

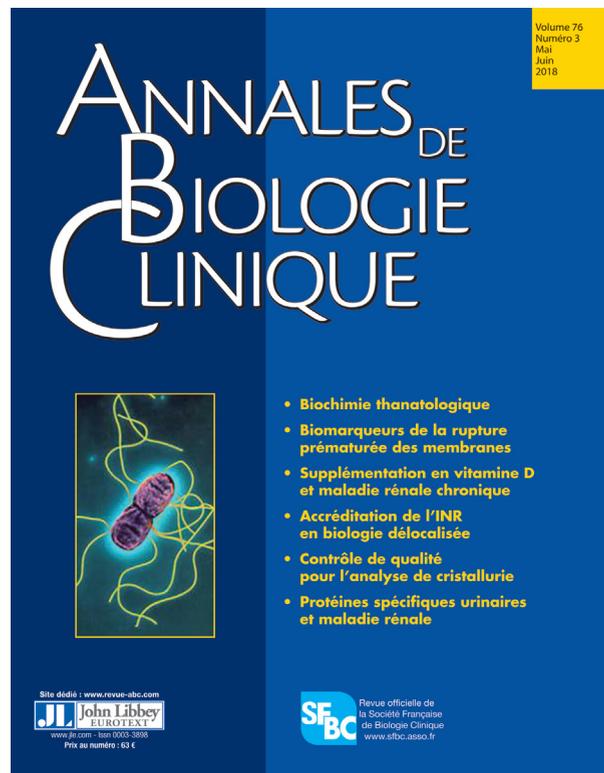


L'essentiel de l'information
scientifique et médicale

www.jle.com

Le sommaire de ce numéro

http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/bio_rech/abc/sommaire.md?type=text.html



Montrouge, le 07-06-2018

Marie Brionne-François

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :

Recommandations pour l'accréditation de l'*International normalized ratio* (INR) pour la surveillance des traitements par antivitamine K en biologie délocalisée selon la norme EN ISO 22870

paru dans

Annales de biologie clinique, 2018, Volume 76, Numéro 3

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© John Libbey Eurotext, 2018

Recommandations pour l'accréditation de l'*International normalized ratio* (INR) pour la surveillance des traitements par antivitamine K en biologie délocalisée selon la norme EN ISO 22870

Guidelines for certification of International Normalized Ratio (INR) for vitamin K antagonists monitoring according to the EN ISO 22870 standards

Marie Brionne-François¹

Anne Bauters²

Christine Mouton³

Sophie Voisin⁴

Claire Flaujac⁵

Agnès Le Querrec⁶

Dominique Lasne⁷

¹ Laboratoire d'hématologie,
CHU Caen Normandie, Caen, France
<brionnefrancois-m@chu-caen.fr>

² Laboratoire d'hémostase,
Pôle de biologie pathologie génétique,
CHRU Lille, France

³ Laboratoire d'hématologie,
CHU de Bordeaux – Hôpital
Haut-Lévêque, Groupe Hospitalier Sud,
Pessac, France

⁴ Laboratoire d'hématologie,
CHU Toulouse, Toulouse, France

⁵ Laboratoire d'hématologie,
CH de Versailles, Le Chesnay, France

⁶ Laboratoire d'hématologie,
CHU Caen Normandie, Caen, France

⁷ Laboratoire central d'hématologie,
Hôpital Necker, AP-HP, Paris, France

Résumé. Les examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) sont encadrés par les exigences de la norme EN ISO 22870 et de la réforme de la biologie médicale qui les placent sous la responsabilité des biologistes. L'*International normalized ratio* (INR) est l'examen d'hémostase le plus prescrit. Sa réalisation sur sang capillaire peut être utile dans certaines situations où la décision thérapeutique doit être immédiate mais aussi chez des patients au capital veineux fragile. Développés depuis de nombreuses années pour l'automesure, les dispositifs de mesure de l'INR en biologie médicale délocalisée (INR-EBMD) sont nombreux et ont évolué pour s'adapter à une utilisation en milieu hospitalier. Leurs performances analytiques ont été détaillées dans de nombreuses études. Nous présentons les recommandations de la sous-commission « CEC et biologie délocalisée » du Groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) pour l'accréditation de l'INR afin d'aider les comités d'encadrement de la biologie délocalisée des établissements de santé, les unités de soins et les biologistes, à se mettre en conformité avec la réglementation. Elles reposent sur les recommandations de la Société française de biologie clinique (SFBC), sur l'analyse de la littérature et sur une enquête de pratiques réalisée auprès de biologistes de centres hospitaliers ou d'établissements privés français.

Mots clés : *international normalized ratio, INR, examen de biologie délocalisée, norme EN ISO 22 870, hémostase, EBMD*

Abstract. Point of care testing (POCT) must comply with regulatory requirements according to standard EN ISO 22870, which identify biologists as responsible for POCT. INR for vitamin K antagonists (VKAs) monitoring is a test frequently performed in haemostasis laboratories. Bedside INR is useful in emergency room, in particular in case of VKAs overdosage but also for specific populations of patients like paediatrics or geriatrics. INR POCT devices are widely used at home by the patients for self-testing, but their use in the hospital by the clinical staff for bedside measurement is growing, with devices which now comply with standard for POCT accreditation for hospital use. The majority of point of care devices for INR monitoring has shown a good precision and accuracy with results similar to those obtained in laboratory. With the aim to help the multidisciplinary groups for POCT supervision, the medical departments and the biologists to be in accordance with the standard, we present the

Article reçu le 31 août 2017,
accepté le 07 novembre 2017

Tirés à part : M. Brionne-François

guidelines of the GFHT (*Groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose, sous-comité "CEC et biologie délocalisée"*) for the certification of POCT INR. These guidelines are based on the SFBC guidelines for the certification of POCT and on the analysis of the literature to ascertain the justification of clinical need and assess the analytical performance of main analysers used in France, as well as on a survey conducted with biologists.

Key words: international normalized ratio, INR, point of care testing, EN ISO 22 870 standard, haemostasis, POCT

Les examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) sont encadrés par les exigences de la norme EN ISO 22870 et de la réforme de la biologie médicale qui les placent sous la responsabilité des biologistes [1]. L'application des exigences de cette norme est en de nombreux points très proche de celle de la norme EN ISO 15189 au sein d'un laboratoire de biologie médicale [2, 3]. Des recommandations à destination des biologistes pour la mise en application de cette norme ont été publiées en 2012 dans les *Annales de Biologie Clinique* par la Société française de biologie clinique (SFBC) [4-10]. Il nous a semblé nécessaire de préciser les spécificités de l'hémostase et d'émettre un avis le plus consensuel possible sur la justification de recourir aux EBMD, les critères de choix des appareils, les principales étapes de leur mise en place et de leur suivi. Ce document devrait permettre d'aider les comités d'encadrement des établissements de santé qui souhaitent mettre en place un EBMD en hémostase dans une unité de soins et d'aider les biologistes à se mettre en conformité avec la réglementation [1, 11].

Des recommandations ont précédemment été publiées pour l'*activated clotting time* (ACT), examen spécialisé réalisé sur sang total n'ayant pas d'équivalence au laboratoire de biologie médicale [12]. La problématique de l'*international normalized ratio* (INR) en biologie délocalisée est différente. L'INR est l'un des examens d'hémostase les plus prescrits. Sa réalisation sur sang capillaire peut être utile dans certaines situations où la décision thérapeutique doit être immédiate, mais aussi chez les patients au capital veineux fragile.

L'INR correspond à une expression standardisée du temps de Quick (TQ) : $[TQ \text{ malade}/TQ \text{ moyen normal}]^{ISI}$ (ISI : index de sensibilité internationale). Ce calcul tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée aux déficits en facteurs vitamine K dépendants induits par les traitements antivitamines K (AVK). L'expression du TQ en INR doit être réservée au suivi des traitements par AVK [13]. Les données de la littérature ne permettent pas de se positionner clairement sur l'intérêt de la mesure délocalisée du temps de Quick ou du taux de prothrombine au bloc opératoire ou lorsque le patient est en isolement pour suspicion d'infection par un agent pathogène hautement contagieux, ces situations ne seront donc pas abordées

dans ce document. Comme pour l'ACT, l'INR mesuré en biologie médicale délocalisée, ou INR-EBMD, se situe dans le sous-domaine « hématologie », la sous-famille « hémostase » et sur la ligne de portée d'accréditation CB4 selon le SH INF 50 [14]. Cet examen pouvant être réalisé à la fois au laboratoire et en biologie délocalisée, l'accréditation de l'INR-EBMD selon la norme EN ISO 22870 ne peut être demandée que si l'examen réalisé au laboratoire est précédemment ou conjointement accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 [14].

Besoins cliniques, justification médicale

La seule indication actuellement validée pour ces dispositifs concerne la mesure de l'INR chez des patients sous AVK. Le nombre de patients traités par AVK en France est estimé à plus d'un million selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [15]. Le suivi de ces patients est majoritairement réalisé au sein d'un laboratoire de biologie médicale par un prélèvement veineux (INR-labo). Cependant, il existe des situations où la mesure de l'INR en biologie délocalisée est justifiée.

Urgences : hémorragie, chirurgie urgente, surdosage aux AVK et prise en charge des accidents vasculaires cérébraux

La mesure de l'INR-EBMD est utile dans un contexte d'urgence chez un patient sous AVK qui saigne ou qui doit bénéficier d'une procédure invasive urgente [16, 17]. Elle permet de guider la thérapeutique, en particulier de poser l'indication de l'antagonisation des AVK par des concentrés de complexe prothrombinique et de déterminer la posologie à administrer.

Cette mesure est d'ailleurs recommandée par la Haute autorité de santé (HAS) en France pour la prise en charge en urgence des patients sous AVK, en particulier lorsqu'il n'est pas possible de disposer du résultat du laboratoire central en moins de 30 minutes [18].

La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques représente une autre indication à la

mesure de l'INR en urgence. Selon les recommandations de la HAS de mai 2009, le traitement médicamenteux le plus efficace des AVC ischémiques est la thrombolyse intraveineuse par administration d'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA). Ce traitement doit être mis en place le plus tôt possible suivant les premiers signes d'ischémie cérébrale pour avoir une efficacité optimale [19]. Parmi les critères d'exclusion à la thrombolyse intraveineuse, un résultat d'INR supérieur à 1,7 figure en première ligne avec une numération plaquettaire inférieure 100 G/L. Dans ce contexte où chaque minute compte, la mesure de l'INR sur un analyseur de biologie délocalisée permet d'apporter une réponse rapide et indispensable pour la décision thérapeutique [20]. Cette mesure en urgence permet donc de sélectionner les patients dont le traitement par AVK est connu et qui présentent une contre-indication à la thrombolyse. La réflexion des établissements hospitaliers pour l'utilisation de l'INR-EBMD avant la thrombolyse en cas d'infarctus cérébral doit intégrer les recommandations récentes de la Société française de neurologie vasculaire (SFNV) et du Groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) qui préconisent de rendre un INR dans les 30 minutes [21]. L'INR étant exclusivement réservé à l'évaluation des effets anticoagulants des AVK, la prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) requiert une approche différente.

Populations fragiles au capital veineux limité

Service de pédiatrie

Chez l'enfant, l'indication des AVK est beaucoup plus rare que chez l'adulte et concerne le plus fréquemment la pathologie cardiaque [22]. Il s'agit essentiellement de la prévention des accidents thromboemboliques des prothèses valvulaires cardiaques mécaniques implantées dans les malformations congénitales des valves auriculo-ventriculaires ou aortiques ainsi que des montages cavo-pulmonaires, méthode palliative utilisée dans les malformations cardiaques univentriculaires. Dans ces 2 indications, le traitement par AVK doit être maintenu à vie, et doit parfois être débuté dès les premiers mois de vie. Les autres indications pédiatriques (anévrismes géants compliquant la maladie de Kawazaki, hypertension artérielle pulmonaire primitive, prévention des thromboses intra-cavitaires dans les cardiomyopathies dilatées ou restrictives) sont plus rares. Les indications non cardiologiques pour la prévention ou le traitement de la thrombose veineuse profonde existent mais sont également peu fréquentes.

Chez l'enfant, le taux d'hémorragies majeures associées au traitement AVK est estimé entre 0,05 et 0,5 % par patient-année [23]. Les complications thrombotiques bien que rares ont des conséquences dramatiques. Ces accidents conduisent à des séquelles neurologiques souvent graves

ou à des ré-interventions pour thrombose de valves grevées d'une lourde mortalité. Le temps nécessaire pour obtenir une bonne stabilisation de l'INR dans la zone thérapeutique est souvent plus long chez l'enfant que chez l'adulte, d'où un nombre de contrôles nécessaires pour atteindre cet équilibre beaucoup plus important. À cela s'ajoutent des problématiques de prélèvements liés à un capital veineux souvent pauvre du fait de l'âge des patients et de ponctions veineuses multiples. Pour toutes ces raisons, la mesure de l'INR-EBMD dans les services de cardiologie pédiatrique présente un grand intérêt.

Service de gériatrie

L'augmentation de l'incidence de la maladie thromboembolique avec l'âge et la forte prévalence de la fibrillation atriale chez les patients âgés justifient la prescription des traitements par AVK. Malgré leur efficacité démontrée, ils restent sous-prescrits dans cette population du fait du risque hémorragique et des multiples interférences, notamment liées à la polyopathie et la polymédication [24]. Une étude réalisée chez des patients de centre gériatrique a montré que seuls 50 % des sujets relevant d'une indication des AVK sont effectivement traités [25]. Dans les institutions gériatriques hospitalières éloignées des laboratoires centraux, le suivi des AVK par mesure de l'INR en biologie délocalisée participe à l'amélioration de la prise en charge des patients. Une équipe parisienne a évalué la mesure de l'INR-EBMD chez les résidents d'un hôpital gériatrique [26]. Les résultats montrent une bonne corrélation entre les INR-EBMD et les INR réalisés au laboratoire pour cette population âgée et polyopathologique.

Autres contextes

L'intérêt des INR-EBMD se pose dans toutes les populations pour lesquelles les prélèvements sanguins sont difficiles et particulièrement dans les cas d'abord veineux délicats comme par exemple chez les patients obèses, ou chez d'anciens toxicomanes.

Chez les patients traités par AVK et bénéficiant d'une procédure invasive dans un parcours de soins en ambulatoire, qui ne permet pas le contrôle de l'INR la veille au soir de la chirurgie comme recommandé [27], l'utilisation de l'INR-EBMD présente un intérêt dans certains établissements pour vérifier à l'arrivée à l'hôpital que l'INR est dans les valeurs cibles avant d'aller au bloc opératoire et pour adapter la prise en charge.

Enfin, lors des réorganisations dans le cadre des groupements hospitaliers de territoires (GHT) avec mutualisation des laboratoires, le recours à la mesure délocalisée de l'INR est parfois envisagé pour l'obtention d'un résultat dans des délais compatibles avec une bonne prise en charge du patient.

Les cliniques des anticoagulants

Les cliniques des anticoagulants (CAC) ont deux missions : la gestion des traitements anticoagulants avec adaptation de la posologie et l'éducation thérapeutique des patients. L'organisation des CAC n'est pas la même dans tous les pays européens [28]. En France, le patient est le plus souvent prélevé dans son laboratoire qui réalise l'INR et transmet à la CAC le résultat. La CAC contacte directement le patient pour adapter la posologie et fixer la date du prochain contrôle. Aux Pays-Bas, les prélèvements sont généralement réalisés dans la CAC et le recours à la mesure de l'INR-EBMD est fréquent.

Choix du système (analyseur et connexions aux systèmes informatiques du laboratoire et de l'hôpital)

Le principe de mesure du TQ/TP/INR sur les automates de biologie délocalisée diffère des techniques utilisées au laboratoire de biologie médicale. Au laboratoire, la mesure du TQ est réalisée sur plasma citraté. Le principe repose sur la mesure du temps de coagulation du plasma en présence de thromboplastine (facteur tissulaire et phospholipides) et de calcium. Le substrat de la thrombine générée est le fibrinogène transformé en fibrine pour former le caillot. Selon les automates, la détection du caillot peut être optique ou mécanique. La conversion du TQ en TP nécessite une calibration. L'INR peut être déterminé soit par un calcul ($[TQ \text{ malade}/TQ \text{ moyen normal}]^{ISI}$), soit par une calibration avec des jeux de plasma calibrés en INR.

Sur les analyseurs de biologie délocalisée, la mesure du TQ s'effectue le plus souvent sur sang capillaire après piqûre au bout du doigt. Certains analyseurs proposent une mesure sur sang total veineux prélevé sur un tube citraté. Aucune étape de pipetage n'est nécessaire, les réactifs sont contenus dans la bandelette-test. La thromboplastine est présente sous forme lyophilisée. Pour la plupart des analyseurs actuellement sur le marché, le substrat final n'est pas le fibrinogène mais un substrat peptidique de la thrombine, rendant la mesure du TQ insensible aux anomalies quantitatives ou qualitatives du fibrinogène. Après clivage, le produit électrochimiquement actif génère un signal électrique proportionnel au temps de coagulation.

Les principaux dispositifs distribués en France

Les différents dispositifs de mesure de l'INR-EBMD disponibles en 2017 et adaptés à une utilisation dans les établissements de santé sont décrits dans le *tableau 1*. Ils sont distribués par cinq fournisseurs : Roche Diagnostics, Alere, Siemens, Abbott et Gamida.

Déroulement d'un test de mesure de l'INR-EBMD

Le déroulement général d'un test est commun à l'ensemble des analyseurs CoaguChek® XS Pro et Pro II (Roche Diagnostics, INRatio® 2 (Alere), Xprecia-Stride® (Siemens), i-STAT® (Abbott) et Hemochron Signature Elite® (Gamida).

Après prélèvement du sang capillaire, réalisé selon les recommandations (paragraphe 5.3), l'échantillon est déposé sur une bandelette test (CoaguChek®, INRatio® 2, Xprecia-Stride®) ou cuvette (Hemochron®), préalablement insérée dans le lecteur. Pour l'analyseur i-STAT®, le dépôt de l'échantillon sanguin est réalisé sur la cartouche qui est ensuite immédiatement insérée dans le lecteur. Concernant l'Hemochron®, l'utilisation de sang total prélevé par ponction veineuse sur tube citraté est également possible avec une référence de cartouche spécifique. Le résultat de l'INR est obtenu rapidement, en environ 1 minute, excepté pour l'i-STAT® (5 minutes).

Performances analytiques et interférences

Les performances analytiques annoncées par les fournisseurs sont indiquées dans le *tableau 1*. Les fiches techniques ne permettent pas de connaître les méthodes utilisées pour la calibration et la détermination de l'ISI ainsi que pour le suivi de la reproductibilité inter-lots de bandelette. La détermination de l'ISI du CoaguChek® XS est décrite dans une étude multicentrique [29]. Plusieurs études dont les études multicentriques menées par l'*European concerted action on anticoagulation* (ECAA) ont montré que les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont applicables pour la calibration de ces analyseurs [30]. L'ISI déterminé selon les critères de l'OMS est proche de celui annoncé par le fabricant [31]. Toutefois, des différences dans l'ISI recalculé selon la méthode de l'OMS ont été mises en évidence pour certains lots de bandelettes [32].

Seule la société Roche indique des CV de répétabilité avec les bandelettes CoaguChek® PT test sur CoaguChek® XS Pro II, déterminés selon les recommandations ISO 17593 : 2007 à partir de sang veineux [33]. Les CV de répétabilité sont compris entre 2 et 3,6 % pour différentes valeurs d'INR. En ce qui concerne le CV de reproductibilité, il est compris entre 2,9 et 8 % pour la plupart des analyseurs, ce qui est conforme aux limites acceptables définies par le GFHT qui fixe un seuil acceptable (au 95^e percentile) à 8,5 % pour les INR-labo au-delà de 2,0 [34]. Les informations fournies dans la fiche technique de l'Hemochron Signature Elite® ne permettent pas de connaître le CV de reproductibilité de l'INR et l'étude de précision est également difficile à interpréter.

Les fournisseurs mentionnent plusieurs interférences communes à l'ensemble des dispositifs : traitements

Tableau 1. Automates de mesure de l'International normalized ratio (INR) adaptés à une utilisation en biologie délocalisée.

Fournisseur	Roche Diagnostics	Roche Diagnostics	Siemens	Abbott	Gamida/Werfen	Alere
Modèle	<p>Automate mono-paramétrique (TQ, INR)</p>  <p>CoaguChek® XS Plus CoaguChek® XS Pro</p>	<p>Automate multi-paramétrique (TQ, INR)</p>  <p>CoaguChek Pro II</p>	<p>Automate mono-paramétrique (TQ, INR)</p>  <p>Xprexia®Stride Coagulation Analyser</p>	<p>Automate multiparamétrique</p>  <p>i-STAT®</p>	<p>Automate multiparamétrique</p>  <p>Hemochron Signature Elite®</p>	<p>Automate mono-paramétrique (TQ, INR)</p>  <p>INRatio® 2</p>
Volume échantillon	<p>Goutte de sang capillaire ~ 8µL Insertion de la bandelette dans le lecteur préalable au dépôt de l'échantillon</p>	<p>Goutte de sang capillaire ~ 8µL Insertion de la bandelette dans le lecteur préalable au dépôt de l'échantillon</p>	<p>Goutte de sang capillaire 6 µL Insertion de la bandelette dans le lecteur préalable au dépôt de l'échantillon</p>	<p>2 gouttes de sang capillaire Dépôt réalisé sur la cartouche avant son insertion dans le lecteur</p>	<p>Goutte de sang 15 µL Insertion de la cuvette dans le lecteur préalable au dépôt de l'échantillon</p>	<p>Goutte de sang capillaire 15 µL Insertion de la bandelette dans le lecteur préalable au dépôt de l'échantillon</p>
Principe de mesure	<p>Clivage d'un substrat synthétique de la thrombine (Electrocym TH) libérant un composé électrochimiquement actif (phénylènediamine) détecté par ampérométrie</p>	<p>Clivage d'un substrat synthétique de la thrombine (Electrocym TH) libérant un composé électrochimiquement actif (phénylènediamine) détecté par ampérométrie</p>	<p>Clivage d'un substrat synthétique de la thrombine électrochimiquement actif. Détection par ampérométrie</p>	<p>Clivage d'un substrat synthétique mimant le clivage du fibrinogène ; libération d'un composé électrochimiquement actif Détection par ampérométrie</p>	<p>2 capteurs optiques mesurent la vitesse de passage du sang. La formation du caillot ralentit le flux sanguin Lorsque la vitesse du flux sanguin est inférieure à une valeur seuil, l'instrument stoppe la mesure et affiche le résultat du TQ en secondes et/ou de l'INR grâce à un algorithme. Le temps réel d'analyse est donc plus court que le résultat en secondes annoncé</p>	<p>Mesure de la variation d'impédance lors de la formation du caillot</p>

Tableau 1. (Fin)

Fournisseur	Roche Diagnostics	Roche Diagnostics	Siemens	Abbott	Gamida/Werfen	Alere
Thromboplastine/ISI	Thromboplastine humaine recombinante (ISI = 1)	Thromboplastine humaine recombinante (ISI = 1)	Thromboplastine (DadeInnovin®)	Thromboplastine humaine recombinante (ISI = 1,05)	Thromboplastine (ISI proche de 1)	Thromboplastine (ISI = 1)
Durée de la mesure	Environ 1 minute	Environ 1 minute	Environ 1 minute	Environ 5 minutes	Environ 1 minute	Environ 1 minute
Unité	TQ (sec) TP (%) INR	TQ (sec) TP (%) INR	TQ (sec) INR	TQ (sec) INR	TQ (sec) INR	TQ (sec) INR
Bandelette/cartouche	Conditionnement : bandelette XS PT Test par flacon de 6, 12 ou 24 bandelettes Conservation 2 à 30 °C dans le flacon d'origine Intégrité des bandelettes : résazurine (indicateur coloré bleu), conversion en résorufine (rose) en cas d'exposition à l'air et à la lumière Calibration en usine Données de calibration dans une puce livrée avec chaque boîte de bandelettes INR : 0,8 à 8	Conditionnement : bandelette PT Test par flacon de 2 x 24 bandelettes Conservation 2 à 30 °C dans le flacon d'origine ; une fois le flacon ouvert, les bandelettes doivent être utilisées dans les 3 mois Calibration en usine Données de calibration dans une puce livrée avec chaque boîte de bandelettes INR : 0,8 à 8 TP : 5 à 120 %	Conditionnement : par flacon de 25 bandelettes Conservation 4 à 30 °C dans le flacon d'origine ; une fois le flacon ouvert, les bandelettes doivent être utilisées dans les 3 mois INR : 0,8 à 8	Conditionnement : cartouche sous emballage individuel Conservation 2 à 8 °C jusqu'à la date de péremption ; 2 mois à T°C ambiante INR : 0,9 à 8 Performances non évaluées par le fournisseur pour les INR supérieurs à 6	Cartouche sous emballage individuel 2 références : cuvette Sang Total PT/INR et cuvette Citrate PT/INR (sang prélevé sur tube citrate) Conservation 2 à 8 °C jusqu'à la date de péremption ; 12 semaines à T°C ambiante INR : 0,8 à 10	Conditionnement par boîte de 12 bandelettes Bandelette sous emballage individuel Conservation 2 à 8 °C ou T°C ambiante (< 32 °C) INR : 0,7 à 7,5
Etalonnage	Calibration en usine	Calibration en usine	NR	NR	Calibration usine	NR
Linéarité	INR : 0,8 à 8	INR : 0,8 à 8 TP : 5 à 120 %	INR : 0,8 à 8	INR : 0,9 à 8 Performances non évaluées par le fournisseur pour les INR supérieurs à 6	INR : 0,8 à 10	INR : 0,7 à 7,5
Limites de mesure	Traitement par HNF (> 0,8 UI/mL)/HBPM (> 2 UI/mL) (bandelettes ref 04625358016) Hématocrite < 25 % ou > 55 % Anticoagulant circulant de type lupique	Traitement par HNF ou HBPM > 3 UI/mL (bandelettes ref 06688721019 suite à l'ajout de polybrène) Hématocrite < 25 % ou > 55 % Anticoagulant circulant de type lupique	Traitement par HNF (> 3 UI/mL) / HBPM (> 2 UI/mL) Hématocrite < 25 % ou > 55 %	Traitement par HNF > 1 UI/mL Hématocrite < 24 % ou > 54 %	Traitement par HNF Hématocrite < 20 % ou > 55 %	Traitement par HNF et HBPM (> 4 UI/mL) Hématocrite < 25 % ou > 55 % Anticoagulant circulant de type lupique

Tableau 1. (Fin)

Fournis seur	Roche Diagnostics	Roche Diagnostics	Siemens	Abbott	Gamida/Werfen	Alere
Contrôle de qualité intégré	Contrôle électronique du lecteur 1 CQ de contrôle d'intégrité dans chaque bandelette	Contrôle électronique du lecteur 1 CQ de contrôle d'intégrité dans chaque bandelette	2 CQ de contrôle d'intégrité dans chaque bandelette	Un CQ de contrôle d'intégrité dans chaque cartouche	Contrôle de qualité électronique intégré à l'automate et programmable ; fréquence de passage programmable	2 CQ intégrés dans chaque bandelette
Contrôle de qualité liquide	CIQ lyophilisé (1 niveau) Pipette pré-remplie de tampon fournie Stabilité 30 min après reconstitution	CIQ lyophilisés (2 niveaux) Pipette pré-remplie de tampon fournie Stabilité 30 min après reconstitution	CIQ lyophilisés (2 niveaux) Reconstitution à l'aide d'une pipette fournie pour le transfert du volume de diluant nécessaire	CIQ lyophilisé (2 niveaux) Tampon de reconstitution fourni dans un second flacon à transvaser Utilisation dans les 30 sec qui suivent la reconstitution	CIQ lyophilisés (2 niveaux) Reconstitution à l'aide d'une ampoule pré-remplie Utilisation immédiate après reconstitution	Absence de CIQ liquide
Fréquence de passage des CIQ	Nouveau lot de bandelette <i>a minima</i> A adapter selon la fréquence d'utilisation de l'automate (mensuelle) Verrouillage de l'appareil possible si CIQ non passé ou échoué	Nouveau lot de bandelette <i>a minima</i> A adapter selon la fréquence d'utilisation de l'automate (mensuelle) Verrouillage de l'appareil possible si CIQ non passé ou échoué	Nouveau lot de bandelettes et/ou nouvelle livraison	Une cartouche-test à passer tous les 6 mois pour réaliser un contrôle électronique du lecteur CIQ liquide à réaliser à chaque nouveau lot de bandelette <i>a minima</i> A adapter selon la fréquence d'utilisation de l'automate (mensuelle) Verrouillage de l'appareil possible si CIQ non passé ou échoué	CIQ liquide à réaliser à chaque réception d'une commande de cuvette ou une fois par mois	NR
Répetabilité	CV < 4,5 %*	NR	NR	NR	NR	NR

Tableau 1. (Fin)

Fournisseur	Roche Diagnostics	Roche Diagnostics	Siemens	Abbott	Gamida/Werfen	Alere
Reproductibilité	CV = 2,9 à 4 % [34]	NR	CV < 7 %*	CV = 4,6 %*	NR	CV = 7,7 à 8 %*
Mémoire	2 000 résultats patients 500 résultats CIQ	2 000 résultats patients 500 résultats CIQ	640 résultats patients 300 résultats CIQ	NR	600 résultats patients 600 résultats CIQ	120 résultats patients
Commentaires	Le lecteur doit être placé sur une surface plane ou tenu horizontalement pendant la mesure	Autre référence de bandelette (aPTT Test) permettant de mesurer un équivalent de TCA (sec) sur sang capillaire	Le lecteur peut être posé sur une surface plane ou tenu verticalement avec une inclinaison de 45 °	Le lecteur doit être posé sur une surface plane lors de la réalisation du test Nombreuses références de cartouches permettant de réaliser des examens multiples : gaz du sang, marqueurs cardiaques, électrolytes, ACT...	Autres références de cuvettes permettant de réaliser la mesure d'ACT et d'APTT	Le lecteur doit être posé sur une surface plane lors du dépôt de sang et de la mesure <i>Depuis janvier 2015, la société Alere a suspendu l'utilisation de l'INRatio®2 en raison d'un risque de sous-estimation de l'INR dans certaines situations cliniques particulières : anémie, élévation du taux de fibrinogène (inflammation, infection, cancer) et saignements. A ce jour, le fournisseur ne nous a pas communiqué de date pour un retour de ce dispositif sur le marché</i>

* données fournisseurs ; NR : non renseigné - pour les interférences se référer aux notices techniques de chaque analyseur.

hépariniques, valeurs extrêmes d'hématocrite et présence d'un anticoagulant circulant lupique (*tableau 1*), auxquelles il faut maintenant ajouter les AOD. Ces informations référencent rarement des travaux publiés car les patients susceptibles de présenter ces interférences ne sont pas inclus dans les études [35]. Il s'agit le plus souvent d'extrapolation des interférences connus sur les mesures de l'INR au laboratoire. Concernant l'interférence des anticoagulants circulants lupiques, il est probable qu'elle ne soit pas identique pour tous les analyseurs et dépende de la composition en phospholipides des thromboplastines utilisées comme cela a été montré avec les réactifs de laboratoire [36]. Tous les fournisseurs recommandent également la vérification des valeurs d'INR supérieures à leur gamme de mesure par une autre méthode.

Abbott® signale dans la notice de la cartouche PT/INR (i-STAT®) l'interférence de la daptomycine et du gluconate de chlorhexidine. La daptomycine est un antibiotique administré par voie intraveineuse. Elle interfère avec certaines thromboplastines recombinantes et majore faussement la valeur de l'INR (données de la monographie de la daptomycine). Les dérivés de la chlorhexidine ne doivent pas être utilisés pour la désinfection des mains avant la réalisation du test (information cartouche PT/INR, Abbott®, mais extrapolable à tous les analyseurs).

Pour les dispositifs utilisant un composé peptidique autre que le fibrinogène comme substrat final de la thrombine, le résultat du TQ/INR n'est pas influencé par la concentration du fibrinogène, ce qui peut présenter un intérêt dans la surveillance du traitement AVK de patients avec dysfibrinogénémie ou afibrinogénémie.

Études comparatives

De nombreuses études ont été menées dans le cadre de l'automesure de l'INR par les patients traités par AVK. Les études concernant les dispositifs d'automesure similaires à ceux utilisés en biologie délocalisée, ont été incluses dans notre revue bibliographique. Il est difficile de faire une synthèse de l'ensemble de ces études car les conditions pré-analytiques, les thromboplastines, les automates de laboratoire et les critères d'évaluation sont très hétérogènes. En particulier, dans les études de comparaison entre l'INR-labo et l'INR-EBMD, il n'existe pas de consensus sur les critères d'acceptabilité des différences entre les 2 mesures. Les données bibliographiques ont été collectées et résumées dans le *tableau 2* [35, 37-48]. Le plus grand nombre d'études concerne la comparaison de l'INR CoaguChek® à l'INR-labo. Toutefois aucune étude publiée n'est actuellement disponible avec la nouvelle référence de bandelette (bandelettes CoaguChek® PT test) dans laquelle une augmentation de la concentration de polybrène permet de diminuer l'interférence avec les héparines.

L'étude de Plesch *et al.* est la seule réalisée selon les exigences du document standard international ISO 17593 : 2007 [33]. Elle a comparé les résultats obtenus sur des échantillons de sang veineux citraté et de sang capillaire avec les systèmes de la gamme CoaguChek® XS (CCXS) aux résultats obtenus sur des échantillons de sang veineux citraté avec la méthode de référence en laboratoire avec 6 thromboplastines commerciales différentes [35]. Une bonne corrélation entre l'INR-CCXS et l'INR-labo est retrouvée avec toutes les thromboplastines : les pentes sont comprises entre 0,89 et 1,26 pour l'INR-CCXS avec du sang veineux et entre 0,88 et 1,28 avec du sang capillaire. Les critères d'acceptabilité du document ISO sont : « plus de 90 % des différences des INR avec la méthode de référence doivent être inférieures à $\pm 0,5$ pour les INR < 2 ou ± 30 % pour les INR compris entre 2,0 et 4,5 ». Dans cette étude, 97 % des différences entre INR-CCXS et INR-labo satisfaisaient à ces critères. Les différences entre les INR-EBMD et les INR-labo sont équivalentes à celles observées lors de la comparaison de plusieurs thromboplastines au laboratoire. Chaque prélèvement capillaire ou veineux était utilisé simultanément sur 2 CCXS : pour des valeurs d'INR dans la zone thérapeutique (INR 2,0-4,5), le CV maximal entre 2 mesures est égal à 2,5 % pour les échantillons de sang veineux et à 4 % pour les échantillons de sang capillaire.

Connectique

Les exigences de la norme ISO 22870 en termes de traçabilité mettent la connectique au centre des examens de biologie délocalisée. Les fournisseurs d'automates en sont bien conscients et proposent des solutions variées. Le logiciel doit permettre de faire la liaison entre, d'une part le système informatique de l'établissement de santé (numéro de séjour, identité du patient) et, d'autre part, le système d'information du laboratoire (remontée des résultats, validation biologique). Un tel logiciel permet aussi d'assurer la traçabilité de l'opérateur, des numéros de lots de réactifs et le suivi des contrôles internes de la qualité (CIQ).

De nombreux concentrateurs de résultats existent sur le marché. Certains fournisseurs proposent leur propre solution : IT-1000 (Roche) pour le CoaguChek® XS Pro, Aegis POC® (Alere) pour l'INRatio® 2. La connexion des appareils d'INR-EBMD est également possible sur des logiciels dits « ouverts » tels que Aqure® (Radiometer), LPM® (PGP) ou POCcelerator® (Conworks).

La réflexion doit se faire rapidement et de manière globale pour toute la biologie délocalisée d'un établissement compte tenu des échéances de l'accréditation de tous les examens de biologie médicale en 2020.

Tableau 2. Études de comparaison entre INR-EBMD et INR-Labo sur les différents dispositifs.

Référence de l'étude	INR-EBMD	INR-labo	Résultats – Conclusions
Van den Besselaar <i>et al.</i> 2000 [37]	CoaguChek® (CC) avec du sang veineux natif. Comparaison de 3 lots de bandelettes	2 thromboplastines de référence (rTF/95 et RBT/90)	56 patients traités par warfarine Les comparaisons basées sur le calcul du pourcentage d'agrément (défini comme une différence < 0,4) entre les INR-CC et les INR-Labo avec les 2 thromboplastines de références sont satisfaisantes pour les 3 lots de bandelettes Conclusion : performances analytiques satisfaisantes du CC
Nowatzke <i>et al.</i> 2003 [45]	CoaguChek® (CC) Hemochron® Jr Signature (HSJ) ProTime® RapidpointCoag® (RPC) Sang veineux non anticoagulé	Innovin® (Dade-Behring®) sur CA-1000 (Sysmex®)	19 patients traités par AVK et 2 volontaires dont 1 sous warfarine Corrélation INR-EBMD vs INR-Labo : $r = 0,92$ et pente = $0,89$ (RPC) ; $r = 0,877$ et pente = $0,84$ (CC) ; $0,834$ et pente = $0,57$ (HSJ) ; $r = 0,885$ et pente = $0,70$ (ProTime) CV de répétabilité pour le volontaire sain (INR = $0,91$) : $22,3\%$ (RPC) ; $4,9\%$ (CC) ; 7% (HSJ) ; $7,4\%$ (ProTime) CV de répétabilité pour le volontaire sous warfarine (INR = $2,32$) : $14,4\%$ (RPC) ; 8% (CC) ; $13,9\%$ (HSJ) ; 5% (ProTime) Conclusion : les performances analytiques des analyseurs disponibles ne sont pas équivalentes
De Piano <i>et al.</i> 2007 [44]	Hemochron® Jr (HU) sur sang capillaire	Thromboplastine de lapin (ISI = 2) sur Coag-A-Mate MTX® II (Organon®)	383 patients traités par AVK Corrélation INR-HJ vs INR-Labo : $r = 0,86$ Différences moyennes entre INR-HJ et INR-labo : - $0,14$ pour INR < 2 ; - $0,54$ pour INR entre 2 et 3,5 ; - $1,64$ pour INR > 3,5 Conclusion : exactitude l'INR-HJ non satisfaisante
Plesch <i>et al.</i> 2008 [35]	CoaguChek® XS (CCXS) avec sang veineux natif et sang capillaire	6 thromboplastines différentes. 2 lots de bandelettes	73 donneurs sains, 297 patients traités par anticoagulants oraux Biais moyen INR-CCXS (sang capillaire) et INR-Labo : - $0,22$ à $0,16$ Régression entre INR-CCXS (sang capillaire) et INR-labo : $r = 0,94$ à $0,961$; pente $0,88$ à $1,22$ Biais moyen INR-CCXS sang capillaire vs sang veineux : - $0,04$ CV entre 2 mesures INR-CCXS dupliquées : $3,9\%$ à $4,0\%$ (sang capillaire) Conclusion : performances analytiques satisfaisantes du CCXS
Karon <i>et al.</i> 2008 [42]	CoaguChek® XS (CCXS) CoaguChek® S (CCS) i-STAT®	Innovin® (Dade-Behring®) sur MDA 180 (Trinity Biotech®)	100 patients traités par AVK Biais médian INR-CCS vs INR-Labo = 0 ; INR-i-Stat vs INR-Labo = - $0,1$; INR-CCXS vs INR-Labo : 0 Nombre de valeurs qui auraient conduit à une décision thérapeutique différente de l'INR-Labo : INR-CCS : 28% ; INR-i-Stat : 24% ; INR-CCXS : 16% Proportions de mesure avec une différence INR-EBMD et INR-Labo < $0,4$: CCS = 88% ; CCXS = 90% ; i-Stat = 90% Conclusion : biais entre les mesures INR-EBMD et laboratoire acceptables
Christensen <i>et al.</i> 2009 [38]	CoaguChek® S (CCS) et XS (CCXS)	Thromboplastine Stago (origine animale) sur STA-R evolution	24 patients traités par warfarine, 6 mesures en double pour chaque patient Étude reproductibilité et exactitude : CV entre 2 mesures dupliquées CCS = $3,4\%$; CV CCXS = $2,3\%$; labo = $0,8\%$ sur plasma frais Biais moyen INR-CCS vs INR-labo = - $0,4$; INR-CCXS vs INR-Labo = - $0,4$ 43% des INR-CCS et 40% des INR-CCXS présentent une différence de plus de 15% avec l'INR-labo Conclusion : le CCXS a une meilleure précision que le CCS. Les conséquences cliniques des différences supérieures à 15% restent à déterminer

Tableau 2. (Fin)

Référence de l'étude	INR-EBMD	INR-labo	Résultats – Conclusions
Greenway <i>et al.</i> 2009 [39]	CoaguChek® XS (CCXS) sur sang capillaire	Thromboplastine Stago Néoplastine CI Plus et thromboplastine de référence rTF/95 sur STA-R Evolution	31 patients, 50 mesures de l'INR en double Corrélation : INR-CCXS vs INR-labo (Néoplastine) : $r = 0,810$; INR-CCXS vs INR-labo ref $r = 0,95$; INR-labo (Néoplastine) et INR-labo ref $r = 0,90$ Biais moyen INR-CCXS vs INR-labo (Néoplastine) = 0,22 Conclusion : interprétation clinique des résultats identique quelle que soit la méthode
Deom <i>et al.</i> 2009 [40]	CoaguChek® XS (CCXS) sur sang capillaire	Innovin® (Dade-Behring®)	277 patients traités par AVK Régression entre INR-CCXS (sang capillaire) et INR-labo : $r = 0,9$; pente = 1 Biais moyen INR-CCXS sang capillaire vs sang veineux : 0,03 CV entre 2 mesures INR-CCXS dupliquées : 5,2 % Conclusion : adaptations thérapeutiques identiques avec l'INR-CCXS et labo
Maddox <i>et al.</i> 2009 [43]	Hemochron® Jr Signature (HSJ) sur sang capillaire citraté ou sang veineux citraté	Innovin® (Dade-Behring®) sur CA-1500 (System®)	1 600 mesures d'INR Biais moyen INR-HSJ vs INR-Labo : 1,05 Coefficient de corrélation : $r = 0,75$; pente = 0,99 Conclusion : surestimation de l'INR-HSJ par rapport à l'INR-Labo
Donaldson <i>et al.</i> 2010 [46]	CoaguChek® XS Plus (CCXSP) i-STAT® sur sang capillaire	Système Stago®	52 patients traités par warfarine Biais moyen INR-CCXSP vs INR-labo = 0,27 ; INR i-Stat vs INR-Labo = 0,51 Différence INR-EBMD vs INR-Labo < 0,4 ; 46 % pour INR-CCXSP ; 67 % pour INR-iStat Corrélation INR-EBMD vs INR-Labo : $r = 0,95$ et pente = 0,88 (CCXSP) ; $r = 0,90$ et pente = 0,80 (i-Stat) Différence absolue (moyenne \pm SD) INR-EBMD vs INR-Labo : $0,28 \pm 0,31$ (CCXSP) ; $0,51 \pm 0,44$ (i-Stat) Conclusion : des biais entre les mesures d'INR-EBMD et INR-Labo existent et doivent être connus
Meneghelo <i>et al.</i> 2015 [41]	INRatio® CoaguChek® XS (CCXS) Plus sur sang capillaire	Thromborel® (Siemens®) sur CA 1500 (System®)	1 009 patients traités par AVK Corrélation INR-CCXS et INR-labo : $r = 0,95$; INR-Ratio et INR-labo $r = 0,88$ Biais moyen INR-CCXS vs sang labo : 0,24 ; INRatio vs INR-Labo : 0,5 Conclusion : les résultats d'INR-EBMD sont comparables aux résultats du laboratoire. Meilleure corrélation pour le CoaguChek® sur les valeurs d'INR infra et supra-thérapeutiques par rapport à l'INRatio®
Piacenza <i>et al.</i> 2017 [47]	XPrecia Stride® (XPS)	Dade® Innovin® sur CS 2100i (System®)	Étude pilote monocentrique ; 163 patients traités par AVK Différence moyenne générale entre INR-XPS vs INR-labo : - 0,16 Reproductibilité sur CIQ : Level 1 (INR 1 à 2) CV = 2,8 % ; Level 2 (INR 2 à 3) CV = 3,0 % Conclusion : reproductibilité et résultats de comparaison satisfaisants. Absence d'INR « sous-estimé » ou « sur-estimés » dans les zones critiques (INR > 3,0 et INR < 1,5). Résultats devant être confirmés par un essai clinique plus large
McCahon <i>et al.</i> 2017 [48]	XPrecia Stride® (XPS) CoaguChek® XS (CCXS)	RecombiPlastin (Werfen® sur ACL TOP 700 (Werfen®)	Étude réalisée dans 2 centres Comparaison INR-XPS vs INR-labo : $n = 102$ Corrélation $r = 0,83$ ($r = 0,97$ après exclusion des valeurs aberrantes), pente = 0,98 Biais moyen = - 0,035 87 % des résultats ne sont pas différents de 0,5 unités d'INR Comparaison INR-XPS vs INR-CCXS : $n = 205$ Corrélation $r = 0,92$, pente = 1,04 Biais moyen = - 0,09 93 % des résultats ne sont pas différents de 0,5 unités d'INR Conclusion : les résultats d'INR obtenus avec XPS sont comparables avec les INR-labo et avec les INR-CCXS. Le XPS est adapté à une utilisation en milieu hospitalier

Formation du personnel proposée

Les fabricants doivent intervenir lors de la formation initiale des opérateurs. Les biologistes doivent ensuite s'assurer de la formation et du maintien des habilitations du personnel utilisateur.

Un programme d'e-learning est disponible avec le logiciel IT-1000 pour le CoaguChek®XS Pro (Roche). Alere propose également ce type de solution avec le logiciel AegisPOC® : un questionnaire peut être créé de manière personnalisée pour s'adapter aux pratiques de l'établissement.

L'évaluation externe de la qualité (EEQ)

L'ECAT (*external quality control of diagnostic assays and tests*) propose un programme « POCT » développé uniquement pour la mesure de l'INR-EBMD sur les lecteurs de la gamme CoaguChek® XS (Roche). Le kit comprend 4 plasmas lyophilisés (INR compris entre 2 et 4,5) et les solutions nécessaires à leur reconstitution. Avec un même kit, il est possible de réaliser les mesures sur 6 à 8 lecteurs. Le facteur limitant est le temps, puisque les solutions ne sont stables que 6 heures après reconstitution. Ce kit peut être également utilisé pour les CoaguChek® XS des patients utilisant l'automesure [49].

L'association UK-NEQAS (*United Kingdom national external quality assessment service*) propose également un programme d'évaluation externe de qualité, accessible aux centres non britanniques [50]. Trois programmes adaptés sont disponibles pour les analyseurs de la gamme CoaguChek® XS, pour l'i-STAT et pour la mesure de l'INR sur Hemochron® Signature. Quatre exercices comprenant 2 échantillons sont répartis au cours de l'année.

Un programme français de l'association Probioqual est en cours de développement.

Les expériences pratiques : enquête réalisée par la sous-commission « CEC et biologie délocalisée » du GFHT en mai 2015

Présentation générale

En 2015, nous avons réalisé un état des lieux concernant la mesure de l'INR-EBMD en France. Nous avons adressé un questionnaire sous format papier et électronique aux biologistes des centres hospitaliers universitaires (CHU) et généraux par l'intermédiaire du GFHT, du collège

d'hématologie des hôpitaux généraux et du groupe Labac (réseau de laboratoires de biologie médicale accrédités).

Nous avons obtenu 47 réponses provenant de CHU, de centres hospitaliers régionaux ou généraux (CHR/CHG) et de laboratoires privés (*figure 1*). Un comité d'encadrement des examens de biologie délocalisée existe dans 43 % des établissements ayant répondu à notre enquête. Quatorze automates de mesure de l'INR-EBMD sont implantés par 10 laboratoires sur 47 (soit 21 % des participants).

Les automates de mesure de l'INR-EBMD sont implantés dans les services de cardiologie pédiatrique (2 centres), en réanimation (2 centres), en cardiologie (2 centres), en neurologie (2 centres), aux urgences (1 centre) et en gériatrie (1 centre). Trois centres disposent également d'un lecteur dans un laboratoire P3 et un centre dans le service de maladies infectieuses dans l'indication particulière de la prise en charge de patients suspectés d'être infectés par le virus Ebola. Les autres indications sont la surveillance des traitements par AVK en hospitalisation (4 centres), la suspicion d'un surdosage en AVK (3 centres) et la prise en charge des AVC ischémiques (2 centres).

Les dispositifs utilisés sont le CoaguChek® XS (1 XS Plus, 6 XS Pro) et 3 i-STAT®. Quatre centres utilisent l'Hémochron Signature® dont un avec la cassette pour prélevement citraté. Aucun établissement de santé ayant participé à l'enquête ne travaille avec l'INRatio® 2 (*figure 2*). Au moment de l'étude, une alerte de réactovigilance nécessitait l'interruption de la distribution des bandelettes pour ce dispositif.

L'implantation est réalisée en concertation avec le laboratoire dans 93 % des cas. Les résultats sont validés biologiquement dans 70 % des cas. Les examens réalisés sur ces automates de biologie délocalisée sont ponctuels pour la majorité des centres : 70 % des centres rapportent une activité de moins de 20 mesures par an.

Répétabilité

Un centre sur 10 a procédé à une vérification de la répétabilité. Cette étude a été réalisée sur automate i-STAT® à l'aide des CIQ proposés par le fabricant. Les résultats rapportés donnent des CV de 3,75 % (niveau bas, n = 9) et de 3,05 % (niveau haut, n = 11).

Reproductibilité

Trois centres, utilisant les dispositifs CoaguChek® XS Pro (n = 2) et i-STAT (n = 1), nous ont communiqué des CV de reproductibilité établis sur le passage des CIQ. Ceux-ci varient de 3,4 % à 6,8 % pour un nombre de mesures de 15 à 20. Ces données sont conformes aux normes d'acceptabilité pour la reproductibilité recommandées par le GFHT [34].

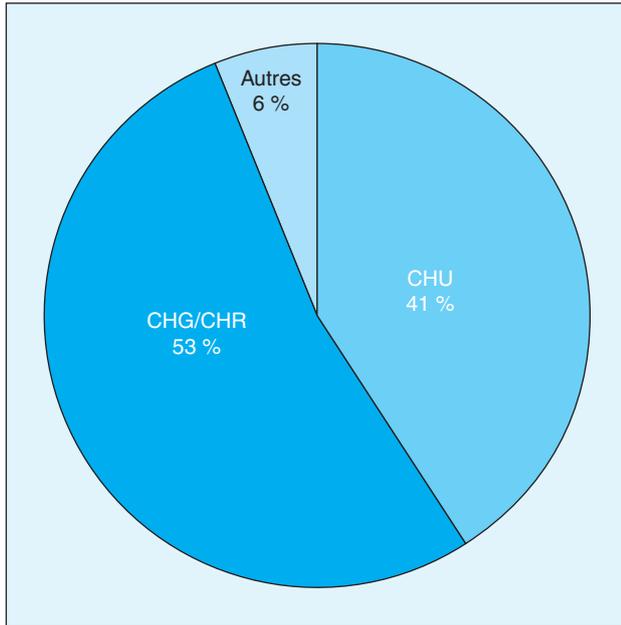


Figure 1. Répartition des types d'établissements ayant répondu au questionnaire sur la mesure de l'INR en biologie délocalisée (n = 47).

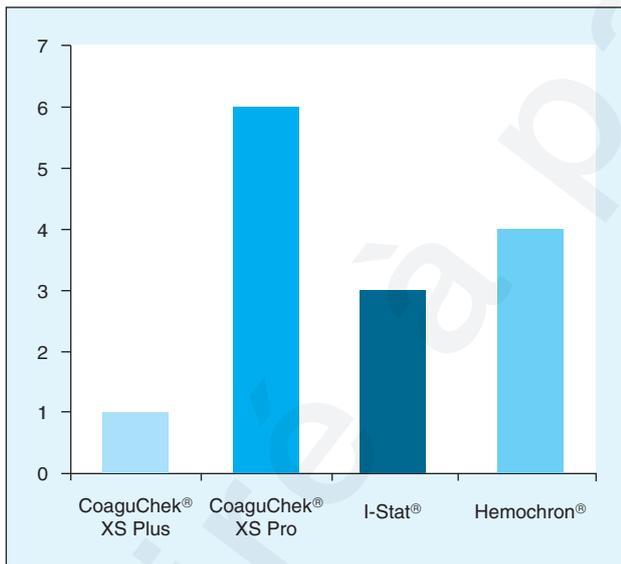


Figure 2. Dispositifs de mesure de l'INR utilisés par les participants à l'enquête.

Comparaisons

Comparaison avec les résultats du laboratoire

Une comparaison des résultats obtenus sur l'analyseur de biologie délocalisée par rapport à la méthode de référence du laboratoire a été effectuée dans 6 centres (soit 60 %).

Les résultats du CoaguChek® XS Pro ont été comparés aux résultats d'INR-labo : avec la Recombiplastin 2G® (réactif IL/Werfen, sur automate ACL-Top, IL/Werfen) (1 centre), la Néoplastine® (réactif Stago, sur automate STA-R, Stago) (1 centre), le Thromborel® (réactif Siemens, sur automate STA-R, Stago) (1 centre) ou sur automate CA7000 (Siemens) (1 centre). Les INR obtenus avec l'i-STAT à partir de sang total natif ont été comparés dans 2 centres aux méthodes de laboratoire avec le réactif Néoplastine® (réactif Stago, sur automate STA-R/Stago).

Trois laboratoires nous ont communiqué leurs résultats de comparaison. La comparaison entre INR-EBMD et INR-labo réalisée selon les recommandations du SH GTA 04 [51] (voir paragraphe 5.4.4) est présentée sur la figure 3. Les limites d'acceptabilité diffèrent selon les centres mais les résultats de comparaison sont conformes.

Comparaison d'appareils de même gamme

Seuls deux centres possèdent deux appareils de la même gamme (CoaguChek®). Aucun n'a réalisé de comparaison entre ces dispositifs.

Les contrôles de qualité

Les CIQ liquides sont passés régulièrement sur 86 % des dispositifs de mesure de l'INR-EBMD. Dans 50 % des cas, les CIQ sont passés par le personnel soignant. La fréquence de passage est très variable : d'une fois avant chaque mesure jusqu'à une fois par semestre. La majorité des centres réalise un passage de CIQ mensuel (7 centres) et à chaque changement de lot de bandelettes (5 centres) ; 100 % des laboratoires assurent le suivi des CIQ liquides.

Aucun centre ne participe à un programme d'EEQ dédié à l'INR-EBMD.

Maintenance et gestion des stocks

La maintenance des dispositifs de mesure est assurée par le laboratoire dans 50 % des cas. Pour un centre, la maintenance est réalisée par le fournisseur (Abbott).

Concernant la gestion des stocks et les commandes de consommables, 70 % des centres rapportent une gestion par le laboratoire.

Le lieu de stockage des consommables est variable : au laboratoire, dans le service clinique ou dans les deux lieux.

Propositions pour la maîtrise du processus de l'examen

Les processus impliqués dans l'implantation et dans la réalisation de l'INR-EBMD sont décrits sur les figures 4 et 5. La vérification de méthode doit être réalisée selon le document SH FORM 43 du Cofrac, dont la nouvelle version est applicable depuis avril 2015 [52].

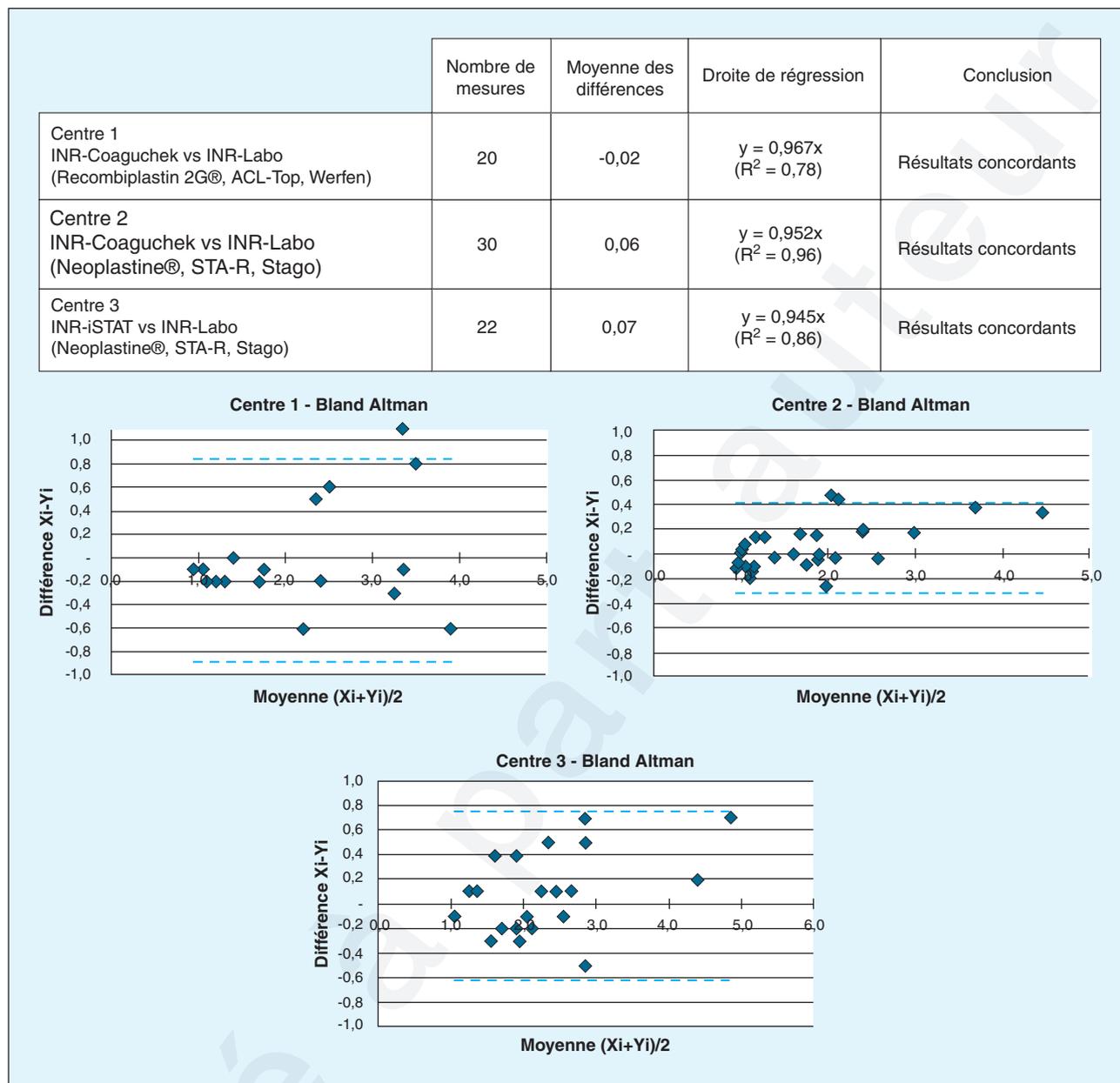


Figure 3. Exemple de comparaisons INR-EBMD vs INR-labo dans 3 centres français.

La maîtrise des risques

La liste des risques à maîtriser est présentée dans le SH FORM 43 (figure 6).

Formation/habilitation des opérateurs

La particularité de la biologie délocalisée repose sur le fait que l'examen de biologie médicale est réalisé par le personnel soignant tout en étant sous l'entière responsabilité du biologiste. La formation ainsi que l'habilitation du personnel sont deux étapes fondamentales pour garantir la bonne

utilisation des automates de biologie délocalisée. Les fabricants proposent des séances de formation des utilisateurs mais à l'issue desquelles, la délivrance et le renouvellement des habilitations à utiliser les analyseurs de mesure de l'INR-EBMD restent sous la responsabilité du biologiste. Les critères d'habilitation, de maintien des compétences et de renouvellement d'habilitation doivent être définis *a priori*. L'utilisation de grilles permet de formaliser ces critères (points critiques devant être absolument maîtrisés par les opérateurs). Un exemple de grille d'habilitation est présenté sur la figure 7. L'utilisation de quizz permet d'évaluer

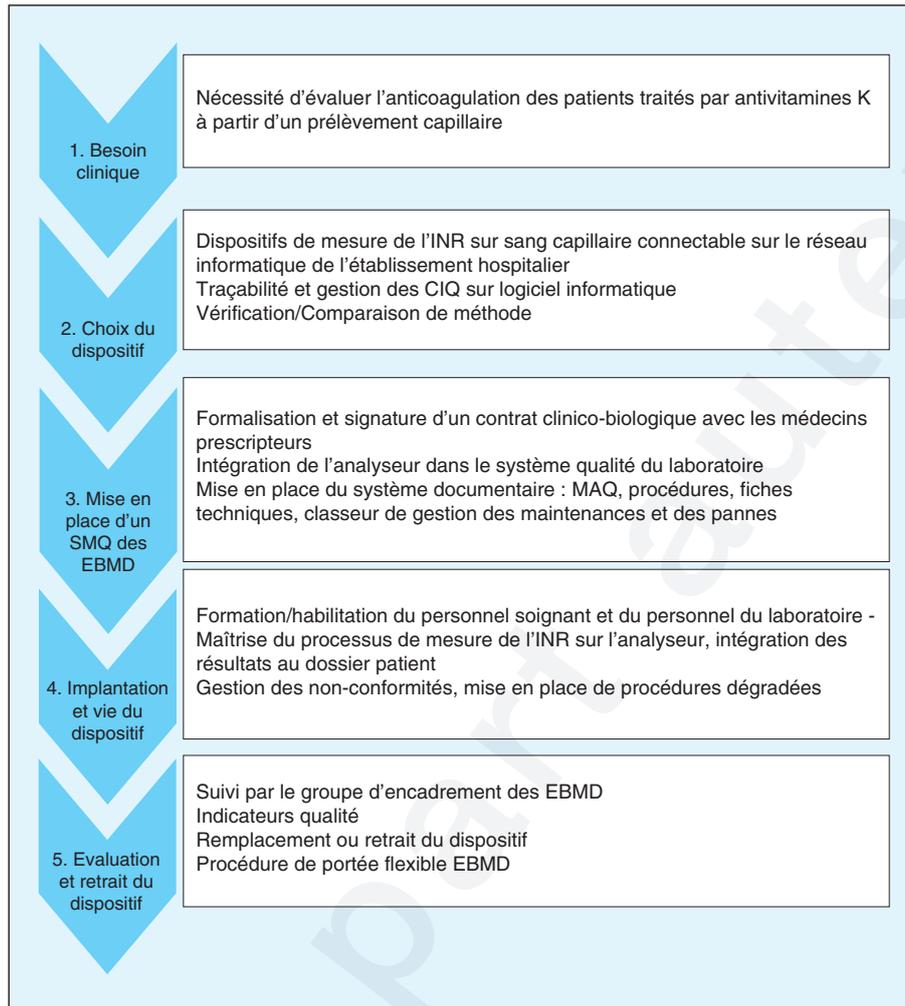


Figure 4. Processus d'implantation d'un dispositif de mesure de l'INR en biologie délocalisée d'après Vaubourdolle *et al.* [58]. (INR : *international normalized ratio* ; CIQ : contrôle interne de qualité, MAQ : manuel d'assurance qualité, EBMD : examen de biologie médicale délocalisé, SMQ : système de management de la qualité).

les connaissances des opérateurs selon des critères objectifs. Un exemple de quizz adaptable pour les principaux analyseurs utilisés en France est présenté *figure 8*. Le suivi du maintien des compétences peut reposer sur la fréquence d'utilisation de l'appareil sur une période donnée et/ou sur l'utilisation de programme d'e-learning.

Procédures pré-analytiques

L'échantillon sanguin utilisé pour la mesure de l'INR-EBMD est une goutte de sang capillaire obtenue après piqûre au bout du doigt. Toutefois, si nécessaire, le prélèvement au talon des nourrissons est aussi possible. Pour la plupart des dispositifs, le lecteur doit préalablement être paramétré avant le dépôt de l'échantillon sanguin (ID opérateur, ID patient, contrôle interne électronique...). Les

dispositifs nous guident dans ces différentes étapes et il ne faut pas anticiper le prélèvement du sang capillaire avant que l'analyseur ne le demande.

Préalablement au prélèvement, les mains du patient et de l'opérateur doivent être lavées au savon et à l'eau tiède et séchées soigneusement. L'utilisation de solutés hydro-alcooliques, de désinfectants ou de dérivés du propanol n'est pas recommandée même si cette donnée peut apparaître dans les fiches techniques de certains fournisseurs. Après réchauffement par massage, la pulpe d'un doigt est piquée avec une lancette à usage unique et l'échantillon est déposé sur la bandelette-test (ou la cuvette pour l'Hemochron®). Le test aura été préalablement programmé sur l'analyseur et la bandelette (ou cuvette) insérée dans le lecteur (exception faite pour l'i-STAT® : la cartouche est insérée après dépôt du sang). Le délai entre la

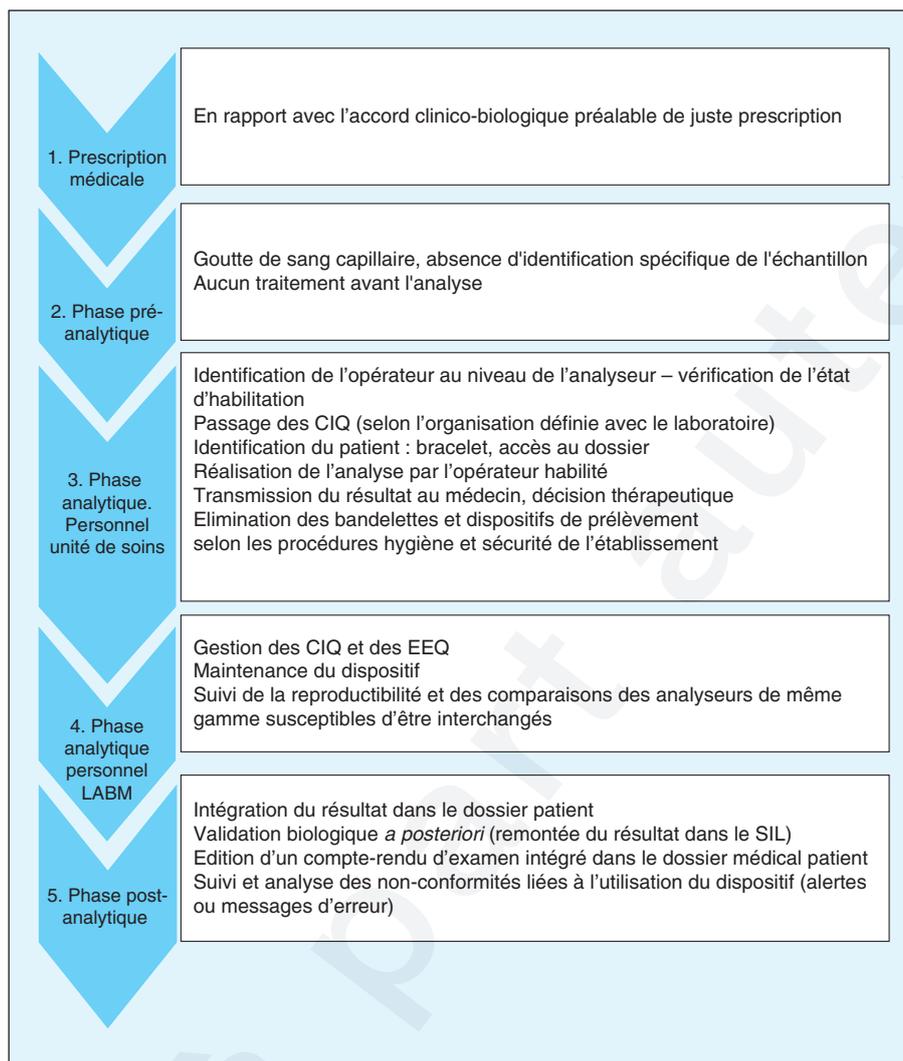


Figure 5. Description des processus impliqués dans la réalisation de l'examen. (CIQ : contrôle interne de qualité ; EEQ : évaluation externe de la qualité, SIL : système informatique du laboratoire, LABM : laboratoire d'analyses de biologie médicale).

piqûre et le dépôt du sang doit être le plus court possible (15 secondes maximum). Un délai trop long risque d'entraîner une activation de la coagulation et de fausser le résultat. En cas de quantité insuffisante, un message d'erreur s'affiche. Il ne faut pas ajouter du sang sur la bandelette-test mais recommencer le test avec une bandelette neuve.

Aucun contenant n'est utilisé pour le transfert de l'échantillon. Les étapes d'identification et d'étiquetage ne sont donc pas applicables dans ce contexte. Toutefois, la procédure de vérification de l'identité du patient prélevé doit être clairement définie. L'utilisation d'un analyseur connecté au système de gestion des patients de l'établissement permet de répondre aux exigences de la norme. L'identification du patient *a posteriori* doit être évitée étant donné les risques d'erreur dans l'attribution des résultats ou de non-attribution d'une identité-patient.

Procédures analytiques

Vérification de la répétabilité

La vérification de la répétabilité sur sang capillaire par prélèvement répétitif d'un même patient est difficilement envisageable. Une approche de la répétabilité peut être obtenue avec les CIQ liquides, lorsque le volume et la stabilité le permettent.

Le CV de répétabilité peut aussi être déduit du CV de reproductibilité en appliquant la formule : CV de reproductibilité/1,33 [53].

Contrôles de qualité/Suivi de la reproductibilité CQ intégré à chaque bandelette

Pour tous les analyseurs excepté l'Hémochron®, un CQ interne est intégré dans chaque bandelette et permet de vérifier l'intégrité de la bandelette.

CQ électronique

Pour les utilisateurs de l'i-STAT, le passage de la cartouche-contrôle est recommandé tous les 3 à 6 mois. Le contrôle

électronique doit être réalisé à chaque mise à jour informatique. Pour le CoaguChek® et l'INRatio®2, le contrôle électronique se fait dès la mise en route de l'analyseur.

Examen de biologie médicale délocalisée		
Identification du paramètre (comme identifié dans la liste détaillée des examens) :INR (<i>international national ratio</i>).....		
Processus simple <input checked="" type="checkbox"/> ; Processus complexe <input type="checkbox"/> (nombre de sous-processus : ...)		
Description du processus		
Sous-processus 1	Éléments à vérifier (argumentation)	Modalités de vérification/validation ¹ : <input checked="" type="checkbox"/> 1. Répétabilité <input checked="" type="checkbox"/> 2. Fidélité intermédiaire <input checked="" type="checkbox"/> 3. Variabilité inter-opérateurs <input type="checkbox"/> 4. Justesse <input checked="" type="checkbox"/> 5. Exactitude <input type="checkbox"/> 6. Sensibilité et spécificité analytique <input type="checkbox"/> 7. Incertitudes <input checked="" type="checkbox"/> 8. Etendue de mesure <input checked="" type="checkbox"/> 9. Comparaison de méthodes <input checked="" type="checkbox"/> 10. Interférences <input type="checkbox"/> 11. Contamination <input type="checkbox"/> 12. Robustesse et fiabilité des réactifs <input checked="" type="checkbox"/> 13. Intervalle de référence
Pour chaque étape, le laboratoire procèdera à la vérification/validation des items attendus, et dupliquera autant que de besoin les pages 2 à 8 (évaluation des performances de la méthode) du présent document. Si un autre élément du processus lui semble critique, il devra vérifier/valider cette étape et le préciser dans la conclusion argumentée. C'est cette vérification qui lui permettra de maîtriser ce point critique.		
Argumentaire (le cas échéant) :		
Sous-processus 1 : titre		
Portée A <input checked="" type="checkbox"/> ; Portée B <input type="checkbox"/> (à justifier)		
Description de la méthode		
Analyte/Mesurande :	Temps de coagulation exprimé en INR	
Principe de la méthode :	Mesure d'un allongement de temps de coagulation Le temps de coagulation mesuré reflète l'efficacité du traitement par antivitamines K	
Type d'échantillon primaire :	Sang capillaire	
Type de récipient, additifs :	NA	
Prétraitement de l'échantillon :	NA	
Unités :	INR	
<small>¹ Note : Pour la vérification/validation de méthodes quantitatives, le renseignement des items 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 est attendu a minima. Pour la vérification/validation de méthodes qualitatives, le renseignement des items 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 est attendu, a minima. Le type de vérification (bibliographique ou essais) est à indiquer. L'absence d'applicabilité de certains items (NA) doit être justifiée dans le corps du document.</small>		

Figure 6. Adaptation du SH-FORM 43 pour la demande d'accréditation de l'INR-EBMD (début).

Critères d'interprétation² :	Zones thérapeutiques pour une efficacité thérapeutique : 2 – 3			
Marquage CE (Oui/Non) :	Oui			
Codage C.N.Q. (s'il existe) :	NA			
Équipement (instrument, analyseur, etc.) :	A renseigner			
Référence du réactif :	A renseigner			
Matériau d'étalonnage (références) :	NA			
Type d'étalonnage, nombre de niveaux et valeurs :	NA			

Mise en œuvre				
Opérateur(s) qualifié(s) et reconnu(s) compétent(s) ayant réalisé la vérification/validation de méthode :	Identité de l'opérateur			
Procédure de validation/mode opératoire :	Référence et version de la procédure utilisée			
Procédure de gestion de la portée flexible :	Référence et version de la procédure utilisée			
Période d'étude :	Préciser du : xx/xx/xx au xx/xx/xx Préciser si reprise des résultats antérieurs			
Date de 1^{re} utilisation :	Préciser xx/xx/xx (mise en route de l'automate)			

Maîtrise des risques (le laboratoire adaptera les points critiques à maîtriser à partir du tableau ci-dessous pour chaque paramètre vérifié/validé)				
5M	Points critiques	Echelle de criticité ³	Éléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...)/Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
Matière (échantillons)	Identité	A évaluer	Formation et information du personnel	Procédure d'identitovigilance du laboratoire
	Préparation du patient interférences	A évaluer	Lavage des mains	Instructions de prélèvement, Instruction de formation du personnel
	Type de contenants	NA	NA	Instructions de relèvement, respect des recommandations fournisseurs (volume, délai)
	Nature et volume de l'échantillon	A évaluer	Sang capillaire Volume suffisant	
	Délai et température avant traitement analytique	A évaluer	Délai dépôt échantillon sanguin < 15 sec	
	Prétraitement : centrifugation...	NA	NA	NA
Milieu	Conditions de conservation des échantillons (t°...)	NA	NA	NA
	Conditions de conservation et d'utilisation des réactifs (t°...)	A évaluer	Conservation des bandelettes et CIQ liquides	Suivi de températures
	Exigences environnementales pour le matériel ou l'opérateur	A évaluer	T°C ambiante de la pièce	Exigences/manuel d'utilisation du fournisseur Suivi de températures
Matériel (équipements)	Qualité de l'eau	NA	NA	NA
	Surveillance des dérives	A évaluer	Périodicité des maintenances Maîtrise des équipements (suivi métrologique, raccordement...)	Enregistrements des maintenances Traçabilité métrologique, CIQ/EEQ

² Indiquer les valeurs de référence si différentes en fonction de l'anticoagulant. Tenir compte du sexe, âge...

³ A préciser par le laboratoire, par exemple 1 non critique – 5 très critique, selon la fréquence, la gravité et la détectabilité ;

Figure 6. (Suite)

Maîtrise des risques (le laboratoire adaptera les points critiques à maîtriser à partir du tableau ci-dessous pour chaque paramètre vérifié/validé)				
5M	Points critiques	Echelle de criticité ³	Eléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...)/Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
	Contamination	A évaluer	Utilisation partagée au sein d'un service de soin Risque de contamination lorsque le dépôt est réalisé sur l'appareil de mesure	Données fournisseurs sur les modalités de dépôt de l'échantillon sanguin - Se référer aux recommandations aux professionnels de santé pour l'utilisation partagée des lecteurs de glycémie. (ansm.sante.fr)
	Informatique embarquée	A évaluer	Paramétrage, étalonnage, connexions, archivage des données...	Dossier test de connexion
Matériel (réactifs)	Conservation et conditions d'utilisation	A évaluer	Conservation des bandelettes et CIQ liquides	Suivi de températures
	Gestion des stocks	A évaluer	Acceptation à réception des réactifs Gestion des stocks	Procédure de gestion des stocks (y compris acceptation à chaque livraison) Suivi des péremptions
	Reconstitution des réactifs, étalons, contrôles	A évaluer	Respect des temps de reconstitution des CIQ liquides	Données fournisseurs
Méthode	Limites de la méthode (détection, quantification, linéarité, interférences...)	A évaluer	Limite de détection, limite de quantification, linéarité, interférences... Sensibilité, spécificité	Données fournisseurs, Bibliographie
	Causes d'incertitude de mesure	NA	NA	NA
Main d'œuvre (Personnel)	Compétence et maintien de compétence du personnel	A évaluer	Formation et évaluation des compétences du personnel du laboratoire et de l'unité de soin où va être implanté l'EBMD, plan de formation ; maintien de l'habilitation.	Enregistrements des compétences du personnel Suivi du maintien des compétences

Évaluation des performances de la méthode

Préciser le type et référence d'échantillon (échantillon contrôle, pool de sérum...) :

Répétabilité Applicable ; <input checked="" type="checkbox"/> non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>							
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	Ecart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire (cf. source ⁴)	Conclusion ⁵
Type de matrice (CIQ)							

Argumentaire de la conclusion : *Approche possible avec les CIQ liquides si le volume et la stabilité le permettent.*

⁴Sociétés savantes, publications (SFBC, GEHT, RICOS, QUALAB, CLIA...). Préciser la référence utilisée.
⁵Conforme/non conforme

Figure 6. (Suite)

Fidélité intermédiaire Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>							
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne	Ecart type	CV (%)	CV (%) fournisseur	CV (%) retenu par le laboratoire (cf. source ⁴)	Conclusion ⁵
Type de matrice (plasma, sérum, CIQ, niveaux...)							

Argumentaire de la conclusion :

Variabilité inter-opérateurs Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable <input type="checkbox"/>							
Argumentaire de la conclusion : en raison du type de prélèvement capillaire, évaluation pratique non réalisable d'un point de vue éthique et non pertinente si réalisée à l'aide de CIQ (matrice et geste différents). Paramètre à maîtriser par une analyse de risque et par l'habilitation des opérateurs.							

JUSTESSE (à partir des CIQ externalisés) Applicable <input type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input checked="" type="checkbox"/>								
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Valeurs Labo	Cible (groupe de pairs)	Biais(%) /groupe de pairs	Moyenne générale (toutes techniques)	Biais (%) /moyenne générale	Biais (%) Limite ⁴	Conclusion ⁵
Argumentaire de la conclusion : les CIQ permettant une comparaison inter-laboratoire et l'évaluation de la justesse ne sont pas disponibles pour l'instant								

Exactitude (à partir des contrôles externes ponctuels : EEQ/CNQ) Contrôles quantitatifs <input checked="" type="checkbox"/> ; Contrôles qualitatifs <input type="checkbox"/>							
Echantillons	Valeurs Labo	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) /groupe de pairs	Biais (%) / toute technique	Biais (%) Limite ⁴	Conclusion ⁵
				A renseigner pour les contrôles quantitatifs			

Argumentaire de la conclusion : Participation aux programmes d'EEQ européen.

SENSIBILITÉ et SPÉCIFICITÉ ANALYTIQUE (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A) Applicable <input type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input checked="" type="checkbox"/>							
Argumentaire de la conclusion : le temps de Quick exprimé en INR est sensible au déficit en facteurs vitamines K dépendants, adapté au suivi des traitements AVK mais non spécifique. Se référer aux données fournisseurs de chaque dispositif.							

INCERTITUDE DE MESURE (niveaux, choix du mode de calcul, interprétation) : Méthodologie choisie : analyse des risques (absence d'interférence résiduelle) <input type="checkbox"/> ; calcul <input checked="" type="checkbox"/>		
	Incertitudes calculées	Exigence de performances
Mode de calcul (cf. SH GTA 14) :	Formule utilisée	Référence
Quantification de l'incertitude (niveau 1) :	Niveau 1 en valeur absolue ± U ou Niveau 1 en valeur absolue ± U%	Exigences en fidélité, et incertitude
Quantification de l'incertitude (niveau 2) :	Niveau 2 en valeur absolue ± U ou Niveau 2 en valeur absolue ± U%	Exigences en fidélité, et incertitude
Quantification de l'incertitude (niveau xxx) :	Niveau xxx en valeur absolue ± U ou Niveau xxx en valeur absolue ± U%	Exigences en fidélité, et incertitude

Figure 6. (Suite)

Argumentaire de la conclusion (impact sur la zone décisionnelle) :

Limite de détection (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable <input type="checkbox"/>		
Limite de détection :	Référence bibliographique	

Argumentaire de la conclusion :

Comparaison de méthodes : Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>		
Données bibliographiques (fournisseurs, publications...) :	Références méthodes	
Méthode précédente, autre méthode utilisée dans le laboratoire, appareil en miroir ou back-up, EBMD :	Appareils en miroir : préciser les références des appareils comparés	
Nombre de mesures :	Minimum 10	
Intervalle de comparaison adaptée à l'étendue des mesures du laboratoire :	Préciser les valeurs minimum et maximum de l'étendue des mesures	
Méthode d'exploitation des résultats :	test t des différences, graphique de Bland-Altman et droite de régression	
Equation de la droite de régression :	$Y = ax + b$	
Diagramme des différences et/ou des rapports :	Indiquer le nombre de déviants après les avoir vérifiés et documentés	

Argumentaire de la conclusion :

Étendue de mesure (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour : troponine, micro albumine, plaquettes, PSA, TSH...) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>		
Limite de détection :	Etude bibliographique (sources et valeurs)	Etude expérimentale : NA
Limite de quantification :	Etude bibliographique (sources et valeurs)	Etude expérimentale : NA
Limite supérieure de linéarité :	Etude bibliographique (sources et valeurs)	Etude expérimentale : NA

Argumentaire de la conclusion :

Interférences (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour : Hémolyse, turbidité, bilirubine, médicaments... - à prendre en compte dans les facteurs de variabilité - à évaluer si nécessaire) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>	
Hématocrite	Préciser les données fournisseur
Héparines	Préciser les données fournisseur
Anticoagulant circulant	Préciser les données fournisseur
....	

Argumentaire de la conclusion :

CONTAMINATION (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour les paramètres sensibles) Applicable <input type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input checked="" type="checkbox"/>	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Argumentaire de la conclusion : test unitaire, bandelettes ou cassettes à usage unique.

Figure 6. (Suite)

Robustesse et stabilité des réactifs (étude expérimentale indispensable en portée B) (étude expérimentale possible si pertinente en portée A pour les paramètres sensibles) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>	
Paramètres sensibles testés (t°, pH, position sur un support...)	Préciser les données fournisseur
Stabilité des réactifs après ouverture, embarqués...	Préciser les données fournisseur
Argumentaire de la conclusion :	
Intervalles de référence et/ou valeurs seuils en fonction des données démographiques (étude expérimentale indispensable en portée B) Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable <input type="checkbox"/>	
Valeurs de référence	Préciser les données fournisseur
Argumentaire de la conclusion :	
Déclaration d'aptitude	
Conclusion : méthode conforme utilisée à partir du/..	
Autorisée par : Signature	

Figure 6. (Suite)

Concernant la réalisation des INR sur Hémochron®, le fournisseur recommande le passage d'une cartouche de contrôle électronique toutes les 8 heures d'utilisation de l'automate.

CIQ liquides

Selon le fabricant, le passage d'un ou deux niveaux de CIQ liquides est recommandé (tableau 1).

Une estimation de la reproductibilité devra être réalisée avant la mise en production de l'analyseur. La référence internationale ISO 17593 : 2007 [33] propose un calcul de moyenne, écart type avec calcul de CV sur 10 mesures de CIQ réalisées pendant 10 jours. Les résultats devront être confrontés aux limites d'acceptabilité du GFHT [34].

La fréquence de passage devra ensuite être argumentée par le biologiste responsable en fonction de la fréquence d'utilisation de l'analyseur. Dans la majorité des situations et en fonction des données obtenues au cours de la vérification de méthode, un passage de CIQ mensuel est approprié. Le passage d'un CIQ peut mettre en évidence une altération des bandelettes ou cartouches. Aussi, nous recommandons au minimum un contrôle à chaque réception de commandes avec ou sans changement de lot de bandelettes ou cartouches.

Selon l'organisation de l'établissement et la localisation de l'analyseur de mesures de l'INR-EBMD, le passage des CIQ liquides peut être effectué par le personnel soignant ou par le personnel du laboratoire. La conduite à tenir en cas de CIQ échoué doit être précisément décrite, y compris

en ce qui concerne les résultats antérieurs au passage du CIQ, ainsi que la procédure dégradée en cas d'impossibilité d'utiliser l'analyseur.

Le relevé régulier des CIQ doit être assuré soit par la connexion du lecteur à un logiciel dédié, soit par une traçabilité papier plus contraignante à mettre en place. Le suivi et la gestion des CIQ sont sous la responsabilité du biologiste.

Approche de la justesse et de l'exactitude

Cette approche par le biais d'échange inter-laboratoires est difficilement réalisable. Elle ne peut passer que par l'intermédiaire de plasmas lyophilisés dont la matrice est très différente du sang capillaire.

Des programmes d'EEQ européens sont disponibles (ECAT, UK NEQAS). Un programme français est en cours de développement (association Probioqual).

Comparaisons de méthodes

Une comparaison de méthodes entre les résultats d'INR-EBMD par rapport à la méthode du laboratoire doit être réalisée. Nous recommandons de réaliser cette comparaison au minimum chez 10 patients testés en parallèle avec les 2 méthodes (INR-EBMD capillaire versus INR-labo) lors de l'installation initiale de l'analyseur et en cas de changement de réactif ou d'automate au laboratoire.

L'interprétation des résultats de cette comparaison pourra être réalisée à l'aide d'un test t des différences, d'un graphique de Bland-Altman et d'une droite de régression selon

**Contrôle de formation et habilitation des utilisateurs
de biologie délocalisée en hémostase**

Analyseur XXX pour la détermination de l'INR-EBMD

Nom :

Prénom :

Fonctions :

Service :

Dates de formation :

Cocher la ou les réponses exactes à ces questions

1. Quelle est l'utilité du test INR ?

- Surveiller un traitement par un AVK (Coumadine, Previscan[®], Sintrom[®]).
- Surveiller un traitement par l'héparine
- Surveiller un traitement par l'aspirine
- Surveiller un traitement par un anticoagulant oral direct (Pradaxa[®], Xarelto[®], Eliquis[®])

2. Le prélèvement est :

- Du sang veineux prélevé sur 1 tube d'hémostase
- Du sang capillaire prélevé au bout du doigt
- Doit se faire chez un patient à jeun

3. Quand il faut repiquer un patient :

- On peut repiquer au même endroit
- Il faut changer de doigt ou de main

4. Lorsque la goutte de sang est insuffisante :

- Je peux repiquer le patient sur un autre doigt et ajouter du sang sur la même bandelette
- Je dois recommencer toutes les étapes du test

5. Dans quel ordre se déroule le test ?

Pour la plupart des analyseurs

- Piquer le patient
- Allumer appareil
- Insérer la bandelette/cuvette
- Renseigner l'identité de l'opérateur et du patient
- déposer la goutte de sang sur la bandelette

1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5

Pour l'i-STAT

- Piquer le patient
- Allumer appareil
- Insérer la bandelette/cuvette
- Renseigner l'identité de l'opérateur et du patient
- déposer la goutte de sang sur la bandelette

1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5

Figure 8. Exemple de quizz d'habilitation avec réponses pour vérifier les connaissances des utilisateurs du dispositif de mesure de l'INR-EBMD ou pour renouveler les habilitations (*début*).

6. Préparation du patient	
▪ Désinfecter le doigt à piquer avec un antiseptique	<input type="checkbox"/>
▪ Laver les mains du patient à l'eau et savon	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ Aucune préparation n'est nécessaire	<input type="checkbox"/>
7. Le consommable (bandelettes tests ou cartouches)	
▪ Doivent être conservées au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C	<input type="checkbox"/>
▪ Ont une stabilité limitée dans le temps	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ Sont sensibles à la lumière	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ Peuvent être tenues par une des 2 extrémités peu importe laquelle	<input type="checkbox"/>
8. Après avoir réalisé un INR pour 1 patient	
▪ Je trace le résultat selon les procédures en vigueur (à détailler par chaque centre)	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ Je procède à l'élimination des déchets selon les procédures en vigueur (à détailler dans chaque centre)	<input checked="" type="checkbox"/>
9. Dans quel est le délai maximal entre la piqure et le dépôt du sang sur la bandelette ?	
▪ < 15 sec	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ < 30 sec	<input type="checkbox"/>
▪ < 60 sec	<input type="checkbox"/>
10. En cas de dysfonctionnement de l'analyseur	
▪ Je consulte le manuel d'utilisation pour interpréter le message d'erreur	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ Je prélève le patient pour envoyer un INR au laboratoire	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ Je préviens le référent	<input checked="" type="checkbox"/>
11. Quel est l'utilité des contrôles de qualité	
▪ Quels contrôles valident l'automate ?	
Le contrôle électronique	
▪ Quels contrôles valident les réactifs	
Le contrôle de qualité liquide	
12. Il est nécessaire de passer un contrôle de qualité sur l'analyseur de l'INR (à réserver aux référents le cas échéant)	
▪ 1 fois par mois	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ À chaque nouveau lot de bandelettes	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ Une fois par an	<input type="checkbox"/>

Figure 8. (Suite)

de l'INR. Cette association thérapeutique est parfois nécessaire chez certains patients, en particulier ceux porteurs de valves cardiaques mécaniques. Les limites d'utilisation sont variables suivant les fournisseurs et rarement bien documentées. En l'état actuel des connaissances, il nous est difficile d'établir des recommandations générales. Une lecture attentive des notices techniques doit être réalisée pour décider ou non d'utiliser l'INR-EBMD en cas d'utilisation concomitante de l'héparine ; en cas de doute sur une interférence potentielle de l'héparine, un INR-labo doit être réalisé. Par ailleurs, une interférence sur l'INR, variable selon les analyseurs, est également décrite en cas de traitement concomitant par un AOD lors de situations

exceptionnelles d'un relai aux AVK chez un patient sous AOD [54, 55]. Cette interférence est variable selon la molécule et la nature de la thromboplastine. L'utilisation de l'INR-EBMD dans cette situation n'est pas recommandée. La viscosité du sang peut également interférer sur la mesure de l'INR-EBMD. Selon nos propres expériences, l'anémie modérée semble avoir peu d'incidence sur la réalisation du test. Pour les patients polyglobuliques, les dispositifs indiquent eux-mêmes l'impossibilité de réaliser le test et affichent un message d'erreur. Les fournisseurs définissent un intervalle de taux d'hématocrite permettant la mesure de l'INR-EBMD. Les limites d'utilisation entre 25 et 55 % ou 30 et 55 % retrouvées dans les fiches techniques proviennent

Tableau 3. Indications thérapeutiques et valeurs cibles de l'INR pour les traitements antivitamine K disponibles en France : warfarine (Coumadine®), fluindione (Préviscan®), acénocoumarol (Sintrom® ou Mini-Sintrom®).

Valeur cible de l'INR [intervalle]	Indications thérapeutiques
2,5 [2,3]	Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués, en relais de l'héparine
2,5 [2,3]	Prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme cardiaque auriculaire ou valvulopathies mitrales
	Prévention des complications thrombo-emboliques chez les porteurs de prothèses valvulaires Selon le risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse :
2,5 (3*)	Risque faible (prothèse ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée)
3,5 (4*)	Risque élevé (prothèse d'ancienne génération, en particulier à bille)
3 (3,5*)	Risque moyen (toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente)
2,5 [2-3]	Traitement et prévention des récidives des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine.

* Présence d'au moins un facteur de risque lié au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thromboemboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quel que soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale.

du fait que les patients avec hémocrites extrêmes n'ont pas été inclus dans les études. La détermination de l'INR chez un patient dont l'hématocrite est > 55 % est de toute façon délicate quelle que soit la méthode utilisée ; une vérification de l'INR au laboratoire est recommandée avec la nécessité de prélever dans un tube dont le volume de citrate de sodium a été corrigé en fonction de la valeur de l'hématocrite [56]. Comme pour l'INR-labo, des interférences avec les anticoagulants circulants de type lupique ont été décrites [57-59] et doivent être connues des utilisateurs.

Procédures post-analytiques

Validation

La validation par le biologiste d'un examen de biologie médicale est imposée par la norme EN ISO 22870 pour les EBMD. Toutefois, les résultats des EBMD sont utilisés dans l'immédiat avant validation par le biologiste. La validation *a posteriori* permet de rapatrier les données dans le dossier du patient, de les intégrer avec les antécédents et de détecter une dérive éventuelle.

Transmission, édition et archivage du résultat

La connexion au système d'information du laboratoire est un atout pour la maîtrise de l'édition des résultats et de l'archivage. Le résultat de l'EBMD peut ainsi être géré de la même façon que tout examen de biologie médicale. En l'absence de connexion informatique permettant la remontée du résultat dans le dossier patient, les modalités de transmission et d'archivage des résultats doivent être clairement définies. Le résultat est recopié par l'opérateur sur un formulaire utile pour la traçabilité (dossier médical du patient sur support papier ou numérique et dans le carnet de suivi du traitement AVK du patient). Ce formulaire pourra être intégré dans le système de gestion documentaire du

laboratoire, et le cas échéant ce document sera utilisé pour l'intégration des résultats *a posteriori* dans le système informatique du laboratoire permettant l'édition d'un compte rendu de résultat selon une maquette définie par le LBM, en accord avec les recommandations de la norme 22870.

Facturation

Aucune ligne de cotation ne correspond à l'INR-EBMD dans les listes d'examen de biologie médicale du ministère de la Santé. La cotation de la mesure de l'INR-labo (B20 en 2017) ne correspond pas au coût des bandelettes de réactifs utilisées pour les analyseurs de biologie délocalisée.

Gestion des stocks

Dans ses recommandations pour la mise en application de la norme ISO 22870, la SFBC indique que la gestion des stocks est sous la responsabilité du laboratoire [7]. Notre enquête révèle que la gestion des stocks de consommables est réalisée soit par le laboratoire, soit par le service clinique. Dans le cas où la gestion des stocks n'est pas assurée par le laboratoire, des procédures doivent permettre au laboratoire de maîtriser le suivi et la qualification des lots. Le biologiste responsable doit s'assurer des bonnes conditions de conservation des réactifs. Il doit être informé des changements de lots et des nouvelles livraisons de consommables afin d'avoir qualifié les lots en amont avant l'utilisation à l'aide du passage des CIQ.

Gestion des non-conformités

Une non-conformité (NC) est une non-satisfaction à une exigence spécifiée par un référentiel écrit (ex : norme EN ISO 22870, référentiels internes à l'établissement de santé, documents qualité internes au laboratoire...). Tout le personnel utilisant le dispositif dans l'unité de soin et le

personnel du laboratoire en charge du suivi est susceptible de détecter une NC [4].

Elles peuvent être détectées fortuitement ou lors de contrôles (CIQ, EEQ, contrôles métrologiques, contrôles à la réception des réactifs. . .) ou encore lors d'audits internes ou externes. L'enregistrement de la NC est réalisé par la personne qui la détecte sur le formulaire mis en place par le laboratoire. Une action curative rapide sera réalisée, si possible, pour rétablir la conformité. Quand la conformité est rétablie, le responsable d'activité étudie les conséquences possibles sur le résultat et mesure la criticité de la NC avant de la clôturer. Si besoin, et selon l'analyse de risque, des actions préventives peuvent compléter le plan d'actions. C'est le biologiste responsable de l'activité qui assure le suivi de ce processus : exhaustivité des déclarations, clôture, mise en place d'actions correctives et/ou préventives. Le choix et la mise en place d'une action corrective et/ou préventive doivent être décidés en concertation entre le personnel de l'unité de soin et les biologistes du laboratoire.

Conclusion

L'INR est l'examen d'hémostase le plus prescrit au laboratoire de biologie médicale. Dans certaines situations, la détermination de l'INR sur un analyseur de biologie délocalisée peut être nécessaire à la prise en charge d'un patient. Dans ce cadre, la réalisation de l'examen est soumise à la réglementation des EBMD et doit être accrédité selon la norme EN ISO 22870. L'examen est réalisé par l'équipe soignante mais reste sous la responsabilité du biologiste médical. La mise en conformité avec la réglementation nécessite que les utilisateurs acceptent de nouvelles contraintes de formation et de traçabilité, que les laboratoires intègrent cette nouvelle activité et que les services économiques comprennent l'intérêt d'investir dans des logiciels de connexion indispensables lors de l'usage de ces dispositifs. Même s'il s'agit d'un test simple, comme pour tout réactif, des alertes de réactovigilance ont déjà conduit à des retraits de lots défectueux.

Notre investissement dans l'encadrement de la biologie délocalisée a pour but de développer l'utilisation de ces dispositifs dans un cadre maîtrisé par le biologiste médical. Il s'agit par ailleurs d'une belle opportunité de renforcer les relations et les collaborations entre le laboratoire et les unités de soins.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Groupe de relecture : Fanny Bajolle (Cardiopédiatre, CHU Necker, Paris), Odile Crepin (Biologiste médicale, CHG de Béthune), Emmanuel de Maistre (Biologiste médi-

cal, CHU de Dijon), Emmanuelle de Raucourt (Biologiste CHU Beaujon, Clichy), Geneviève Freyburger (Biologiste médicale, CHU de Bordeaux), Jean-Marc Giannoli (Biologiste Neolab, Lyon), Anne Godier (Anesthésiste, Fondation Rothschild, Paris), Isabelle Gouin-Thibault (Biologiste médicale, CHU de Rennes), Benoit Huc (Biologiste médical en CHG Orthez), Claire Pouplard (Biologiste médical, CHU de Tours), Raymond Roudaut (Cardiologue, CHU de Bordeaux), Virginie Siguret (Biologiste médicale GH Lariboisière Paris).

Références

1. NF EN ISO 22870. *Analyses de biologie délocalisée (ADBD) - Exigences concernant la qualité et la compétence*. Saint-Denis : AFNOR, 2006.
2. NF EN ISO 15189. *Laboratoires d'analyses de biologie médicale - Exigences particulières concernant la qualité et la compétence*. Saint-Denis : AFNOR, 2012.
3. SH REF 02. *Exigences pour l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189*. COFRAC, Rev.05-1er Juillet 2016 (<https://www.cofrac.fr>).
4. Houlbert C, Annaix V, Szymanowicz A, Vassault A, Guimont MC, Pernet P. Recommandations pour la gestion des non-conformités des examens de biologie médicale délocalisés. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 ; 70 : 249-60.
5. Pernet P, Szymanowicz A, Oddoze C, Vassault A, Annaix V, Gruson A, *et al.* Recommandations pour la mise en place d'un système de management de la qualité des examens de biologie médicale délocalisés. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 ; 70 : 185-205.
6. Pernet P, Szymanowicz A, Goudable J, Guimont MC. Recommandations pour la gestion documentaire des examens de biologie médicale délocalisés. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 ; 70 : 207-31.
7. Pernet P, Guimont MC, Vuillaume I, Penet S, Szymanowicz A, Houlbert C, *et al.* Recommandations pour le choix et la mise en place d'un dispositif de biologie médicale délocalisé. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 ; 70 : 167-83.
8. Pernet P, Goudable J, Annaix V, Vaubourdolle M, Szymanowicz A. Recommandations pour la constitution d'un groupe d'encadrement des examens de biologie médicale délocalisés. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 ; 70 : 161-6.
9. Vassault A, Annaix V, Houlbert C, Berkane Z, Vaubourdolle M, Goudable J, *et al.* Recommandations pour la maîtrise des phases pré-analytique et analytique des examens de biologie médicale délocalisés. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 ; 70 : 233-48.
10. Vaubourdolle M, Annaix V, Goudable J, Pernet P. Description des processus impliqués dans la maîtrise des examens de biologie médicale délocalisés. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012 ; 70 : 151-9.
11. Ordonnance n°2010-49 du 13 janvier relative à la biologie médicale. *Journal officiel de la République française* n° 12 du 15 janvier 2010.
12. Lasne D, Bauters A, Le Querrec A, Bourdin C, Voisin S. Recommandations pour l'accréditation de l'*activated clotting time* (ACT) pour la surveillance de l'anticoagulation par l'héparine non fractionnée selon la norme EN ISO 22870. *Ann Biol Clin (Paris)* 2015 ; 73 : 225-54.
13. Poller L. International normalized ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 849-60.

14. SHINF 50. *Portées-types d'accréditation*. COFRAC, Rev.04-1^{er} Avril 2017 (<http://www.cofrac.fr>).
15. ANSM. *Les anticoagulants en France en 2014 : État des lieux, synthèse et surveillance*. Rapport, Avril 2014 (<http://ansm.sante.fr>).
16. Curtis CM, Kost GJ, Louie RF, Sonu RJ, Ammirati EB, Sumner S. Point-of-care hematology and coagulation testing in primary, rural emergency and disaster care scenarios. *Point Care* 2012; 11: 140-5.
17. Rizos T, Jenetzky E, Herweh C, Unterberg A, Hacke W, Veltkamp R. Fast point-of-care coagulometer guided reversal of oral anticoagulation at the bedside hastens management of acute subdural hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 13: 321-5.
18. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding and active bleeding). *Thromb Res* 2010; 126: e167-74.
19. HAS. *Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse)*. Recommandations, Mai 2009 (<https://www.has-sante.fr>).
20. Dangayach NS, Panchabhai TS. Point-of-care international normalized ratio measurements to assess eligibility for thrombolysis in acute ischemic stroke: some thoughts. *Stroke* 2010; 41: e431.
21. SFNV-GFHT. *Thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous anticoagulant oral direct. Propositions de la Société Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)*. 2016 (<https://www.societe-francaise-neurovasculaire.fr/preconisations>).
22. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e737S-801S.
23. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 645S-87S.
24. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1527-32.
25. Ghaswalla PK, Harpe SE, Slattum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: e225-36.
26. Chatap G, Bendahmane M, Landre T, Giraud K, Ratiney R, Cornu HP. Étude prospective de validation d'un coagulomètre portable pour le suivi de l'anticoagulation orale dans un hôpital gériatrique. *Rev Geriatr* 2013; 38: 257-65.
27. HAS. *Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier*. Recommandations, Avril 2008 (<https://www.has-sante.fr>).
28. Leger P, Boneu CJ, Boccalon BH. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thromb Vaiss* 2003; 15: 288-90.
29. Leichsenring I, Plesch W, Unkrig V, Kitchen S, Kitchen DP, Maclean R, et al. Multicentre ISI assignment and calibration of the INR measuring range of a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost* 2007; 97: 856-61.
30. Standardization WECOB. *Guidelines for thromboplastins and plasma used to monitor oral anticoagulant therapy*. Geneva: WHO, 1999, p. 1-111.
31. Poller L, Keown M, Chauhan N, van Den Besselaar AM, Tripodi A, Jespersen J, et al. European concerted action on anticoagulation (ECAA): multicentre international sensitivity index calibration of two types of point-of-care prothrombin time monitor systems. *Br J Haematol* 2002; 116: 844-50.
32. Poller L, Keown M, Ibrahim SA, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Tripodi A, et al. Quality assessment of CoaguChek point-of-care prothrombin time monitors: comparison of the European community-approved procedure and conventional external quality assessment. *Clin Chem* 2006; 52: 1843-7.
33. ISO 17593. *Clinical laboratory testing and in vitro medical devices - Requirements for in vitro monitoring systems experiences for self-testing of oral anticoagulation therapy*. Saint-Denis : AFNOR, 2007.
34. Groupe de travail du GFHT. *Normes d'acceptabilité en hémostase*. Août 2014 (<http://site.geht.org>).
35. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008; 123: 381-9.
36. Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, Caron C, Houbouyan L, Boutiere B, et al. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome- influence of the lupus anticoagulant on international normalized groupe methodology en hemostase du groupe d'etudes sur l'hémostases et la thrombose ratio. *Thromb Haemost* 1998; 80: 99-103.
37. van den Besselaar AM. A comparison of INRs determined with a whole blood prothrombin time device and two international reference preparations for thromboplastin. *Thromb Haemost* 2000; 84: 410-2.
38. Christensen TD, Larsen TB, Jensen C, Maegaard M, Sorensen B. International normalised ratio (INR) measured on the CoaguChek S and XS compared with the laboratory for determination of precision and accuracy. *Thromb Haemost* 2009; 101: 563-9.
39. Greenway A, Ignjatovic V, Summerhayes R, Newall F, Burgess J, DeRosa L, et al. Point-of-care monitoring of oral anticoagulation therapy in children. Comparison of the CoaguChek XS system with venous INR and venous INR using an international reference thromboplastin preparation (rTF/95). *Thromb Haemost* 2009; 102: 159-65.
40. Deom A, Reber G, Tsakiris DA, Hannes FM, Plesch W. Evaluation of the CoaguChek XS plus system in a Swiss community setting. *Thromb Haemost* 2009; 101: 988-90.
41. Meneghelo ZM, Barroso CM, Liporace IL, Cora AP. Comparison of the international normalized ratio levels obtained by portable coagulometer and laboratory in a clinic specializing in oral anticoagulation. *Int J Lab Hematol* 2015; 37: 536-43.
42. Karon BS, McBane RD, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Accuracy of capillary whole blood international normalized ratio on the CoaguChek S, CoaguChek XS and i-STAT 1 point-of-care analyzers. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 88-92.
43. Maddox JM, Bogo PH, McGregor E, Pippard MJ, Kerr R. Quality assurance for point-of-care testing of oral anticoagulation: a large-scale evaluation of the Hemochron junior signature microcoagulation System. *Int J Lab Hematol* 2009; 31: 142-50.
44. De Piano LP, Strunz CM, Mansur Ade P, Rached RA. Comparison between international normalized ratio using a portable device and conventional methodology. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 31-4.

45. Nowatzke WL, Landt M, Smith C, Willhite T, Canter C, Luchtman-Jones L. Whole blood international normalization ratio measurements in children using near-patient monitors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 ; 25 : 33-7.
46. Donaldson M, Sullivan J, Norbeck A. Comparison of international normalized ratios provided by two point-of-care devices and laboratory-based venipuncture in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Health Syst Pharm* 2010 ; 67 : 1616-22.
47. Piacenza F, Galeazzi R, Cardelli M, Moroni F, Provinciali M, Pierpaoli E, *et al.* Precision and accuracy of the new XPrecia Stride mobile coagulometer. *Thromb Res* 2017 ; 156 : 51-3.
48. McCahon D, Roalfe A, Fitzmaurice DA. An evaluation of a coagulation system (Xprecia Stride) for utilisation in anticoagulation management. *J Clin Pathol* 2018 ; 71 : 20-6.
49. Jespersen J, Poller L, van den Besselaar AM, van der Meer FJ, Palareti G, Tripodi A, *et al.* External quality assessment (EQA) for CoaguChek monitors. *Thromb Haemost* 2010 ; 103 : 936-41.
50. Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, Woods TA, Fitzmaurice DA, Murray ET, *et al.* Point of care INR testing devices: performance of the Roche CoaguChek XS and XS Plus in the UK. NEQAS BC external quality assessment programme for healthcare professionals: four years' experience. *J Clin Pathol* 2012 ; 65 : 1119-23.
51. SH GTA 04. *Guide technique d'accréditation de vérification (Portée A)/validation (Portée B) des méthodes en biologie médicale.* COFRAC, Rev.01-15 Avril 2015 (<https://www.cofrac.fr>).
52. SH FORM 43. *Fiche type de vérification (portée A)/validation (portée B) d'une méthode de biologie médicale.* COFRAC, Rev.01-15 Avril 2015 (<https://www.cofrac.fr>).
53. Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999 ; 57 : 685-95.
54. Baruch L, Sherman O. Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011 ; 45 : e40.
55. Baruch L, Sherman O. Inaccuracy of point-of-care international normalized ratio in rivaroxaban-treated patients. *Ann Pharmacother* 2013 ; 47 : 1210-2.
56. Groupe de travail du GFTH. *Révision des recommandations pré-analytiques en hémostase.* Octobre 2015 (<http://site.geht.org>).
57. Perry SL, Samsa GP, Ortel TL. Point-of-care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 1196-202.
58. Crowl A, Schullo-Feulner A, Moon JY. Warfarin monitoring in antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. *Ann Pharmacother* 2014 ; 48 : 1479-83.
59. Baumann Kreuziger LM, Datta YH, Johnson AD, Zantek ND, Shanley R, Reding MT. Monitoring anticoagulation in patients with an unreliable prothrombin time/international normalized ratio: factor II versus chromogenic factor X testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 ; 25 : 232-6.