
TQ (s)	50,48	37,72	48,65	0,014	rejeter l'hypothèse nulle
TP (%)	15,87	15,14	18,18	0,031	rejeter l'hypothèse nulle
INR	4,58	4,56	4,69	0,962	Retenir l'hypothèse nulle

La comparaison **visuelle** des moyennes de TQ selon les trois réactifs utilisées (R1, R3 et R4) montre qu'il y'a une grande différence entre ces moyennes au sein de cette classe, alors qu'il y a une légère différence entre les moyennes de TP. Pour l'INR les moyennes sont proches l'une de l'autre.

Pour la comparaison **statistique** des moyennes de TQ et de TP, nous avons trouvé  $\alpha < 0.05$ , donc présence d'une différence réelle entre ces moyennes, alors que pour la comparaison **statistique** des moyennes de l'INR, nous avons trouvé  $\alpha > 0.05$ , donc la différence entre ces moyennes n'est pas significative.

### II.3.Discussion :

Dans notre étude, il est préférable de travailler sur un nombre plus important d'échantillon pour mieux exprimer et valider les résultats obtenu, mais on a pas pu récolter plus de 250 prélèvements par manque des réactifs au niveau du laboratoire des UMC et même au niveau du laboratoire central qui était la source principale de nos prélèvements.

Nous avons traité trois groupes d'échantillons regroupés selon les réactifs utilisés :

- Le premier groupe constitué de 120 prélèvements qui sont traités par trois réactifs : R1 – R2 –R3.
- Le deuxième groupe constitué de 48 prélèvements, ils sont traités par deux réactifs R1 –R3.
- Le troisième groupe possède 43 prélèvements traités par trois autre réactifs : R1 –R3 –R4.

Pour ces trois groupes d'échantillon, on a calculé les moyennes de TQ, TP et de l'INR selon les réactifs utilisés.

D'après ce qu'on a obtenus comme résultats de comparaison des moyennes de TQ et de TP selon les réactifs , en utilisant à chaque fois le test statistique adéquat , on peut dire qu'il y a une différence importante entre ces moyennes pour les trois groupes d'échantillons. Cette différence apparut aussi à l'intérieure des trois classes créés en fonction de la fourchette thérapeutique.

Pour les moyennes de l'INR, la différence est non significative pour les trois groupes d'échantillon, et même au sien de chaque classe, on a trouvé qu'il n'y a pas une différence significative entre ces moyennes selon les réactifs utilisés.

Cependant pour la première classe correspondante au tableau numéro 1, on a trouvé  $\alpha$  en comparant entre les moyennes de TQ à la limite de signification ( $\alpha = 0,052$ ) ; c'est –à-dire il n'y a pas une différence significative entre les moyennes de TQ au sien de cette classe. Mais vue la valeur de  $\alpha$  qui n'est pas très loin du seuil de signification ( $0,052 \approx 0,05$ ), et vue aussi les résultats des autres classes qui montrent à chaque fois la signification de toutes les valeurs de  $\alpha$ , en comparant les moyennes de TQ selon les réactifs utilisés, donc on peut négliger le résultat de cette classe et ne le pris pas en compte.

Enfin, on peut dire que le suivi des malades sous AVK doit se faire exclusivement par l'INR qui reste stable malgré la variation des réactifs utilisés grâce à l'ISI qui est spécifique pour chaque réactif. Alors que le TQ et le TP ne peuvent jamais être utilisés pour le suivi de ces

malades du fait de leurs résultats dépendants du type de la thromboplastine utilisé ainsi que du fabricant et même de l'appareil utilisé pour leur mesure.

Ce résultat est obtenue aussi par **V Simonnet** dans son travail publié en 2003 (Simonnet V, Cambus JP, Léger P et Boneu B. Antivitamines K : utilisation pratique. Encycl Méd Chir Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Hématologie, 13-022-D-50, 2003, 10 p) :

Afin d'illustrer concrètement l'intérêt de l'expression des résultats en termes d'INR, on peut prendre l'exemple de trois malades sous traitement AVK et surveillés dans deux laboratoires différents. On peut voir que, malgré des TP significativement différents, les INR calculés sont pratiquement identiques. Il a été montré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le TP. En conclusion, seul l'INR et non le TP, doit être utilisé pour surveiller les traitements par AVK.

# CONCLUSION

Les indications du traitement anticoagulant par les antivitamines K sont aujourd'hui bien établies, mais la gestion du traitement est souvent difficile et pose en pratique courante de nombreux problèmes. L'instabilité de l'hypocoagulabilité, le risque hémorragique vu la marge thérapeutique étroite, les interactions avec d'autres thérapeutiques et l'alimentation sont des situations fréquentes, en conséquence, une surveillance biologique régulière est indispensable pour augmenter la sécurité et l'efficacité du traitement au long cours.

La surveillance biologique d'un traitement par AVK s'effectue avec un temps de Quick converti en INR. Le TQ explore l'activité globale de trois des quatre facteurs vitamine K dépendant ( II , VII et X ). L'expression de TQ en TP (%) est affectée par la sensibilité du réactif de la thromboplastine, pour un même niveau d'anticoagulation, une thromboplastine sensible donne un TP plus bas qu'une thromboplastine moins sensible, alors que l'INR (temps de Quick malade / temps de Quick témoin élevé à la puissance ISI ) est le mode d'expression du niveau d'anticoagulation indépendant de la sensibilité de la thromboplastine.

Notre étude nous a permis de démontrer la fiabilité de l'INR dans le suivi des malades sous AVK par rapport au TQ et au TP, via la comparaison statistique des moyennes des trois paramètres selon la variabilité des réactifs, en utilisant des tests épidémiologiques convenables. Les résultats obtenus montrent une différence significative entre les moyennes de TQ selon les réactifs utilisés, de même pour le TP. Alors que les résultats obtenus pour l'INR montrent que la différence entre ces moyennes n'est pas significative.

En conclusion, l'INR reste le test le plus adéquat et le plus précis pour le suivi des malades sous AVK.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## Les articles :

- [2]. Guido Reber, Françoise Boehlen.(2008). *Le temps de prothrombine revisité 70 ans après*. Rev Med Suisse, 4 : 350-3. Drs Unité d'hémostase Service d'angiologie et hémostase, HUG, 1211 Genève.
- [3]. Claude. M, Bruno. R, Benoît V (2006) . *Physiologie humaine appliquée*. Arnette. p 169-170.
- [4]. Bellucci S (2002). *Physiologie de l'hémostase primaire*. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS EMC.
- [5]. Schved J. F (Janvier 2007).*Physiologie de l'hémostase*. Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes.
- [6]. Sanjeev. Palta, Richa. Saroa (September 2014). *Overview of the coagulation system*. Article indian journal of anesthesia. 2014 Sep-octobre; [ [PubMed](#) ].
- [8]. Annie Bezeaud , Claude Guillin(2001).*Exploration de la coagulation*. Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-019-A25.
- [9]. Monroe DM, 3e, Hoffman M, Roberts HR. Williams Hematology(2010). *La biologie moléculaire et la biochimie des facteurs de coagulation et les voies de l'hémostase*; pp. 614-6. 8e éd. New York, NY: McGraw-Hill Professional Publishing.
- [10]. Mosesson MW(1999).*Fibrinogen and fibrin polymerization and functions*. *Blood Coagul Fibrinol*; 10 (suppl 1).
- [11]. De. Moerloose P.,G.Reber,J.Pugin .( 2002 ).*Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulation intravasculaire disséminée* ; 11 : 584-90. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- [12]. Ozier.Y , N. DieudonnéI. Lopez (1999).*Antithrombine III : sa place en anesthésie-réanimation*, 584 MAPAR.
- [15]. Ismail Elalamy.(Mars-Avril 2007) .*Cibles et mode d'action des nouveaux antithrombotiques* .Volume 13, issue 2, .journal john libbey.
- [16]. **Sampol J**. *Manuel d'hémostase* (1995), Elsevier.**Samama MM**. *Hémorragies et thromboses* (2004), Masson. (**Julie BROSSAUD, Jérémie GERARD**. novembre 2000
- [17]. Charles Marc Samama, Marianne Scholtès .*Tests biologiques d'exploration de l'hémostase*.
- [18]. Charles Marc Samama, Marianne Scholtès .*Anesthésie-Réanimation*, Hôpital Avicenne, 93000 Bobigny, France.

- [28]. CALOP. J, S.LIMA, C.Feenandez. (2008) *pharmacie clinique et thérapeutique «3 ème édition »*.
- [23]. Shearer MJ (2009) *La vitamine K dans la nutrition parentérale*. Gastroenterology.; 137 (5 Suppl): S105-18. [ [PubMed](#) ].
- [24]. Bal-Sollier C. & al.( 2009) *Vitamine K, antivitamine K et alimentation*. CND. ; 44 (6) : 273-77.
- [25]. Bruno Tribout, Florence Lenoir, Valérie Gras, Corinne Rumpala, Michel Andrejak *Résistances acquises aux anti-Vitamines K, mauvais équilibre sous anticoagulantsoraux*. Hôpital Sud, CHU AMIENS 80054 AMIENS CEDEX 01.
- [27]. Ean-Pierre, Cambus Violaine, Simonnet, Bernard Boneu. ( 2003) *antivitamine k : utilisation pratique*. Encyclopédie médico-chirurgicale 13-022-D-50Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS[ EMC].
- [28]. Virginie Siguret. (Décembre 2006). *Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K*. journal john libbey.
- [29]. Moreau. V, Siguret. M., Lorio.A.( 2011). *Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique*. Elsevier Masson SAS. [EMC].
- [30]. Sébastien Faure. (mars 2013).*Actualités pharmaceutiques* • n° 524 •Elsevier Masson SAS., 16 bd Daviers, 49045 Angers, France.
- [34]. Pascale Lesseur, Dominique Malègue (20 décembre 2014), *Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants*. Développement et santé.
- [35]. Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) (Lundi 20 avril 2009) : *Le pré-analytique en hémostase et les recommandations du GEHT*. | n° 417.p20-21.
- [37].Vergnes C. ( janvier 1995).*Surveillance des antithrombotiques*, N ° 272.p.89-99.[EMC].
- [38]. Denis Massignon( février 2005).*Les limites du bilan standard d'hémostase*, Elsevier SAS, Revue Française des Laboratoires, N° 370, p33-40.[EMC].
- [40]. Guido Reber, Françoise Boehlen (2008). *Le temps de prothrombine revisité 70 ans après médecine et hygiène*. Rev Med Suisse 2008; volume 4. 350-353.
- [41]. Bon .Ch (2005) .*Contrôle hémostase* .ProBioQual .BP 4016 69615 VILLEURBANNE Cedex Association régie par la loi du 01/07/1901.
- [43]. Cambus. J.P, B. Boneu. (2008-2009). *Prescription et surveillance des antithrombotiques physiopathologie des thromboses. Traitement antithrombotiques*. Items 131, 132, 133, 135 Edition 2008-2009.

- [44]. Bull. Acad. (19 novembre 2013). *Prescription et suivi d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K*. Natle Méd., 2013, 197, n o 8, 1561-1571.
- [45]. Jean-Paul Bounhoure.(Le 3 octobre 2013). *Prescription et suivi d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K*. Bull. Acad. Natle Méd., 2013, 197, no 8, 1561-1571, séance du 19 novembre 2013.
- [47]. Batisse A., G. Helft. (mai 2003). *Résistance aux anticoagulants*. La Lettre du Cardiologue - n° 365.
- [49]. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, Comité OMS de la standardisation biologique.33ème rapport, série de rapports techniques n°687, Genève : 1983.
- [50]. Temps de Quick (TQ), taux de prothrombine (TP), INR. Médecin des Hôpitaux - Praticien Hospitalier, Urgences médico-chirurgicales et judiciaires, SMUR; Université Paris Descartes Créé le : 13/10/2009| Mis à jour le : 24/03/2010.

## Les ouvrages :

- [1]. C.D Sandrine (27-11-2012). *ENQUETE SUR LES CONDITIONS DE REALISATION DES PRELEVEMENTS D'INR EN MILIEU AMBULATOIRE DANS LE SUD DE L'INDRE ET LOIRE*. Thèse pour l'obtention du grade de docteur en médecine.
- [7]. Anne Travert (20-07-1981). *Evaluation des connaissances sur leur traitement de des patients traites par anti vitamine K et intérêt de l'auto-mesure de l'International Normalized Ratio INR* . Thèse pour l'obtention du grade de docteur en médecine
- [13]. Samuel Legru. (le 25 avril 1984) *Les troubles héréditaires de l'hémostase chez les carnivores domestiques*. Thèse pour l'obtention du doctorat vétérinaire
- [14]. Horellou,M.H& Flaujac,C& Conard,j.(2010). Chapitre 3 : Biologie vasculaire.Dans S.F.Medecine, *Traité de médecine vasculaire* (pp.61-98) ELSEVIER MASSON.
- [19].Comité des Médicaments de la COMEDIMS APHP *Bon usage des antithrombotiques* (Octobre 2014).
- [20]. Yannick Béjot Dr .Interview.( 15 juin 2011) .CHU de Dijon,
- [22].Barbier saint hilaire. Pierre .(le 20 Décembre 2012) *étude expérimentale du métabolisme du coumatetralyl chez le rat : implication dans les mécanismes des résistances aux anticoagulants*). Thèse.
- [31]. CALOP. J, S.LIMA, C.Feenandez. (2008).*Pharmacie clinique et thérapeutique «3 ème édition* » .livre .

- [32].JL Schlienger, B .Goichot. (1999).*Interaction entre le régime alimentaire et les anticoagulants oraux le concours médical*. Dictionnaire vidal.
- [36].François jobin. *L'hémostase*. Edition MALOIN
- [39]. Lorraine Baumann (Le 24 juin 2004). *éducation du patient sous antivitamine K* .Thèse Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
- [46]. La commission d'AMM de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).*ANTIVITAMINES K (AVK)* le 03 Juillet 2008, présidé par le Professeur Daniel Vittecoq.

### **Les sites internet :**

- [21]. pharmacomedical.org site de collège national de la pharmacologie medical
- [26]. Finetin M.(septembre 2006). *La dietetique en question. La vitamine K ou phylloquinone*. Revision : (<http://fderad.club.fr/index.html>)
- [33].<https://www.pharmacie-homeopathie.com/fr/millepertuis-c1520.html>
- [42]. Centre Suisse de Contrôle de Qualité. (consulté le 1 octobre 2014). *Quelques données théoriques et pratiques sur l'INR*  
.[http://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF\\_FR/inr\\_quick.pdf](http://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/inr_quick.pdf)
- [48]. <http://urgencetaysir.over-blog.com/article-accidents-des-traitements-anticoagulants-oraux-64103651.html>
- [51]/ <https://www.xlstat.com/fr/solutions/fonctionnalites/test-non-parametrique-sur-k-echantillons-independants-test-de-kruskal-wallis>
- [52]/[http://scientificsentence.net/Equations/Maths2/statistiques/index.php?key=yes&Integer=mann\\_whitney](http://scientificsentence.net/Equations/Maths2/statistiques/index.php?key=yes&Integer=mann_whitney).

## LEXIQUE

**$\alpha$ 1-antitrypsine** : est une protéine sécrétée par le foie. Elle est présente dans le sang, pour aller vers les poumons, pour s'opposer à l'action d'une enzyme, l'élastase. Cette enzyme-là est libérée par les leucocytes en cas d'infection, par exemple.

**Accident vasculaire cérébral ischémique** : Un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) est la conséquence du manque d'apport d'oxygène dans une partie du cerveau.

**C1-inhibiteur (C1inh)** : est un inhibiteur de sérine protéase (serpine), dont la principale fonction est d'inhiber le système du complément. Il circule dans le sang à des concentrations de 0,25-0,45 g/l environ.

**Cytochromes P450 (CYP450)** : sont des hémoprotéines ayant de l'hème comme cofacteur qui interviennent dans des réactions d'oxydoréduction d'un grand nombre de grandes ou de petites molécules

**Domaines de Kunitz** : sont les domaines actifs de protéines qui inhibent la fonction des enzymes de dégradation de protéines ou, plus précisément, les domaines de type Kunitz sont des inhibiteurs de protéase .exemple d'inhibiteurs de la protéase de type Kunitz est :TFPI.

**Echymose** :lésion sans rupture de la peau ni fissure des tissus qui se caractérise par une décoloration initiale puis un renflement.

**Embolie pulmonaire** : signifie qu'un caillot circulant dans le sang va obstruer l'artère pulmonaire

**Épistaxis** : est une hémorragie extériorisée par les fosses nasales. On l'appelle communément un saignement de nez.

**Famille des serpines** : Famille d'inhibiteurs endogènes protéiques (350 à 400 a. a.) des sérine-protéases, impliqués dans la régulation de la coagulation sanguine, de l'activation du système du complément, de la fibrinolyse, de l'inflammation, de l'angiogénèse et la croissance tumorale

**Fibrillation auriculaire (FA)** : est le trouble du rythme cardiaque soutenu (>30 sec) le plus fréquent, particulièrement chez les sujets âgés ou porteurs de cardiopathie.

**Gingivorragie** : est un saignement des gencives qui fait souvent son apparition en cas de gingivite (inflammation des gencives), de pyorrhée (inflammation entraînant un déchaussement dentaire) voire de pathologie cancéreuse (leucémie).

**HCII** : Inhibiteur protéique endogène de la thrombine et de la chymotrypsine. Il fait partie des serpins, inhibiteurs protéiques endogènes des sérinesprotéases, sa vitesse d'inhibition de la thrombine augmente 1000 fois par l'héparine.

**Hydrophobe** : d'une substance, ou d'une portion de molécule, qui ne se dissout pas dans l'eau et qui n'a pas d'affinité avec elle.

**Infarctus du myocarde** : est déclenché par l'obstruction de l'artère coronaire qui entraîne la destruction partielle du muscle cardiaque.

**Mégacaryocyte** : est une cellule géante (d'environ 50 à 100  $\mu\text{m}$  de diamètre) de la moelle hématopoïétique responsable de la production des plaquettes sanguines (ou thrombocytes) lorsque son cytoplasme se fragmente en milliers de plaquettes sanguines (thrombopoïèse, en 4 à 5 jours)..

**Ménométrorragie** :

- **Ménorragie** : accentuation du flux menstruel que ce soit en quantité ou en durée.
- **Métrorragie** : saignement utérin survenant en dehors de règles.

**Molécule lipophile** : Qualifie la portion de certaines molécules ayant une affinité avec les solvants organiques, et évitant d'être en contact avec un solvant polaire, comme l'eau

**Pléiotrope** : se dit d'un gène ou d'une protéine dont les rôles sont multiples,

**PN-1** : est présente dans la paroi vasculaire et est exprimée par les cellules sanguines (plaquettes, leucocytes). Elle est l'inhibiteur tissulaire le plus efficace de la thrombine et inhibe également les enzymes du système plasminergique (les activateurs du plasminogène et la plasmine).

**Prothèse valvulaires cardiaques** : sont conçues pour remplacer les valves au niveau du cœur. Leur rôle est d'assurer un passage correct entre les cavités cardiaques

**Royaume Uni** : est un pays d'Europe de l'Ouest

**Sérine protéase** : désigne une famille d'enzymes protéolytiques présentant une homologie de 40% dans leurs séquences d'acides aminés. Leur site actif contient une sérine.

**Thrombogènes** : susceptible de produire ou produisant une thrombose, la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins.

**Thrombomoduline** : est une protéine membranaire intégrale exprimée à la surface des cellules endothéliales. C'est un cofacteur de la thrombine. Elle réduit la coagulation sanguine en transformant la thrombine, d'une enzyme procoagulante en une enzyme anti-coagulante.

**Thromboses artérielles et veineuses** : Une thrombose correspond à la formation pathologique d'un **caillot de sang** (thrombus) dans un vaisseau sanguin, et évolue jusqu'à l'obstruction éventuelle du vaisseau. Elle peut se constituer dans une **veine** (thrombose veineuse) ou une **artère** (thrombose artérielle).

**Thromborésistante** : résistance des artères à la formation de caillots sanguins

**Thrombose poplitée** : est une phlébite profonde (formation d'un caillot sanguin bloquant la circulation du sang) touchant la veine poplitée. La veine poplitée est une veine de grande taille passant sur la face arrière du genou (appelée région poplitée). Le traitement des thromboses poplitées ne diffère pas du traitement des autres types de phlébites profondes

**Valvulopathies cardiaques** : Le terme valvulopathie cardiaque désigne divers dysfonctionnements des valves cardiaques dont toutes les valves cardiaques peuvent être touchées, mais les valves aortique et mitrale sont les plus fréquemment atteintes.

# **ANNEXES**

# PLAN DES ANNEXES

<b>Annexe 1</b> : Classification des aliments selon leur teneur en vitamine K.....	II
<b>Annexe 2</b> : Apports journaliers recommandés en vitamine.....	IV
<b>Annexe 3</b> : Indications thérapeutiques des AVK.....	V
<b>Annexe 4</b> : Résultats bruts de l'étude expérimentale.....	VI
<b>Annexe 5</b> : Résultats des tests statistiques .....	XX

**ANNEXE 1 : Classification des aliments selon leur teneur en vitamine K**

Aliments (mg)/100g	Vitamine K
Teneur élevée :	
Épinards	3,0
Choux fleurs	3,0
Choux de Bruxelles	1,0
Tomates (vertes)	0,8
Foie de porc	0,6
Huile de tournesol	0,5
Choux verts et feuilles vertes de chou blanc	0,4
Tomates (mûres)	0,4
Petits pois, haricots- verts	0,3
Foie de bœuf	0,2
Viandes (bœuf, porc, mouton)	0,2
Soja	0,18
Foie de veau	0,15
Asperges	0,1
Foie (cabillaud, morue)	0,1
Fraises	0,1
Fruits de l'églantier (cynorhodons)	0,1
Teneur moyenne :	

Pommes de terre	0,08
Son de froment	0,07
Flocons d'avoine	0,07
Huile de germes de maïs	0,05
Germes de blé	0,035
Miel	0,025
Œufs (environ 50 g)	0,02
Teneur faible :	
Carottes	0,01
Champignons	0,01
Grains de maïs	0,01
Lait de vache	0,002

**ANNEXE 2 : Apports journaliers recommandés en vitamine**

<b>Age / Etat</b>	<b>Apports journaliers recommandés en vitamine</b>
Nourrisson	5 à 10
Enfant de 1 à 3 ans	15
Enfant de 4 à 6 ans	20
Enfant de 7 à 9 ans	30
Enfant de 10 à 12 ans	40
Adolescent de 13 à 15 ans	45
Adolescent de 16 à 19 ans	65
Adulte	45
Femme enceinte	45
Femme allaitante	45
Personne âgée	70

### ANNEXE 3 : Indications thérapeutiques des AVK

Indication	Effet clinique
Le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.	le maintien d'un traitement anticoagulant au-delà du premier mois après une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire permet de réduire le risque de récurrence thromboembolique de 50 % environ (risque de récurrence d'environ 8% à 1 an de suivi avec 1 mois de traitement).
La prévention de la maladie thromboembolique veineuse après chirurgie orthopédique majeure comme les prothèses totales de hanche et de genou.	les AVK entraînent une réduction d'environ 60% du risque de thrombose veineuse profonde systématiquement recherchée par une phlébographie au 10 <sup>ème</sup> jour post-opératoire par rapport à un placebo (risque sans traitement d'environ 50%).
La prévention des événements thromboemboliques en cas de prothèses valvulaires cardiaques.	les AVK permettent de diviser par 10 environ ;le risque d'AVC par rapport à un placebo que ce soit en cas de prothèse valvulaire mitrale ou de prothèse valvulaire aortique (risque d'AVC ischémique sans traitement d'environ 20% / an).
La prévention des événements thromboemboliques de fibrillation auriculaire non rhumatismale.	les AVK permettent de réduire d'environ 60% le risque d'AVC ischémique par rapport à un placebo et d'environ 35% par rapport à l'aspirine (risque d'AVC sans traitement d'environ 5% / an).
La prévention des thromboses de pontages artériels à haut risque d'occlusion, notamment infra-poplité.	dans cette indication l'association d'AVK à l'aspirine est recommandée avec une réduction de 40% environ du risque d'occlusion (risque d'occlusion sous aspirine d'environ 35%).
La prévention des événements thromboemboliques en cas de valvulopathies cardiaques	les AVK permettent de réduire d'environ 80% le risque d'AVC ischémique par rapport à l'absence de traitement (risque d'AVC sans traitement d'environ 5% / an).

### ANNEXE 4: Résultats bruts de l'étude expérimentale.

**Tableau 1 :** les valeurs du TQ, TP et d'INR de 120 malades selon trois réactifs (R1, R2 et R3)

PLVT	R1	R1	R1	R2	R2	R2	R3	R3	R3
	TQ	TP	INR	TQ	TP	INR	TQ	TP	INR
1	31,5	33,6	2,83	38,5	23,7	3,39	29,4	19,6	3,2
2	24,4	45,8	2,06	31	31	2,71	23,5	27,8	2,34
3	25,8	42,8	2,21	27,3	37	2,31	23,7	27,2	2,36
4	19	63,6	1,51	23,5	44	1,98	19,01	40	1,73
5	20,5	57,4	1,66	27,4	36,1	2,38	20,2	35,5	1,89
6	25	43,9	2,16	35,6	26	3,09	25,1	25	2,56
7	24,5	45,6	2,07	29,7	32,3	2,48	23,3	28	2,31
8	28	38,8	2,45	29,3	32,8	2,51	25	25	2,55
9	29,9	35,8	2,66	39,45	23	3,44	24,7	25,4	2,51
10	34,2	30,6	3,14	32,7	29	2,76	28,7	20,4	3,09
11	41,6	24,5	4	47,4	18,5	4,23	34,6	15,75	4,02
12	35,3	29,5	3,26	33,57	28	2,89	32,7	17	3,71
13	27,8	39,1	2,43	32,01	29,6	2,78	26	23,5	2,69
14	31,6	33,5	2,84	36,8	25,5	3,17	29,2	19,9	3,17
15	40,7	25,1	3,89	43,75	29,5	3,83	37,8	14	4,55
16	46	21,8	4,53	53,44	16,3	4,76	38,6	13,7	4,68
17	17,1	73,4	1,33	21,5	50	1,82	17,1	50	1,5
18	34,6	30,6	3,14	32,2	29,5	2,72	31,8	17,6	3,57
19	13,6	100	1,08	16,34	80	1,31	14,4	73,5	1,17
20	30,8	34,6	2,76	38,19	24	3,34	28,7	20,5	3,09
21	27,6	39,5	2,41	37,3	25	3,24	26,4	23	2,75
22	23,5	47,9	1,97	28,2	32,9	2,39	24,1	26,7	2,42
23	21,6	53,5	1,77	43,12	20,7	3,37	18,6	42	1,68
24	32,7	32,2	2,97	59,01	14,6	4,69	31,1	18,3	3,46
25	27,6	39,5	2,41	49,13	17,9	3,85	25,7	24	2,65
26	16,7	75,7	1,29	28,33	35	2,07	17,4	47	1,53
27	24,6	45,4	2,09	43,27	20,7	3,38	24,3	26	2,45
28	15,6	83,1	1,19	24,5	43	1,8	17,1	50	1,5
29	18,7	64,5	1,49	29,07	33	2,23	19,4	38	1,78
30	17,1	73,4	1,33	35,56	26,5	2,68	16,7	53	1,45
31	23,8	47,2	2	43,65	20,7	3,38	24,1	26,5	2,42
32	18,2	67,4	1,44	29,6	33	2,18	19,5	38	1,8
33	18,3	66,9	1,44	33,43	28,4	2,55	18,7	41	1,7
34	31,9	33,1	2,88	54,09	16,1	4,26	31,8	18,3	3,57
35	32,5	32,4	2,95	44,56	20,6	3,35	27,8	21,5	2,96
36	27,9	39,12	2,44	46,22	19,4	3,55	25,6	24,4	2,63
37	29,8	36,1	2,65	46,89	19,1	3,6	28,1	21	3
38	27,5	39,6	2,39	40,12	22,7	3,08	23,8	27,1	2,38
39	33,5	31,3	3,06	50,16	17,5	3,9	30	19,1	3,29

40	18	68,4	1,42	33,45	28,4	2,53	15,3	63	1,28
41	25,7	43	2,2	43,8	20,7	3,33	25,6	24,4	2,63
42	34,9	29,9	3,22	55,5	16,6	4,31	30,8	18,7	3,41
43	39,4	26	3,74	66,23	12,9	5,25	35,9	14,8	4,23
44	35,1	29,7	3,24	63	13,6	5,03	31,7	17,8	3,55
45	21,2	54,8	1,73	30,56	32	2,26	20,2	36	1,89
46	14,7	90	1,1	21,47	52	1,56	15	65	1,24
47	21,7	53,1	1,78	32,3	29,7	2,47	21,1	33,3	2,01
48	31,1	34,2	2,79	49,32	17,9	3,83	29,9	19,1	3,27
49	24,7	45,1	2,1	40,08	22,75	3,09	24,7	26	2,51
50	30,2	35,4	2,69	46,5	19,4	3,61	28,6	20,5	3,08
51	38,1	27	3,59	68,22	12,55	5,41	38,7	13,6	4,7
52	26,6	41,3	2,3	38,43	24	2,93	19,5	38	1,8
53	27,3	40	2,37	36	25,8	2,74	26,5	22,75	2,76
54	23,1	49	1,93	31,9	28,8	2,41	22,7	29	2,23
55	26,1	42,2	2,24	37,1	25	2,83	24,4	25,6	2,46
56	40,1	25,5	3,82	56,4	15,2	4,41	36,4	14,7	4,31
57	22,2	51,5	1,84	23,8	44	1,76	21,5	32	2,06
58	29,1	37	2,57	32	28,8	2,42	28,3	20,9	3,03
59	20,1	58,9	1,62	29	33	2,18	19,1	40	1,75
60	18,1	67,9	1,43	23,7	44	1,76	17,3	48	1,52
61	24,7	45,1	2,1	25,7	39	1,91	23	28,4	2,27
62	21,8	52,8	1,8	21,4	50	1,58	20,6	33,75	1,94
63	30,1	35,5	2,68	30,3	32	2,28	27,2	22	2,87
64	35,3	29,5	3,26	32,7	28,4	2,47	30,8	18,6	3,41
65	53,6	18,3	5,48	44,5	20	3,43	41,7	12,3	5,22
66	23,8	47,2	2	30,8	31,1	2,32	21	33	1,99
67	18,3	66,9	1,44	20,6	54	1,51	16,8	50	1,46
68	25,5	43,4	2,18	40,8	22,1	3,13	22,2	30	2,16
69	36,8	28,1	3,44	42,6	21	3,28	26,1	23,5	2,71
70	41,2	24,7	3,95	48,6	18	3,77	30,7	18,4	3,4
71	28,7	37,6	2,52	38,1	24	2,91	23,3	27,9	2,31
72	14,5	91,7	1,08	19,8	56	1,45	14,4	73	1,17
73	42	24,2	4,05	53	16,4	4,13	29,5	19,5	3,21
74	16,8	75,1	1,3	24,5	42	1,82	15,7	58	1,33
75	30,5	35	2,72	27,4	36,5	3,08	25,3	24,5	2,59
76	19,8	60,2	1,59	26,3	38	1,96	17,3	47	1,52
77	24	46,7	2,02	33,8	27,8	2,56	21,3	32,4	2,04
78	41,2	24,7	3,95	51,9	16,6	4,04	28,2	20,9	3,02
79	34,2	30,6	3,14	43,3	20,5	3,33	26,2	23,4	2,72
80	26	42,4	2,23	33,1	28,2	2,51	20,9	19,2	1,98
81	29,9	35,8	2,66	38,6	23,7	2,95	24	26,5	2,41
82	17,4	71,6	1,36	25,4	40	1,89	16,1	56	1,37
83	22,8	49,7	1,9	44	20,3	3,42	19,3	38	1,77
84	27	40	2,35	29,2	33	2,52	22,2	30	2,16
85	35,1	29,7	3,24	32,7	28,5	2,84	24,9	25	2,53

86	19,6	61	1,57	21,2	51,5	1,79	17,2	48	1,51
87	24,3	46	2,05	26,6	37,5	2,28	22,2	30	2,16
88	28,5	38	2,5	26,3	38	2,25	22	30,4	2,13
89	47,4	21,1	4,7	44,9	19,9	3,98	32,4	17,2	3,67
90	62,1	15,5	6,57	59,4	14,4	5,36	39	13,5	4,75
91	20,3	52,2	1,64	23,3	45	1,98	15,2	63	1,27
92	29,1	37	2,57	26,4	38	2,26	22,7	29,1	2,23
93	31,3	33,9	2,81	28,5	34	2,45	23	28,4	2,27
94	58,4	16,6	6,09	46,6	18,9	4,14	37,5	14,1	4,5
95	54,4	18	5,58	48,8	18	4,39	37,6	14	4,52
96	28	37,6	2,52	30,9	31,1	2,68	22,1	30	2,14
97	38,6	26,6	3,65	40,1	22,65	3,53	32,6	17,1	3,7
98	38,9	26,4	3,68	32,2	29,2	2,8	27,1	22,3	2,85
99	28,7	37,6	2,56	24,2	43	2,12	21,4	32	2,05
100	42,4	23,9	4,1	37,1	25	3,25	32	17,5	3,6
101	21,6	53,5	1,77	28,8	33,5	1,85	16,9	48,9	1,47
102	28	37,3	2,55	29,6	32,5	2,56	22,6	29,5	2,61
103	38,2	27	3,6	33,3	28,2	2,9	24	26,4	2,41
104	35,4	23,3	4,22	40,8	22,2	3,59	34,5	15,75	4
105	34,2	30,6	3,14	30,9	31,1	2,68	24,7	25,5	2,51
106	56,6	17,6	5,73	53,8	16,1	4,82	38,9	13,5	4,74
107	40,9	24,9	3,92	39	23,4	3,43	30,5	18,6	3,37
108	24	46,7	2,02	25,6	39,1	2,19	20,8	32	1,97
109	31,8	33,3	2,87	33,9	27,9	2,95	25,6	19	2,63
110	30,8	34,6	2,46	26,4	37,6	2,26	26,5	33,9	2,76
111	23,9	47	2,01	23,2	45	1,97	22,1	30	2,14
112	34,4	30,4	3,16	27,3	36	2,35	28,1	21	3
113	38,3	26,9	3,16	28,8	33,5	2,48	31,4	17,9	3,51
114	44,1	22,9	4,3	31,9	29,7	2,77	34,3	16	3,97
115	45	21,4	4,62	35,8	25,9	3,13	33,8	16,4	3,89
116	29	37,2	2,56	25,1	41,4	2,14	24,1	26,2	2,42
117	46,3	21,6	4,57	35,1	26,5	3,06	33,4	16,3	3,82
118	18,7	65	1,48	42,4	21	3,74	40	13	4,92
119	19,4	61,8	1,55	19,8	57	1,67	18,2	43	1,63
120	46	21,6	4,57	48,3	18,2	4,3	39,7	13,2	4,87
MOY	29,82	41,82	2,69	36,08	29,32	2,94	25,69	28,54	2,69

**Tableau 2 :** Les valeurs du TQ, TP et de l'INR de 48 malades selon deux réactifs (R1 et R3)

	R1	R1	R1	R3	R3	R3
PLVT	TQ	TP	INR	TQ	TP	INR
1	71,8	13	4,87	55,1	15,3	4,31
2	24,5	45,6	2,07	26,2	38	1,95
3	50,8	19,5	4,12	43,4	20,5	3,34
4	50,5	19,6	5,08	61,2	14	4,81
5	39,9	25,6	3,8	49,4	17,8	3,83
6	23,4	48,2	1,96	33,5	28	2,54
7	26,6	41,3	2,3	34,2	27,5	2,59
8	21,9	52,5	1,81	30,3	31,8	2,28
9	21,1	55,2	1,72	28	35	2,1
10	30,8	34,6	2,76	23,3	27,9	2,31
11	20,8	56	1,69	17	50	1,48
12	31,8	33	2,87	24,3	26,2	2,45
13	32,8	32	2,98	26,2	23,4	2,72
14	36,3	28	3,38	25,9	23,5	2,68
15	22	51,8	1,83	20,6	34,1	1,97
16	16,85	66,4	1,45	15,7	59	1,33
17	36,8	26,1	3,78	29,3	19,9	3,18
18	35,5	27,1	3,63	30	19	3,29
19	15	77,6	1,25	15,4	63	1,29
20	17,9	60,5	1,58	19,4	38	1,78
21	34,8	27,7	3,55	28,3	20,6	3,03
22	34,7	26,6	3,7	26,5	22,7	2,76
23	42,8	22,3	4,51	34,1	16,2	4,94
24	17,5	60,5	1,58	16,3	54	1,4
25	25,2	38,5	2,49	21,3	32	2,04
26	14,9	73,5	1,32	14,5	73	1,19
27	33,7	28,8	3,39	27,3	22	2,88
28	23,2	44,8	2,13	20,9	33	1,98
29	23,02	44,8	2,13	21,1	29,9	2,01
30	13,1	95	1,09	26,8	22,5	2,8
31	46,3	20	4,89	40,8	12,6	5,06
32	29,4	34	3,11	25,2	24,9	2,58
33	12,5	100	1	14,1	79	1,14
34	15,6	75,7	1,29	16,1	56	1,37
35	32,5	30	3,13	31	18,3	3,44
36	56,3	16,5	2,03	22,2	30	2,16
37	22,5	45,4	2,09	21,2	32,7	2,02
38	25	41,3	2,3	24,3	26,4	2,45
39	33,8	28,8	3,36	28,7	20,5	3,09
40	23,1	44,9	2,11	23,7	27,1	2,36
41	24,4	42,2	2,24	21,6	32	2,08
42	58,5	14	1,15	16	56,5	1,36

43	32,5	30	2,65	31,3	32,4	3,49
44	27,5	36	3,17	42,3	12,1	5,33
45	36,9	26	2,49	25,2	24,8	2,58
46	19,4	56	5,12	41,4	12,4	5,17
47	48,8	19,3	1,62	14,5	73	1,19
48	20	53,5	1,2	14,5	73	1,19
<b>MOYENNE</b>	<b>30,31</b>	<b>41,45</b>	<b>2,62</b>	<b>27,07</b>	<b>32,94</b>	<b>2,61</b>

**Tableau 3 :** Les valeurs du TQ, TP et de l'INR de 43 malades selon trois réactifs déferents (R1, R3 et R4)

	R1	R1	R1	R3	R3	R3	R4	R4	R4
PLVT	TQ	TP	INR	TQ	TP	INR	TQ	TP	INR
1	25,2	33,7	2	18,7	40,9	1,7	22,2	45	1,91
2	48,9	14,3	4,25	47,5	14,5	4,23	45,8	19,4	4,41
3	31,2	25	2,56	22,4	29,7	2,18	23,2	42,7	2,01
4	41,8	17,1	3,59	28,3	20,9	3,7	42,3	21	4,02
5	44,3	15,8	3,85	12,8	100	1	43,3	20,6	4,13
6	40,8	17,8	3,46	16,3	55	1,4	57,4	15,1	5,71
7	25,2	33,7	2	14,8	67	1,22	24,6	40,5	2,15
8	20,1	46,4	1,54	12,8	100	1	21,2	47,9	1,81
9	15,6	74,2	1,17	14,5	73	1,19	17,1	64	1,42
10	44,8	15,8	3,85	29,1	20	3,15	42,3	21	4,02
11	36,3	20,3	3,07	25,9	23,7	2,68	35,8	25,5	3,32
12	18,1	55,3	1,2	13,6	87,5	1,08	16,6	66	1,37
13	56,4	11,9	4,2	29,9	19,2	4,27	56,4	15,3	5,6
14	14,1	89,5	1,06	12,9	97	1,01	14,1	85	1,13
15	22,6	40	1,5	16,4	54	1,41	23,7	42	2,06
16	15,6	74,2	1,17	13,6	83	1,08	16,6	66	1,37
17	60	11	5,47	35,2	15,25	5,12	50,9	17,2	4,98
18	40,3	17,8	3,46	29,8	19,2	3,26	36,3	25,3	3,37
19	27,2	30,2	2,19	21,5	32	2,06	25,7	37,5	2,26
20	18,6	52,9	1,46	15,2	64	1,27	19,1	55	1,61
21	22,2	40	1,1	13,9	80	1,12	22,2	45	1,91
22	23,2	36,2	1,82	17,7	45	1,57	22,7	43,5	1,96
23	30,2	25,7	2,5	23,2	28,2	2,29	32,2	28,9	2,94
24	14,1	89,5	1,06	12,8	100	1	14,6	80	1,18
25	18,6	52,9	1,45	15,8	58	1,34	18,7	56	1,57

26	50,4	13,8	4,39	38,2	13,7	4,62	44,8	19,8	4,3
27	23,5	36,6	1,88	21,3	32,6	2,04	23,7	41,5	2,04
28	19,1	49	1,25	15,6	61	1,31	18,6	58	1,56
29	17,1	63,4	1,29	15,2	64	1,27	17	64	1,41
30	14,1	87,5	1,12	16,1	57	1,37	17,8	61	1,48
31	17,1	66,4	1,45	18,6	42	1,68	22,9	43,2	1,98
32	33	29,5	3,32	32,2	17,5	3,63	37,2	24,5	3,47
33	26,7	37,5	2,56	24,2	26,3	2,43	30,5	30,7	2,76
34	34,8	27,7	3,55	28,7	20,3	3,9	39,9	22,5	3,76
35	13,1	93,4	1,06	14,6	73	1,2	15,9	70	1,3
36	19,6	55,7	1,71	19,2	39,9	1,76	24,5	40	2,14
37	26,7	37,5	2,56	25,2	24,9	2,58	32,3	28,5	2,95
38	22,6	46,3	2,06	22,1	30,4	2,14	28,6	33	2,56
39	17,1	66,4	1,45	16,6	53	1,43	19,5	54	1,65
40	17,6	63,3	1,51	17,1	50	1,5	21	48,1	1,79
41	40,3	23,9	4,18	34,7	15,6	4,03	45,4	19,5	4,36
42	46,9	20,3	5	40,8	12,6	5,06	57,9	14,9	5,77
43	21,1	49,6	1,92	20,1	35,5	1,88	22,9	43,5	1,98
<b>MOYENNE</b>	<b>28,28</b>	<b>42,06</b>	<b>2,4</b>	<b>21,28</b>	<b>46,58</b>	<b>2,21</b>	<b>29,42</b>	<b>40,51</b>	<b>2,68</b>

**Tableau 4** : Les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs (R1, R2 et R3) pour chaque classe

	R1	R1	R1		R2	R2	R2		R3	R3	R3
PLVT	TQ	TP	INR		TQ	TP	INR		TQ	TP	INR
1	17,1	73,4	1,33		16,34	80	1,31		14,4	73,5	1,17
2	13,6	100	1,08		19,8	56	1,45		16,7	53	1,54
3	16,7	75,7	1,29		23,5	44	1,98		15,3	63	1,28
4	15,6	83,1	1,19		21,5	50	1,82		15	65	1,24
5	18,7	64,5	1,49		24,5	43	1,8		16,8	50	1,46
6	17,1	73,4	1,33		21,47	52	1,56		14,4	73	1,17
7	18,2	67,4	1,44		23,8	44	1,76		15,7	58	1,33
8	18,3	66,9	1,44		23,7	44	1,76		16,1	56	1,37
9	18	68,4	1,42		25,7	39	1,91		15,2	63	1,27
10	14,7	90	1,1		21,4	50	1,58		16,9	48,9	1,47
11	18,1	67,9	1,43		20,6	54	1,51		19,01	40	1,73
12	18,3	66,9	1,44		24,5	42	1,82		20,2	35,5	1,89
13	14,5	91,7	1,08		26,3	38	1,96		17,1	50	1,5
14	16,08	75,1	1,3		25,4	40	1,89		18,6	42	1,68
15	17,4	71,6	1,36		21,2	51,5	1,79		17,4	47	1,53
16	18,7	65	1,48		23,3	45	1,58		17,1	50	1,5
17	19	63,6	1,51		28,8	33,5	1,85		19,4	38	1,78
18	20,5	57,4	1,66		23,2	45	1,97		19,5	38	1,8
19	23,5	47,9	1,97		19,8	57	1,67		18,7	41	1,7
20	21,6	53,5	1,77	MOY	22,88	47,79	1,73		20,2	36	1,89
21	21,2	54,8	1,73		27,3	37	2,31		19,5	38	1,8
22	21,7	53,1	1,78		27,4	36,1	2,38		19,1	40	1,75
23	23,1	49	1,93		29,7	32,3	2,48		17,3	48	1,52
24	22,2	51,5	1,84		28,2	32,9	2,39		20,6	33,75	1,94
25	20,1	58,9	1,62		28,33	35	2,07		21	33	1,99
26	21,8	52,81	1,8		29,07	33	2,23		17,3	47	1,52
27	19,8	60,2	1,59		29,6	33	2,18		20,9	19,2	1,98
28	22,8	49,7	1,9		30,36	32	2,26		19,3	38	1,77
29	19,6	61	1,57		32,3	29,7	2,47		17,2	48	1,51
30	20,3	52,2	1,64		31,9	28,8	2,41		20,8	32	1,97
31	21,6	53,5	1,77		32	28,8	2,42		18,2	43	1,63

32	19,4	61,8	1,55		29	33	2,18	MOY	17,9	46,48	1,6
MOYE	19,04	65,06	1,53		30,3	32	2,28		23,5	27,8	2,34
33	24,4	45,8	2,06		32,7	28,4	2,47		23,7	27,2	2,36
34	25,8	42,8	2,21		30,8	31,1	2,32		23,3	28	2,31
35	25	43,9	2,16		26,6	37,5	2,28		24,1	26,7	2,42
36	24,5	45,6	2,07		26,3	38	2,25		24,3	26	2,45
37	28	38,8	2,45		26,4	38	2,26		24,1	26,5	2,42
38	27,8	39,1	2,43		28,5	34	2,45		23,8	27,1	2,38
39	27,6	39,5	2,41		24,2	43	2,12		21,1	33,3	2,01
40	27,6	39,5	2,41		25,6	39,1	2,19		22,7	29	2,23
41	24,6	45,5	2,09		26,4	37,6	2,26		24,4	25,6	2,46
42	23,8	47,2	2		27,3	36	2,35		21,5	32	2,06
43	27,9	39,12	2,44		28,8	35,5	2,48		23	28,4	2,27
44	27,5	39,6	2,39		25,1	41,4	2,14		22,2	30	2,16
45	25,7	43	2,2		31	31	2,71		23,3	27,9	2,31
46	26,6	41,3	2,3		29,3	32,8	2,51		21,3	32,4	2,04
47	27,3	40	2,37		32,7	29	2,76		24	26,5	2,41
48	26,1	42,2	2,24		33,57	28	2,89		22,2	30	2,16
49	24,7	45,1	2,1		32,01	29,6	2,78		22,2	30	2,16
50	23,8	47,1	2		32,2	29,5	2,72		22	30,4	2,13
51	25,5	43,4	2,18		35,56	26,5	2,68		22,7	29,1	2,23
52	24	46,7	2,02		33,43	28,4	2,55		23	28,4	2,27
53	26	42,4	2,23		33,45	28,4	2,53		22,1	30	2,14
54	27	40	2,35		38,43	24	2,93		21,4	32	2,05
55	24,3	46	2,05		36	25,8	2,74		24	26,4	2,41
56	24	46,7	2,02		37,1	25	2,83		22,1	30	2,14
57	30,8	34,6	2,46		38,1	24	2,91		24,1	26,2	2,42
58	23,9	47	2,01		33,8	27,8	2,56		25,1	25	2,56
59	24,7	45,1	2,1		33,1	28,2	2,51		25	25	2,55
60	31,5	33,6	2,83		38,6	23,7	2,95		24,7	25,4	2,51
61	29,9	35,8	2,66		29,2	33	2,52		26	23,5	2,69
62	31,6	33,5	2,84		32,7	28,5	2,84		26,4	23	2,65
63	30,8	34,6	2,76		30,9	31,1	2,68		25,7	24	2,65
64	32,7	32,2	2,97		32,2	29,2	2,8		27,8	21,5	2,96
65	31,9	33,1	2,88		29,6	32,5	2,56		25,6	24,4	2,63
66	32,5	32,4	2,95		33,3	28,2	2,9		25,6	24,4	2,63
67	29,8	36,1	2,65		30,9	31,1	2,68		24,7	26	2,51

68	31,1	34,2	2,79		33,9	27,9	2,95		26,5	22,75	2,76
69	30,2	35,4	2,69		31,9	29,7	2,77		27,2	22	2,87
70	29,1	37	2,57		38,5	23,7	3,39		26,1	23,5	2,71
71	30,1	35,5	2,68		35,6	26	3,09		25,3	24,5	2,59
72	28,7	37,6	2,52		39,45	23	3,44		26,2	23,4	2,72
73	29	37,2	2,56		36,8	25,5	3,17		24,9	25	2,52
74	30,5	35	2,72		38,19	24	3,34		27,1	22,3	2,85
75	29,9	35,8	2,66		37,3	25	3,24		22,6	29,5	2,61
76	28,5	38	2,5		43,12	20,7	3,37		24,7	25,5	2,51
77	29,1	37	2,37		43,27	20,7	3,38		25,6	19	2,63
78	31,3	33,9	2,81		43,65	20,7	3,38		26,5	33,9	2,76
79	28	37,6	2,52		44,56	20,6	3,35		29,4	19,6	3,2
80	28,7	37,6	2,56		40,12	22,7	3,08		28,7	20,4	3,09
81	28	37,3	2,55		43,8	20,7	3,33		29,2	19,9	3,17
82	31,8	33,3	2,87		40,08	22,75	3,09		28,7	20,5	3,09
83	34,2	30,6	3,14		44,5	20	3,43		31,1	18,3	3,46
84	35,3	29,5	3,26		40,8	22,1	3,13		28,1	21	3
85	34,6	30,6	3,14		42,6	21	3,28		30	19,1	3,29
86	33,5	31,3	3,06		27,4	36,5	3,08		30,8	18,7	3,41
87	34,9	29,9	3,22		43,3	20,5	3,33		29,9	19,1	3,27
88	35,1	29,7	3,24		44	20,3	3,42		28,6	20,5	3,08
89	35,3	29,5	3,26		37,1	25	3,25		28,3	20,9	3,03
90	36,8	28,1	3,44		39	23,4	3,43		30,8	18,6	3,41
91	34,2	30,6	3,14		35,8	25,9	3,13		30,7	18,8	3,4
92	35,1	29,7	3,24		35,1	26,5	3,06		29,5	19,5	3,21
93	34,2	30,6	3,14		43,75	29,5	3,83		28,2	20,9	3,02
94	34,4	30,4	3,16		49,13	17,9	3,85		30,5	18,6	3,37
95	38,3	26,9	3,16		46,22	19,4	3,55		28,1	21	3
96	40,7	25,1	3,89		46,89	19,1	3,6		32,7	17	3,71
97	39,4	26	3,74		50,16	17,5	3,9		31,8	17,6	3,57
98	38,1	27	3,59		49,32	17,9	3,83		31,8	18,3	3,57
99	40,1	25,5	3,82		46,5	19,4	3,61		31,8	17,8	3,55
100	41,2	24,7	3,95		48,6	18	3,77		32,4	17,2	3,67
101	41,2	24,7	3,95		44,9	19,9	3,98		32,6	17,1	3,7
102	38,6	26,6	3,65		40,1	22,65	3,53		32	17,5	3,6
103	38,9	26,4	3,68		40,8	22,2	3,59		31,4	17,9	3,51
104	38,2	27	3,6		42,4	21	3,74		34,3	16	3,97

105	40,9	24,9	3,92	MOY	35,41	27,74	2,89		33,8	16,4	3,89
MOY	30,78	35,84	2,75		47,4	18,5	4,23		33,4	16,3	3,82
106	41,6	24,5	4		54,09	16,1	4,26	MOY	26,59	23,8	2,8
107	42	24,2	4,05		55,5	16,6	4,31		34,6	15,75	4,02
108	42,4	23,9	4,67		56,4	15,2	4,41		35,9	14,8	4,23
109	35,4	23,3	4,22		53	16,4	4,13		36,4	14,7	4,31
110	44,1	22,9	4,3		51,9	16,6	4,04		34,5	15,75	4
111	46	21,8	4,53		46,6	18,9	4,14		37,8	14	4,55
112	47,4	21,1	4,7		48,8	18	4,39		38,6	13,7	4,68
113	45	21,4	4,62		48,3	18,2	4,3		39	13,5	4,75
114	46,3	21,6	4,57		53,44	16,3	4,76		37,5	14,1	4,5
115	46	21,6	4,57		59,01	14,6	4,69		37,6	14	4,52
116	54,4	18	5,58		53,8	16,1	4,82		39,9	13,5	4,74
117	56,6	17,6	5,73		66,23	12,9	5,25		40	13	4,92
118	35,3	29,5	5,48		63	13,6	5,03		39,7	13,2	4,87
119	58,4	16,6	6		68,22	12,55	5,41		38,7	13,6	4,7
120	62,1	15,5	5,99		59,4	14,4	5,36		41,7	12,13	5,22
MOYE	46,86	21,57	4,87		55,32	15,93	4,6		38	13,98	4,57

**Tableau 5 :** Les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les deux réactifs (R1 et R3) pour chaque classe

	R1	R1	R1		R3	R3	R3
PLVT	TQ	TP	INR		TQ	TP	INR
1	16,85	66,4	1,45		17	50	1,48
2	15	77,6	1,25		15,7	59	1,33
3	14,9	73,5	1,32		15,4	63	1,29
4	13,1	95	1,09		16,3	54	1,4
5	12,5	100	1		14,5	73	1,19
6	58,5	14	1,15		14,1	79	1,14
7	15,6	75,7	1,29		16,1	56	1,37
8	20	53,5	1,2		16	56,5	1,36
9	23,4	48,2	1,96		14,5	73	1,19
10	21,9	52,5	1,81		14,5	73	1,19
11	21,1	55,2	1,72		26,2	38	1,95
12	20,8	56	1,69		20,6	34,1	1,97
13	22	51,8	1,83		19,4	38	1,78
14	17,9	60,5	1,58		20,9	33	1,98
15	17,5	60,5	1,58	MOYENNE	17,23	55,67	1,47
16	48,4	19,3	1,62		30,3	31,8	2,28
MOYENNE	22,47	58,98	1,47		28	35	2,1
17	56,3	16,5	2,03		23,3	27,9	2,31
18	24,5	45,6	2,07		24,3	26,2	2,45
19	26,6	41,3	2,3		21,3	32	2,04
20	25,2	38,5	2,49		21,1	29,9	2,01
21	23,2	44,8	2,13		22,2	30	2,16
22	23,02	44,8	2,13		28,1	21,5	2,9
23	22,5	45,4	2,09		24,3	26,4	2,45
24	25	41,3	2,3		23,7	27,1	2,36
25	23,1	44,9	2,11		27,4	22,5	2,9
26	24,4	22,2	2,24		33,5	28	2,54
27	36,9	26	2,49		34,2	27,5	2,59
28	30,8	34,6	2,76		26,2	23,4	2,72
29	31,8	33	2,87		25,9	23,5	2,68
30	32,8	32	2,98		26,5	22,7	2,76
31	32,5	30	2,65		27,3	22	2,88
32	36,3	28	3,38		43,6	20,5	3,35
33	33,7	28,8	3,39		25,2	24,9	2,58
34	29,4	34	3,11		25,2	24,8	2,58
35	32,5	30	3,13		43,5	20,5	3,34
36	33,8	28,8	3,36		29,3	19,9	3,18
37	27,5	36	3,17		30	19	3,29
38	39,9	25,6	3,8		28,3	20,6	3,03
39	36,8	26,1	3,78		31	18,3	3,44
40	35,5	27,1	3,63		28,7	20,5	3,09

41	34,8	27,7	3,55		31,3	32,4	3,49
42	34,7	26,6	3,3		49,4	17,8	3,83
<b>MOYENNE</b>	<b>31,29</b>	<b>33,06</b>	<b>2,82</b>	<b>MOYENNE</b>	<b>29,04</b>	<b>24,88</b>	<b>2,76</b>
43	50,4	19,6	5,8		61,2	14	4,81
44	71,8	13	4,87		34,1	16,2	4,94
45	42,8	22,3	4,51		40,8	12,6	5,06
46	46,3	20	4,89		42,3	12,1	5,33
47	50,5	19,6	5,08		41,4	12,4	5,17
48	19,4	56	5,12	<b>MOYENNE</b>	<b>43,96</b>	<b>13,46</b>	<b>5,06</b>
<b>MOYENNE</b>	<b>46,87</b>	<b>25,08</b>	<b>5,05</b>				

**Tableau 6 :** les moyennes des TQ, TP et de l'INR selon les trois réactifs (R1, R3 et R4) pour chaque classe

	R1	R1	R1		R3	R3	R3		R4	R4	R4
PLVT	TQ	TP	INR		TQ	TP	INR		TQ	TP	NR
1	14,1	89,5	1,06		18,7	40,9	1,7		22,2	45	1,91
2	17,1	66,4	1,45		12,8	100	1		21,2	47,9	1,81
3	22,2	40	1,1		16,3	55	1,4		17,1	64	1,42
4	21,1	49,6	1,92		14,8	67	1,22		16,1	66	1,37
5	14,1	87,5	1,12		12,8	100	1		14,1	85	1,13
6	18,1	55,3	1,2		14,5	73	1,19		16,6	66	1,37
7	15,6	74,2	1,17		13,6	87,5	1,08		19,1	55	1,61
8	17,6	63,3	1,51		12,9	57	1,01		22,2	45	1,91
9	20,1	46,4	1,54		16,4	54	1,41		22,7	43,5	1,96
10	22,6	40	1,5		13,6	83	1,08		14,6	80	1,18
11	19,6	55,7	1,71		15,2	64	1,27		18,7	56	1,57
12	15,6	74,2	1,17		13,9	80	1,12		18,6	56	1,56
13	18,6	52,9	1,46		17,7	45	1,57		17	64	1,41
14	23,2	36,2	1,82		12,8	100	1		17,8	61	1,48
15	23,5	36,6	1,88		15,8	58	1,34		22,9	43,2	1,98
16	19,1	49	1,25		15,6	61	1,31		15,9	70	1,3
17	17,1	63,4	1,29		15,2	64	1,27		19,5	54	1,65
18	18,6	52,9	1,45		16,1	57	1,37		21	48,1	1,79
19	17,1	66,4	1,45		18,6	42	1,68		22,2	43,5	1,98
20	14,1	89,5	1,06		14,6	73	1,2	<b>MOY</b>	<b>18,92</b>	<b>57,54</b>	<b>1,6</b>
21	13,1	93,4	1,06		19,2	39,9	1,76		23,2	42,7	2,01
<b>MOY</b>	<b>18,2</b>	<b>61,07</b>	<b>1,39</b>		<b>16,6</b>	<b>53</b>	<b>1,43</b>		<b>24,6</b>	<b>40,7</b>	<b>2,15</b>
22	25,2	33,7	2		17,1	50	1,05		23,7	42	2,06
23	31,2	25	2,56		20,1	35,5	1,88		25,7	37,5	2,26
24	25,2	33,7	2	<b>MOY</b>	<b>15,62</b>	<b>64,16</b>	<b>1,31</b>		32,4	28,9	2,94
25	27,2	30,2	2,19		22,4	29,7	2,18		23,7	41,5	2,04
26	30,2	25,7	2,5		25,9	23,7	2,68		30,5	30,7	2,76
27	26,7	37,5	2,46		21,5	32	2,06		24,5	40	2,14

28	26,7	37,5	2,56		23,2	28,2	2,29		32,3	28,5	2,95
29	22,6	46,3	2,06		21,3	32,6	2,04		28,6	33	2,56
30	41,8	17,1	3,59		24,2	26,3	2,43		39,9	22,5	3,76
31	44,3	15,8	3,85		25,2	24,9	2,58		35,8	25,5	3,32
32	40,8	17,8	3,46		22,1	30,4	2,14		36,3	25,3	3,37
33	44,8	15,8	3,85		28,3	90,9	3,7		37,2	24,5	3,47
34	36,3	20,3	3,07		29,1	20	3,15	MOY	29,89	33,09	2,7
35	40,3	17,8	3,46		29,8	19,2	3,26		45,8	19,4	4,41
36	33	29,5	3,32		32,2	17,5	3,63		42,3	21	4,02
37	34,8	27,7	3,55		28,7	20,3	3,9		43,3	20,6	4,13
MOY	33,19	26,96	2,9	MOY	25,68	30,44	2,77		42,3	21	4,02
38	50,4	13,8	4,39		47,5	14,5	4,23		50,9	15,2	4,58
39	56,4	11,9	4,2		29,9	19,2	4,27		44,8	19,8	4,3
40	40,3	23,9	4,18		38,2	13,7	4,62		45,4	19,5	4,36
41	48,9	14,3	4,25		34,7	15,6	4,03		57,9	14,9	5,77
42	60	11	5,47		35,2	15,25	5,12		57,4	15,1	5,71
43	46,9	20,3	5		40,8	12,6	5,06		56,4	15,3	5,6
MOY	50,48	15,87	4,58	MOY	37,72	15,14	4,56	MOY	48,65	18,18	4,69

**Tableau 7:** Les prélèvements incoagulables hors calcul

PLVT	R1	R1	R1	R2	R2	R2	R3	R3	R3
01	incoag	incoag	Incoag	120.00	incoag	incoag	incoag	incoag	incoag
02	incoag	incoag	Incoag	30.00	32.00	2.28	incoag	incoag	incoag
03	70.00	13.50	7.63	97.80	<à12	>à7	46.5	<à12	6.08
04	70.50	13.40	7.69	incoag	incoag	>à7	56.20	<à12	7.93
05	84.00	11.50	9.54	72.00	<à12	6.57	60.60	<à12	8.81
06	52.50	18.70	5.34	64.30	13.30	5.07	43.00	<à12	5.45
07	63.10	15.20	6.71	71.80	<à12	5.70	53.50	<à12	7.40
08	49.6	20.00	4.96	57.10	15.20	5.13	43.10	<à12	5.47
09	54.00	18.00	5.53	94.54	<à12	7.64	54.00	<à12	7.50
10	60.80	15.80	6.41	67.20	12.70	6.12	51.40	<à12	7.00
11	69.00	13.50	7.58	39.10	23.10	3.44	45.20	<à12	5.84
	R1	R1	R1	R3	R3	R3	R4	R4	R4
12	78,6	incoag	incoag	61,4	incoag	incoag	98,9	incoag	incoag
	R1	R1	R1	R3	R3	R3			
13	incoag	incoag	incog	incoag	incoag	incoag			
14	73,5	<à12	8,83	54,7	<à12	7,63			
15	61,5	<à12	7,09	50,5	<à12	6,83			
16	20,6	51	4,58	44,4	<à12	5,7			
17	61.8	<à12	8.01	52.3	<à12	6.85			

## ANNEXE 5 : Résultats des tests statistiques

**Tableau A** : résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant au tableau 1

### Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.508	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau B** : résultat du test U de Mann-Whitney correspondant au tableau 2

### Récapitulatif du test d'hypothèse

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.015	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.017	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.988	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau C** : résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant au tableau 3

**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal-Wallis d'échantillons indépendants	.003	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal-Wallis d'échantillons indépendants	.007	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal-Wallis d'échantillons indépendants	.098	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau D**: résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant à la classe 1-tableau 1

**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique sur les catégories de réactif.	Test de kruskal-wallis d'échantillons indépendants	.052	Retenir l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique sur les catégories de réactif.	Test de kruskal-wallis d'échantillons indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique sur les catégories de réactif.	Test de kruskal-wallis d'échantillons indépendants	0.305	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau E** : résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant à la classe 2-tableau 1**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.205	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau F** : résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant à la classe 3-tableau 1**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.812	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau G:** résultat du test U de Mann-Whitney correspondant à la classe 1-tableau 2**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.001	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.027	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	1.00	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau H:** résultat du test U de Mann-Whitney correspondant à la classe 2-tableau 2**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.036	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.000	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.391	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau I** : résultat du test U de Mann-Whitney correspondant à la classe 3-tableau 2

**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.018	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.033	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test U de Mann- Whitney d'échantillon s indépendants	.485	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau J** : résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant à la classe 1-tableau3

**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.001	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.025	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.204	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau K** : résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant à la classe 2-tableau3**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.010	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.037	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.733	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

**Tableau L** : résultat du test de Kruskal-Wallis correspondant à la classe 3-tableau3**Récapitulatif du test d'hypothèse**

	Hypothèse nulle	Test	Sig.	Décision
1	La distribution de TQ est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.014	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de TP est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.031	Rejeter l'hypothèse nulle.
	La distribution de INR est identique Sur les catégories de réactif.	Test de Kruskal- Wallis d'échantillon s indépendants	.962	Retenir l'hypothèse nulle.

Les significations asymptotiques sont affichées. Le niveau d'importance 0.05

## **Résumé :**

Les médicaments antivitamine K sont utilisés depuis de nombreuses années dans les pathologies thrombotiques, ils se caractérisent par une marge thérapeutique étroite, entre une efficacité insuffisante exposant à des thromboses, et une dose excessive exposant à des hémorragies parfois grave, d'où la nécessité d'une surveillance biologique rigoureuse par l'intermédiaire de l'International Normalized Ratio (INR).

La première partie de ce travail est consacré à une synthèse bibliographique sur l'hémostase et précisément l'étape de la coagulation plasmatique, les antivitamine K (AVK) et la surveillance des malades sous AVK.

La deuxième partie présente une étude comparative effectuée sur une période de 4 mois s'est intéressée à démontrer l'intérêt de l'INR dans le suivi des malades sous AVK par rapport au TQ et au TP. On a réalisé une comparaison des moyennes de TQ, TP et d'INR entre deux ou trois réactifs différents selon la disponibilité des réactifs au niveau du laboratoire.

Les résultats obtenus par les différents tests statistiques appliqués révèlent une différence considérable entre les moyennes de TQ et de TP selon les réactifs utilisés, alors qu'il n'y a pas une différence significative entre les moyennes de l'INR selon les mêmes réactifs utilisés.

**Mots clés :** AVK, coagulation, INR, TQ et TP, surveillance.

## **Abstract:**

Antivitamin K drugs have been used for thrombotic pathologies for many years, characterized by narrow therapeutic margins, inadequate thrombosis efficacy, and excessive dose exposures to severe severe haemorrhage. Rigorous biological monitoring by the International Normalized Ratio (INR).

The first part of this work is devoted to a bibliographic synthesis on hemostasis and precede the stage of plasma coagulation, antivitamin K (AVK) and the monitoring of patients under AVK.

The second part presents a comparative study carried out over a period of 4 months. It was interested in demonstrating the interest of the INR in the follow-up of the patients under AVK compared to the TQ and the TP. A comparison of the means of TQ, TP and INR between two or three deferent reagents depending on the availability of reagents at the laboratory level.

The results obtained by the applied statistical tests revealed a consressable deference between the means of TQ and of TP according to the reagents used, whereas there is not a significant deference between the means of the INR according to the same reagents used.

**Keywords :** AVK, coagulation, INR, TQ and TP, surveillance.

- BOULARAS RIMERym-  
pharma@outlook.fr

-BOUKRISSA MERIEM  
Meriembk2016@outlook.fr

**Résumé :**

Les médicaments antivitamine K sont utilisés depuis de nombreuses années dans les pathologies thrombotiques, ils se caractérisent par une marge thérapeutique étroite, entre une efficacité insuffisante exposant à des thromboses, et une dose excessive exposant à des hémorragies parfois grave, d'où la nécessité d'une surveillance biologique rigoureuse par l'intermédiaire de l'International Normalized Ratio (INR).

La première partie de ce travail est consacré à une synthèse bibliographique sur l'hémostase et précisément l'étape de la coagulation plasmatique, les antivitamines K (AVK) et la surveillance des malades sous AVK.

La deuxième partie présente une étude comparative effectuée sur une période de 4 mois s'est intéressée à démontrer l'intérêt de l'INR dans le suivit des malades sous AVK par rapport au TQ et au TP. On a réalisé une comparaison des moyennes de TQ, TP et d'INR entre deux ou trois réactifs déferents selon la disponibilité des réactifs au niveau du laboratoire.

Les résultats obtenus par les déferents tests statistiques appliqués révèlent une différence considérable entre les moyennes de TQ et de TP selon les réactifs utilisés, alors qu'il n'y a pas une différence significative entre les moyennes de l'INR selon les mêmes réactifs utilisés.

**Mots clés :** AVK, coagulation, INR, TQ et TP, surveillance.

**Abstract:**

Antivitamin K drugs have been used for thrombotic pathologies for many years, characterized by narrow therapeutic margins, inadequate thrombosis efficacy, and excessive dose exposures to severe severehaemorrhage. Rigorous biological monitoring by the International Normalized Ratio (INR).

The first part of this work is devoted to a bibliographic synthesis on hemostasis and precede the stage of plasma coagulation, antivitamin K and the monitoring of patients under AVK.

The second part presents a comparative study carried out over a period of 4 months. It was interested in demonstrating the interest of the INR in the follow-up of the patients under AVK compared to the TQ and the TP. A comparison of the means of TQ, TP and INR between two or three deferent reagents depending on the availability of reagents at the laboratory level.

The results obtained by the applied statistical tests revealed a consressable deference between the means of TQ and of TP according to the reagents used, whereas there is not a significant deference between the means of the INR according to the same reagents used.

**Keywords:** AVK, coagulation, INR, TQ and TP, surveillance.