



## Le calcul de l'INR doit être revu pour l'évaluation de la fonction hépatique et la détermination du score MELD

Le temps de prothrombine (TP) dépend des facteurs I (fibrinogène), II, V, VII et X, synthétisés par le foie, les facteurs II, VII et X étant vitamine K-dépendants. La mesure du TP repose sur la coagulation du plasma décalcifié par une thromboplastine, dont il existe de nombreuses formes commerciales. La sensibilité de la mesure varie significativement d'une préparation à l'autre. Une standardisation de la mesure du TP chez les patients traités par anticoagulants oraux a été mise au point par l'OMS (*World Health Organization* [WHO]), qui a proposé un système de calibrage de référence, définissant, pour chaque thromboplastine, un *International Sensitivity Index* (ISI), obtenu en comparant l'effet de plasmas de patients sous traitement à une thromboplastine de référence de l'OMS. L'ISI reflète la sensibilité d'une thromboplastine à la réduction des facteurs vitamine K-dépendants : plus la valeur est basse, plus le kit de mesure est sensible. Il a été proposé de présenter le résultat de chaque mesure de coagulation sous la forme de l'*International Normalized Ratio* (INR), ainsi calculé :  $INR = (TP \text{ du patient} / TP \text{ normal moyen})^{ISI}$ . Cette méthode permet d'uniformiser la mesure de l'effet des anti-vitamines K, par rapport au TP, quel que soit le kit de mesure employé.

L'INR a été ensuite utilisé pour standardiser la mesure du TP chez les patients atteints de maladie chronique du foie, et il est pris en compte dans le score MELD, utilisé pour l'attribution des greffons hépatiques, d'abord aux États-Unis, puis maintenant dans la plupart des pays. Cependant, le système INR/ISI n'a été validé que pour la mesure de l'effet thérapeutique des anticoagulants. L'équipe de l'hôpital Saint-Antoine (Paris) avait déjà montré que l'INR

ne permettait pas de standardiser la mesure de l'insuffisance hépatique et que les valeurs du score MELD variaient significativement en fonction du type de thromboplastine utilisé. Dès 2000, l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) a recommandé d'utiliser le TP plutôt que l'INR dans ce contexte.

Dans ce travail, comme dans celui publié en parallèle par A. Tripodi, l'équipe de Saint-Antoine propose d'utiliser un calibrage de l'INR utilisant des plasmas provenant de patients atteints d'insuffisance hépatique, et non plus de patients sous anticoagulants oraux. L'équipe a de plus comparé 5 thromboplastines commerciales. Pour chacune, un ISI LD (*ISI Liver Disease*) a été calculé selon les recommandations de l'OMS. Le calibrage a été effectué à l'aide de 20 sujets témoins et de 60 patients atteints de maladies hépatiques de gravité variable, puis les cas de 34 patients atteints d'insuffisance hépatique ont été analysés. L'INR LD a été calculé ainsi :  $INR \text{ LD} = (TP \text{ du patient} / TP \text{ normal moyen})^{ISI \text{ LD}}$ . Le score MELD a été calculé en tenant compte des INR obtenus avec les 5 différentes thromboplastines.

L'ISI LD calculé était inférieur ou égal à 0,94 (ISI de la thromboplastine de référence de l'OMS) pour 4 des 5 thromboplastines commerciales (*tableau I*).

**Tableau I.** Valeurs des ISI et des INR obtenues avec cinq thromboplastines commerciales.

|                         | ISI du fabricant | ISI calculé localement | ISI LD | INR | INR LD |
|-------------------------|------------------|------------------------|--------|-----|--------|
| 1 : Neoplastin® CI      | 1,72             | 1,67                   | 0,98   | 2,7 | 1,8    |
| 2 : Simplastin® Excel   | 1,69             | 1,54                   | 0,94   | 2,5 | 1,7    |
| 3 : Simplastin® Excel S | 1,07             | 1,05                   | 0,70   | 2,3 | 1,7    |
| 4 : Thromborel S®       | 0,98             | 1,03                   | 0,84   | 2,0 | 1,7    |
| 5 : RecombiPlasTin      | 0,80             | 0,83                   | 0,85   | 1,7 | 1,7    |

Les TP moyens (en secondes et en pourcentages) et les INR obtenus avec les 5 différentes thromboplastines étaient différents ( $p < 0,0001$ ) chez les patients atteints de maladie hépatique. En revanche, les INR LD étaient plus homogènes (*tableau I*), et s'accompagnaient d'un plus faible coefficient de variation intrapatient (3 % versus 16 %). La représentation graphique (*Bland-Altman*) suggère que les discordances entre valeurs d'INR augmentent avec la gravité de l'insuffisance hépatique, des différences atteignant 75 % étant enregistrées pour des INR supérieurs à 3, alors que les discordances sont presque complètement corrigées lorsqu'on utilise l'INR LD.

En conséquence, les scores MELD calculés avec les INR obtenus en utilisant les 5 différentes thromboplastines présentaient de larges variations : plus de 4 points chez 52 % des patients et plus de 7 chez 17 % des patients.

Ces données montrent clairement que le système ISI/INR classique, établi pour des patients traités par anticoagulants oraux, n'est pas directement extrapolable à la situation de l'insuffisance hépatique. Cela est probablement dû au fait que l'augmentation de l'INR reflète un défaut de carboxylation des facteurs vitamine K-dépendants dans le premier cas, et un défaut de synthèse des facteurs dans le second. En fait, la



**Tableau II.** INR moyen (écart-type) de 57 patients atteints d'insuffisance hépatique pour chaque thromboplastine, calculé avec un calibrage conventionnel (INR "vitamine K") ou modifié (INR *liver disease*).

| Thromboplastine   | INR "vitamine K" | INR <i>liver</i> |
|-------------------|------------------|------------------|
| RecombiPlasTin    | 1,29 (0,25)      | 1,32 (0,28)      |
| Thrombotest®      | 1,29 (0,26)      | 1,32 (0,28)      |
| Innovin           | 1,34 (0,33)      | 1,30 (0,28)      |
| Thromborel S®     | 1,44 (0,42)      | 1,33 (0,29)      |
| Neoplastin® plus  | 1,54 (0,47)      | 1,31 (0,24)      |
| PT HS             | 1,54 (0,59)      | 1,34 (0,32)      |
| Simplastin® Excel | 1,57 (0,55)      | 1,32 (0,27)      |

standardisation apportée par le calcul de l'INR aggrave les discordances induites par les différences inhérentes aux différentes thromboplastines, du fait d'un ISI inadapté. Le recours à un INR LD permet de corriger ce défaut. Dans ce travail, la thromboplastine de référence de l'OMS avait une sensibilité relativement médiocre au défaut de coagulation induit par l'insuffisance hépatique (ISI  $\geq$  à celui des thromboplastines

commerciales) : une thromboplastine de référence plus sensible devrait donc être utilisée.

Le score MELD calculé présente, en conséquence, des variations intrapatient et interthromboplastines importantes, qui s'accroissent avec la gravité de l'insuffisance hépatique. En conséquence, l'évaluation de l'insuffisance hépatique ne doit pas reposer sur l'INR,

mais plutôt sur le TP et, au mieux, sur un INR LD, qui reste à valider au plan international. L'utilisation de l'INR dans le score MELD a également pour conséquence d'induire des injustices dans l'attribution des greffons, puisque l'INR, pour une même insuffisance hépatique, peut varier de façon majeure d'un centre de transplantation à l'autre.

Des données similaires ont été constatées (et publiées dans le même numéro d'*Hepatology*), par l'équipe de Milan (A. Tripodi et al). Les auteurs ont également constaté d'importantes variations des valeurs d'INR en utilisant 7 kits de dosage, et la correction apportée par un INR *liver*, dont le principe était similaire à celui utilisé par l'équipe de Saint-Antoine (*tableau II*).

Y. Calmus,  
Paris

- Bellest L, Eschwège V, Poupon R et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46:528-34.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR liver) normalizes prothrombin time results for End-Stage Liver Disease calculation. *Hepatology* 2007;46:520-7.