



**HAL**  
open science

# Accompagnement des patients sous anticoagulants oraux : place de l'automesure dans la stratégie thérapeutique

Nicolas Csopaki

► **To cite this version:**

Nicolas Csopaki. Accompagnement des patients sous anticoagulants oraux : place de l'automesure dans la stratégie thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00660370

**HAL Id: dumas-00660370**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00660370v1>**

Submitted on 16 Jan 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2011

N°

**ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS  
ANTICOAGULANTS ORAUX :  
PLACE DE L'AUTOMESURE DANS LA  
STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

**THESE**

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**CSOPAKI NICOLAS**

Né le 15 Mars 1982 à Echirolles (38)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le : **8 Novembre 2011**

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

Président du jury de thèse :

**Dr. B. ALLENET**

Directeur de thèse :

**Dr. A. LEHMANN**

Membres du jury :

**Dr. J. YVER**

**Dr. E. BORREL**

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : M. Christophe RIBUOT  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2010-2011

### PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1<sup>er</sup> mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1<sup>er</sup> mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Scolarité Pharmacie

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



### ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Rogot  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Sclolarité Pharmacie

Doyen de la Faculté : M. Christophe RIBUOT  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2010-2011

### MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

## REMERCIEMENTS

***A Monsieur le Docteur Benoit ALLENET***

*Pour avoir accepté de présider le jury*

*Pour l'enseignement et la vision de la pharmacie clinique que vous nous avez fait partager au cours de nos études*

*Pour la pertinence et l'humour de vos commentaires durant nos rendez-vous consacrés à la thèse*

*Veillez recevoir ici toute ma reconnaissance*

***A Madame la Docteur Audrey LEHMANN***

*Pour avoir accepté de me guider, conseiller, écouter, remonter, tout au long de ces mois.*

*Pour l'investissement dont tu as fait preuve à chaque instant, au moindre coup de fil... suivant le planning de la rétrocession !*

*C'est un réel honneur de t'avoir pour directrice de thèse et d'avoir réalisé cela en ta compagnie*

*On va enfin pouvoir se voir sans parler d'anticoagulants !*

***A Madame le Docteur Jacqueline YVER***

*Pour avoir accepté de juger ce travail*

*Pour m'avoir fait partager votre vision de l'éducation thérapeutique et l'implication très humaine auprès des patients*

*C'est un vrai plaisir de discuter avec vous et un apprentissage à chaque fois*

*Veillez recevoir le témoignage de mon profond respect*

***A Madame le Docteur Elisabeth BORREL***

*Pour avoir accepté de juger ce travail aussi rapidement*

*Veillez recevoir mes plus sincères remerciements*

**A Béné**

*Pour ton soutien, tes encouragements, ta patience et ton amour depuis toutes ces années*

*Malgré mon inertie, tu as toujours été là et tu me donnes envie d'avancer dans la vie*

*Le meilleur est à venir pour tous les deux*

*Je t'embrasse*

**A mes parents**

*Pour leur patience, leur amour, leur abnégation durant toutes ces années*

*Ca n'a pas été toujours facile mais j'ai toujours pu compter sur vous*

*Merci pour tout, je vous embrasse fort*

*Itw*

**A ma louloute et son Oliv**

*Pour avoir joué le rôle d'agenda pendant tant d'années et m'avoir souvent impressionné et inspiré par ta force*

*Merci*

*Je vous souhaite tout le bonheur possible*

**A Mique**

*Pour avoir toujours été présente depuis tout petit*

*Pour m'avoir permis d'évoluer et réfléchir sur des tonnes de choses*

*Je t'embrasse fort*

**A Ramon, Marie, Pèpe, Solé**

*Pour tout l'amour dont vous avez fait preuve*

*Merci*

**A Claudine**

*Pour la longue relecture*

*Merci encore*

**A toute ma famille**

*Merci pour tout ce que vous m'avez apporté*

***A Dam', MattMatt***

*Que je considère comme mes frangins*

*Pour toutes ces années, aventures, journées, soirées, discussions, rigolades, jeux de mots foireux, épreuves vécues ensemble et pour celles à venir*

*Je vous embrasse fort*

***A mon p'tit Pierrot***

*Qui a toujours été là, quelques soient les évènements, quelque soit l'endroit ou tu es venu me chercher*

*Pour ces cafés, ces soirées, ces années*

*Merci l'affreux*

***A Ben***

*Merci pour ces moments passés ensemble et pour emmener Béné en rando !*

*Ach ! Tu vas me manquer à l'autre bout du monde*

***A tous les loustics pour ce qu'on a pu partager***

*Séraphin, Pascalou, Tounette, Yayou, Loozeuse et Nico la citrouille, Véro et Cédricou, Magali, Alexis et Eloïse, Flavie ma pote de galère, Anne-Claire, Victor et Mimi, Mirz (ou Philippe ?), Jojo, Marlène, Mick, Laet et Julien, Dame Ginette et Fred, Perrin, Carin, Célin, Nadège, Maud Fog' et Maud Rav', Flo, L'Rouveure sa Marjo et sa p'tite Rose, Bobo, Zub et Eugénie, Deprat' et Jeanjean, Françoise pour les cafés et Josette pour les sourires, Momo et Luis pour leur Appariteurisme... et ceux que je n'aurais pas cité !*

***A Fabienne, Christelle et Nicole***

*Pour tout ce que vous m'avez apporté et le plaisir d'apprendre mon métier parmi vous*

*Merci pour cette année fabuleuse*

***A monsieur Frédéric Eberlé***

*Merci d'avoir pris le temps de m'informer avec passion sur l'automesure mais aussi sur l'importance de la prise en charge des patients*



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>1. AVK ET IATROGENIE.....</b>	<b>15</b>
1.1 L'IATROGENIE .....	15
1.2 L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE.....	15
1.2.1 EFFET INDESIRABLE .....	16
1.2.1.1 Effet indésirable grave.....	16
1.2.1.2 Effet indésirable inattendu .....	16
1.2.2 L'ERREUR MEDICAMENTEUSE.....	17
1.3 L'IATROGENIE LIE AUX AVK.....	17
1.3.1 LES AVK .....	17
1.3.1.1 La coagulation.....	17
1.3.1.2 Pharmacocinétique des AVK8 .....	20
1.3.1.3 Indications .....	22
1.3.2 L'IATROGENIE DES AVK .....	25
1.3.2.1 Accidents hémorragiques .....	25
1.3.2.2 Accidents thrombo-emboliques <sup>16</sup> .....	27
1.4 IMPACT DE L'IATROGENIE .....	28
1.4.1 IATROGENIE ET HOSPITALISATION.....	28
1.4.2 IATROGENIE ET AVK .....	29
1.4.3 INCIDENCE ECONOMIQUE .....	30
1.5 LE MODELE EXPLICATIF DE L'IATROGENIE DES AVK.....	30
1.5.1 MECANISME DE L'IATROGENIE DES AVK .....	30
1.5.1.1 Effets indésirables .....	30
1.5.1.2 Interaction médicamenteuse .....	31
1.5.1.3 Interactions avec les aliments et les médecines complémentaires et alternatives.....	31
1.5.2 COMPORTEMENT DU PATIENT ENVERS SON TRAITEMENT.....	33
1.5.2.1 Le concept d'observance thérapeutique.....	34
1.5.2.2 Les facteurs influençant l'adhésion <sup>42</sup> .....	35
1.5.2.2.1 Facteurs objectifs liés à la maladie .....	35
1.5.2.2.2 Facteurs liés au traitement médicamenteux .....	36
1.5.2.2.3 Facteurs démographiques et socio-économiques .....	37
1.5.2.2.4 Facteurs liés au patient et/ou à son entourage .....	38
1.5.2.2.5 Facteurs liés au système de soins.....	40
1.5.3 EVENEMENTS IATROGENES LIES A UX PRATIQUES DES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	40
1.6 MOYENS MIS EN PLACE POUR LIMITER L'IATROGENIE .....	42
1.6.1 LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE .....	42
1.6.2 LES CLINIQUES DES ANTICOAGULANTS (CAC) .....	42
1.6.3 EDUCATION THERAPEUTIQUE ET EDUC' AVK, L'EXEMPLE GRENOBLOIS .....	43
1.6.4 PILLBOX .....	47
1.6.5 LOGICIEL D'AJUSTEMENT DES POSOLOGIES .....	49
1.7 APPAREIL D'AUTO-MESURE DE L'INR.....	50

1.7.1	DEFINITION .....	50
1.7.2	FONCTIONNEMENT, L'EXEMPLE DU COAGUCHEK XS® .....	51
1.7.3	LE REMBOURSEMENT .....	53
1.7.4	A L'ETRANGER .....	54
<b>2.</b>	<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>56</b>
2.1	RECHERCHE DOCUMENTAIRE EFFECTUEE .....	56
2.1.1	SOURCE D'INFORMATIONS UTILISEES .....	56
2.1.2	STRATEGIE DE RECHERCHE .....	56
2.2	CRITERES DE SELECTION DES ETUDES .....	58
2.3	PRESENTATION DES RESULTATS .....	59
<b>3.</b>	<b>RESULTAT .....</b>	<b>60</b>
3.1	META-ANALYSES ET REVUES .....	60
3.2	ETUDES RANDOMISEES .....	63
3.3	ETUDES DE COHORTES ET GUIDELINES .....	68
<b>4.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>69</b>
4.1	IMPACT SUR L'IATROGENIE .....	70
4.1.1	TEMPS PASSE DANS L'INR CIBLE .....	70
4.1.2	LES EFFETS INDESIRABLES .....	75
4.1.2.1	Hémorragies majeures .....	75
4.1.2.2	Hémorragies mineures .....	77
4.1.2.3	Evènements thromboemboliques .....	78
4.1.2.4	La mortalité .....	80
4.2	L'ADHESION .....	81
4.3	VECU ET QUALITE DE VIE DU PATIENT .....	84
4.4	COUT .....	87
4.5	BIAIS OBSERVES .....	91
4.5.1	CRITERES D'EXCLUSIONS .....	91
4.5.2	LE SUIVI DES PATIENTS LORS DES ETUDES .....	92
4.5.3	L'IMPACT DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE .....	92
4.5.4	LA PRISE EN CHARGE CLASSIQUE .....	93
4.6	SYNTHESE DES RESULTATS .....	93
4.7	QUELLES UTILISATIONS POUR L'AUTOMESURE .....	96
4.8	PERSPECTIVES .....	100
4.8.1	LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS .....	100
4.8.1.1	Pharmacologie .....	100
4.8.1.2	Effets indésirables, interactions médicamenteuses et précautions d'emploi .....	101
4.8.1.3	Leur place dans la stratégie thérapeutique .....	102
4.8.1.4	Points négatifs .....	103
4.8.2	AMELIORATION DE LA GALENIQUE DES AVK : PROBLEME DE LA SECABILITE .....	104
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>107</b>
	<b>ANNEXE .....</b>	<b>109</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>115</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 - L'Hémostase <sup>6</sup> .....	18
Figure 2 - La coagulation <sup>6</sup> .....	19
Figure 3 - indications et durées de traitement recommandées par l'AFSSAPS mise au point d'avril 2009 <sup>7,8</sup> .....	22
Figure 4 - Arbre décisionnel de prescription des AVK - Source Vidal Reco 2010 .....	23
Figure 5 - Type de médecine alternative utilisée aux Etats-Unis <sup>29</sup> .....	32
Figure 6 - Nombre de visites annuelles chez les praticiens aux Etats-Unis <sup>29</sup> .....	32
Figure 7 - L'hebdomedic LC santé / H2AD .....	48
Figure 8 - Le Careousel, Pharmacell .....	49
Figure 9 - Coaguchek <sup>®</sup> XS de la société Roche Diagnostics .....	50
Figure 10 - INRatio <sup>®</sup> de la société Hemosense .....	50
Figure 11 - Coaguchek XS Connect.....	52
Figure 12 - Graphe de suivi avec le Coaguchek XS Connect .....	53
Figure 13 - INR du groupe A dans la zone thérapeutique (2 - 4.5) .....	71
Figure 14 - INR du groupe B dans la zone thérapeutique (2 – 4.5).....	71
Figure 15 - INR du groupe A dans la zone INR ciblée .....	71
Figure 16 - INR du groupe B dans la zone INR ciblée .....	72
Figure 17 - Temps passé dans l'INR cible - Khan & al. 2004 <sup>88</sup> .....	73
Figure 18 - Temps passé dans l'INR cible et fréquence de test - Ryan & al. 2010 <sup>82</sup> .....	74
Figure 19. Heneghan & al. 2006 - Automesure et hémorragies majeures .....	76
Figure 20 Heneghan & al. 2006 - Automesure et évènements thromboemboliques.....	79
Figure 21 - Heneghan & al. 2006 - Automesure et risque de mortalité .....	80
Figure 22 - Gialamas & al. 2009 - Adhésion et automesure, utilisation du MARS-5 .....	82
Figure 23 - Gadisseur & al. 2004 - Temps passé dans l'INR cible .....	85
Figure 24 - Gadisseur & al. 2004 - Impact de l'éducation thérapeutique sur la qualité de vie.....	85
Figure 25 - Gadisseur & al. 2004 - Impact de l'automesure sur la qualité de vie.....	85
Figure 26 - Gadisseur & al. 2004 - Impact de l'autocontrôle sur la qualité de vie .....	85
Figure 27 - Lafata & al. 2000 - Coût en fonction du type de prise en charge .....	88
Figure 28 - Lafata & al. 2000 - Coût en fonction des évènements iatrogène .....	88
Figure 29 - Place des nouveaux anticoagulants dans la chaine de la coagulation - Medscape <sup>109</sup> .....	100
Figure 30 - Propriété pharmacologique du Dabigatran, Apixaban et Rivaroxaban – Gross PL & al. 2009 <sup>110</sup> .....	101

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 - Demi-vie des facteurs vitamine K dépendant .....	20
Tableau 2 - Caractéristiques pharmacologiques des AVK utilisés en France .....	21
Tableau 3 - Protocole d'initiation d'un suivi par automesure .....	52
Tableau 4 - Stratégie de la recherche documentaire .....	57
Tableau 5 - taux de prescriptions des AVK en France entre 2000 et 2003 .....	105

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACCP:	American College of Clinical Pharmacy
ADE :	Adverse Drug Event
AFSSaPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS :	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AOMI :	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARS :	Agence Régionale de Santé
AVC :	Accident Vasculaire Cérébrale
AVK :	Antivitamine K
CAC :	Clinique des Anticoagulants
CAM :	Complementary and Alternative Medecine
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
EIG :	Effet Indésirable Grave
ENEIS :	Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux Soins
HAS :	Haute Autorité de Santé
HTA :	Hypertension Artérielle
INR :	International Normalized Ratio
INPES :	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
MTE :	Maladie Thromboembolique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PSM :	Patient Self-Management
PST :	Patient Self-Testing
SFBC :	Société Française de Biologie Clinique
TIR :	Time in Range
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde

## INTRODUCTION

En France la population traitée par antivitamine K (AVK) représente plus de 900 000 personnes soit plus de 1% de la population totale. Ils sont utilisés dans le traitement d'affections cardiaques telles que la fibrillation auriculaire ou la pose de prothèses valvulaires ainsi que dans la prévention des évènements thromboemboliques.

Les AVK sont responsables de nombreux effets iatrogènes. On estime à 13% les hospitalisations qui leurs sont imputables ce qui représente environ 17 000 patients par an. Ils sont également responsables d'environ 4000 décès par an.

Les études françaises auprès de patients traités par AVK ont montré un manque de connaissance concernant leur traitement et leur pathologie. 25% des patients ne réalisent pas leur test d'INR au moins une fois par mois, plus de 40% ne connaissent pas leur INR cible et au moins la moitié ne connaissent pas les signes de surdosage. Le pourcentage de temps passé dans l'INR cible est évalué en général à moins de 60%. La prise en charge des patients traités par AVK représente donc un enjeu de santé publique.

La mise en place d'éducatons thérapeutiques ciblées a permis une amélioration significative de l'accompagnement de ces patients tout en réduisant les risques de survenus d'évènements iatrogènes et les risques de mortalité.

Les problèmes rencontrés restent importants et la commercialisation récente d'appareil d'automesure de l'INR semble représenter une alternative de prise en charge.

Dans une première partie, nous replaceront les AVK dans leur contexte d'utilisation en France en présentant des données générales sur leur fonctionnement, l'impact de l'iatrogénie des AVK et les moyens d'accompagnement mis en place.

Dans une seconde partie, nous évaluerons l'intérêt que peut représenter l'automesure et l'autocontrôle dans l'accompagnement des patients traités par AVK par rapport aux moyens déjà mis à disposition.

# 1. AVK ET IATROGENIE

## 1.1 L'iatrogénie

Ce terme vient du grec *iatros* qui signifie médecin et *génos* qui signifie origine, cause. Au sens littéral, L'iatrogénie est donc ce qui est provoqué par le médecin.<sup>1</sup>

De manière plus complète, l'iatrogénie est l'ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé d'un individu ou d'un groupe d'individu de tout acte pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé qui vise au départ à préserver, améliorer ou rétablir la santé.<sup>2</sup>

Elle représente les évènements arrivés en ville (officines, cabinets médicaux) ainsi que ceux rencontrés en établissements de soins publics ou privés (affection dites nosocomiales).

L'iatrogénie prend donc en compte la réalisation d'un examen, la bonne lecture des résultats, un geste thérapeutique et la prise de médicaments y compris l'automédication.<sup>2</sup>

Cette conception ne préjuge en aucune façon d'une erreur, faute ou négligence<sup>2</sup>

## 1.2 L'iatrogénie médicamenteuse

L'iatrogénie médicamenteuse est représentée par tous les incidents imputés à une thérapeutique médicamenteuse ou par l'intervention d'un professionnel de santé dans le cadre de l'utilisation d'un médicament. Elle peut être liée à un problème de prescription, de dispensation, d'administration ou d'observance.

Les effets indésirables qui en découlent ne sont pas forcément dus à un mauvais usage des thérapeutiques, ils sont alors dus à un aléa non fautif.



L'événement iatrogénique médicamenteux peut donc provenir soit d'un effet indésirable, soit d'une erreur médicamenteuse.<sup>2</sup>

### ***1.2.1 Effet indésirable***

L'effet indésirable d'un médicament (en anglais ADE : adverse drug event) est défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et la Communauté Européenne comme « *toute réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit* ».

Cette définition englobe donc les effets indésirables survenus lors de l'utilisation du médicament conforme à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais aussi ceux survenus suite à un mésusage dans un cadre d'utilisation extérieur à celui prévu dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Deux paramètres s'articulent autour de la notion d'effets indésirables : La gravité et la prévisibilité.

#### **1.2.1.1 Effet indésirable grave**

C'est « *un effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou un malformation congénitale* ». <sup>3,4</sup>

#### **1.2.1.2 Effet indésirable inattendu**

C'est un effet indésirable « *dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit* ». <sup>3,4</sup>

Lorsqu'il est détecté, on doit en informer le Centre Régional de la Pharmacovigilance.<sup>5</sup>

### ***1.2.2 L'erreur médicamenteuse***

Elle se définit comme « *un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient* ». L'erreur médicamenteuse est donc évitable. Elle peut survenir dans une ou plusieurs étapes du circuit du médicament telles que la prescription, la dispensation, la délivrance ou le défaut d'observance du patient.<sup>4</sup>

## **1.3 L'iatrogénie liée aux AVK**

### ***1.3.1 Les AVK***

#### **1.3.1.1 La coagulation**

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes permettant l'interruption d'un saignement pour éviter une hémorragie. Elle est constituée de plusieurs mécanismes :

- La vasoconstriction, qui va permettre la diminution du diamètre du vaisseau endommagé.
- L'hémostase primaire, qui va permettre l'adhésion des plaquettes entre elles au niveau de la lésion et former le clou plaquettaire
- L'hémostase secondaire, qui correspond à la coagulation et qui va permettre la solidification du clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine à ce niveau
- La fibrinolyse, qui consiste en la dissolution du caillot de fibrine sous l'action de la plasmine. Ce mécanisme est donc anti-thrombotique et protège l'organisme contre les risques de thromboses pouvant être provoqués par la formation de caillot.<sup>6</sup>

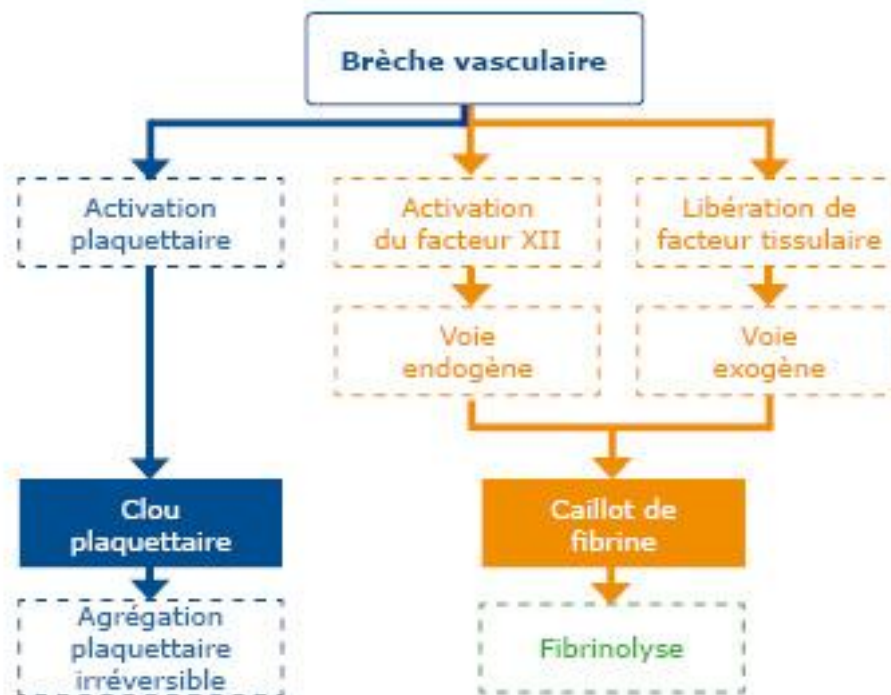


Figure 1 - L'Hémostase<sup>6</sup>

Les AVK sont des anticoagulants. Ils vont agir au niveau de l'hépatocyte sur le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide g-carboxyglutamique. Ces résidus g-carboxyglutamiques sont présents sur certains facteurs de la cascade de la coagulation et sont nécessaires à leur fixation sur une surface phospholipidique afin qu'ils catalysent leurs interactions.<sup>7</sup>

Les facteurs concernés sont :

- Le facteur II (prothrombine)
- Le facteur IX (facteur anti-hémophilique B)
- Le facteur X (facteur de Stuart)
- Le facteur VII (Proconvertine)

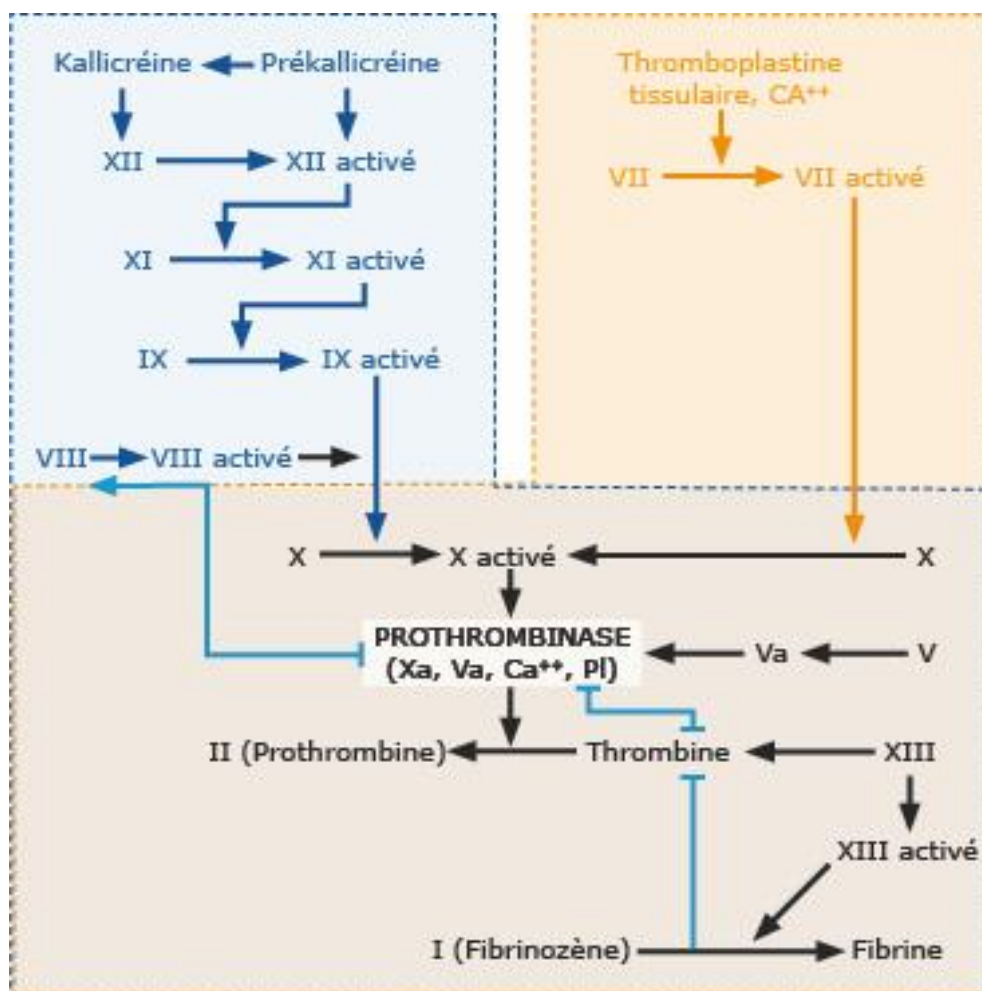


Figure 2 - La coagulation<sup>6</sup>

Sont également inhibées les protéines anticoagulantes C et S. La protéine C est un inhibiteur de la coagulation. Il agit en inactivant le facteur Va et le facteur VIIIa. Il est activé par la thrombine et a pour cofacteur la protéine S. L'inhibition de ces deux facteurs peut donc conduire à une augmentation de la coagulation. Leur activité est quantitativement plus faible que les facteurs procoagulants II, VII, IX, X donc l'effet global sera anticoagulant.

La rapidité de la diminution des ces facteurs dépend du degré d'inhibition de leur synthèse mais aussi de leur demi-vie :

**Tableau 1 - Demi-vie des facteurs vitamine K dépendant**

		½ vie
Facteurs procoagulants	II Prothrombine	60 heures
	X Stuart	40 heures
	IX Antihémophilique B	24 heures
	VII Proconvertine	6 heures
Facteurs anticoagulants	Protéine C	6 heures
	Protéine S	60 heures

### **1.3.1.2 Pharmacocinétique des AVK8**

Les AVK sont absorbés par voie intestinale, métabolisés par voie hépatique et éliminés par voie urinaire. Leur fixation aux protéines plasmatiques est très élevée (97% sur l'albumine) et seule leur fraction libre est active et métabolisée. Ils interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K.

Ci-dessous, la dénomination commerciale et la demi-vie des AVK actuellement commercialisés en France :

**Tableau 2 - Caractéristiques pharmacologiques des AVK utilisés en France**

<b>Famille pharmacologique</b>	<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>½ vie</b>	<b>Durée d'action</b>	<b>Délai d'action</b>
Coumarinique	Acénocoumarol	SINTROM 4 mg	8 h	2 à 4 jours	24 à 48 h
		MINISINTROM 1 mg			
	Warfarine	COUMADINE 2 mg	35 à 45 h	4 jours	36 à 72 h
		COUMADINE 5 mg			
Indanedione	Fluindione	PREVISCAN 20 mg	31 h	3 à 4 jours	36 à 72 h

L'observation de la ½ vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant allant donc de 6 h à 60 h permet d'expliquer pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK met plusieurs jours pour s'équilibrer.

A l'arrêt d'un traitement par AVK pour retrouver une coagulation normal, il faut prendre en compte la ½ vie de l'AVK mais aussi le temps mis par l'organisme pour reconstituer un stock de facteurs vitamine K dépendant.

### 1.3.1.3 Indications

INDICATIONS	Recommandations INR - durée de traitement
<p><b>Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes</b></p> <p><u>Fibrillations auriculaires (FA)</u> selon les conditions suivantes :</p> <p><u>Age</u>            &lt; 65 ans avec facteurs de risque *            65 à 75 ans            &gt; 75 ans **</p> <p>* <i>antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral. En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i></p> <p>** <i>après évaluation soigneuse du rapport bénéfique /risque</i></p> <p><b>valvulopathies mitrales</b>            (particulièrement le rétrécissement mitral ) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> <p><b>prothèses valvulaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u></li> <li>* prothèses mécaniques en position <u>aortique</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1ère génération</li> <li>- sans autre facteur de risque ou de 2ème génération</li> </ul> </li> <li>* prothèses mécaniques en position <u>tricuspidale</u></li> <li>* prothèses <u>biologiques</u></li> </ul>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie            cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie            cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois</p>
<p><b>Infarctus du myocarde :</b>            Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...            Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p><b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine.</b></p> <p>* <i>Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*</p>
<p><b>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.</b></p>	<p>cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thrombo-embolique</p>
<p><b>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).</b></p>	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p>

Figure 3 - indications et durées de traitement recommandées par l'AFSSAPS mise au point d'avril 2009<sup>7,8</sup>

Aux Etats-unis, la 8<sup>ème</sup> édition du guideline Chest conclue en 2008<sup>9</sup> :

- INR cible entre 2.0 et 3.0 pour la majorité des indications.
- INR cible entre 1.5 et 2.0 pour la prévention de l'infarctus du myocarde chez les patients à hauts risques semblerait préférable.
- INR cible entre 1.5 et 2.0 efficace pour la prévention de la thrombose veineuse chez les patients ayant déjà été traités pendant 6 mois par AVK dans la fourchette d'INR 2.0 - 3.0. Cette fourchette reste tout de même moins efficace que la fourchette 2.0 - 3.0 mais peut être intéressante pour les patients à hauts risques hémorragiques.
- Pour les patients porteurs de valve cardiaque rien n'est certain. Il semblerait que certains patient ne nécessiteraient pas une fourchette d'INR cible aussi élevée.

Si le patient a une pathologie qui entre dans le cadre des recommandations, plusieurs facteurs comme les contre-indications ou encore le rapport bénéfices/risques sont à prendre en compte.

On peut utiliser l'arbre décisionnel qui suit : Vidal reco 2010 consultation le 19/10/2011<sup>10</sup>

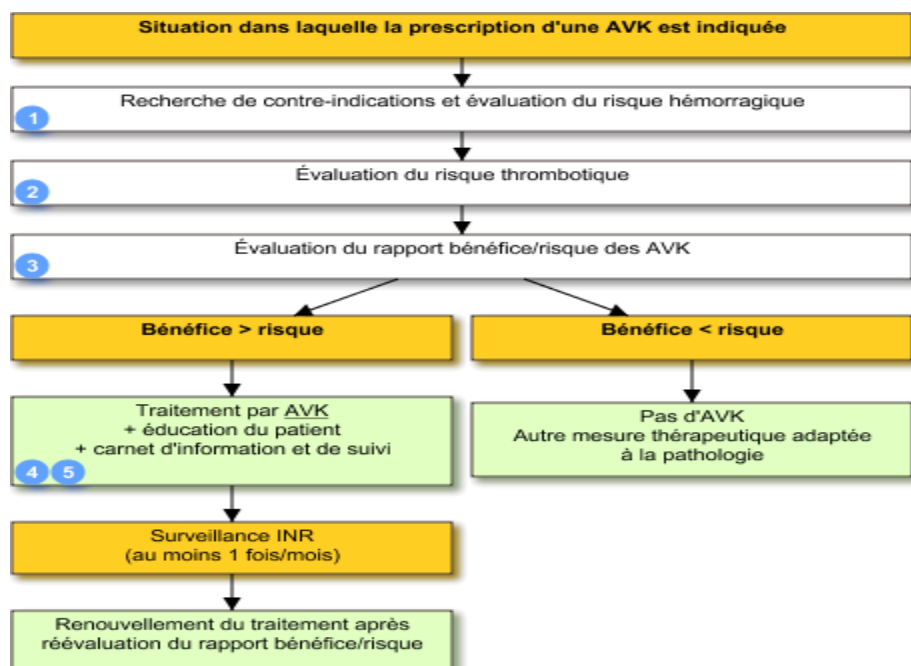


Figure 4 - Arbre décisionnel de prescription des AVK - Source Vidal Reco 2010



## 1 Contre-indications

Situations à risque hémorragique, HTA maligne (diastolique > 120 mm Hg), AVC récent, insuffisance rénale sévère, grossesse (particulièrement le 1er trimestre et les 15 derniers jours), altération des fonctions supérieures, prise d'acide acétylsalicylique à faible dose par voie générale, AINS par voie générale, 5-fluoro-uracile.

## 2 Évaluation du risque thrombotique

Il dépend du patient et de la pathologie en cause : cardiopathie emboligène, infarctus du myocarde, syndrome des anticorps antiphospholipides (en cas de thrombose), épisode thrombotique ou embolique évolutif.

## 3 Évaluation du rapport bénéfice/risque

La décision de prescrire ou de renouveler la prescription d'une AVK doit prendre en compte à la fois le risque thrombotique et le risque hémorragique. La prescription doit être réévaluée à chaque consultation.

## 4 Choix de l'AVK

Les AVK à demi-vie longue (fluidione, warfarine), qui permettent d'obtenir une anticoagulation plus stable, sont plus fréquemment prescrits que l'acénocoumarol, à demi-vie courte.

## 5 Initiation du traitement

- La posologie initiale est de 20 mg pour la fluidione (1 comprimé) et de 6 ou 7 mg pour la warfarine.
- Un 1er contrôle de l'INR dans les 48 heures (pour l'acénocoumarol) à 72 heures (pour les AVK à demi-vie longue, fluidione et warfarine) après la 1re prise permet de dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 fait craindre un surdosage à l'équilibre et incite à réduire la posologie.

- La posologie est adaptée par paliers de 5 mg pour la fluindione (¼ comprimé) et de 1 mg pour la warfarine (½ comprimé dosé à 2 mg).
- Un 2e contrôle est effectué, selon les cas, entre 3 et 6 jours après la 1re prise. Les contrôles ultérieurs sont pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis espacés progressivement jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

En général, les AVK prennent le relais de l'héparinothérapie entre la 24<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure en post-opératoire (recommandation de l'ACCP – Salem – Chest 2004).<sup>11</sup>

### ***1.3.2 L'iatrogénie des AVK***

En France presque 1 million de personnes prennent un traitement anticoagulant. Cela représente plus de 1% de la population française. Une étude menée par l'AFSSAPS en 2000 et 2003 auprès des laboratoires d'analyse a montré qu'il y avait environ 30% de patients pour lesquels leur INR est en dehors de toute zone thérapeutique et que moins de 50% des patients seulement avaient leur INR compris dans leur zone cible souhaité en fonction de leur pathologie.<sup>12,13</sup>

Les deux principaux risques auxquels est exposé un patient traité par AVK sont l'hémorragie dans un cas de surdosage et la thrombose dans un cas de sous-dosage.

#### **1.3.2.1 Accidents hémorragiques**

Ce sont les accidents les plus fréquents et les plus graves qui peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulants. L'hémorragie peut être spontanée ou traumatique et associée ou non à un surdosage. Elle peut être qualifiée de grave ou potentiellement grave en répondant à au moins l'un des critères suivant :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...);

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave <sup>7,14</sup>.

On peut reconnaître la survenue d'une hémorragie suite à la présence de différents symptômes. Les premiers sont souvent les hématomes, les saignements de nez, les saignements de gencives et les pétéchies.

Le patient peut présenter une hématurie, des crachats sanglants ou encore des vomissements sanglants. Ces symptômes nécessitent l'appel immédiat du médecin, voire du SAMU pour les vomissements sanglants.<sup>15</sup>

Les saignements d'origine génitale peuvent correspondre à des règles plus abondantes, à des saignements entre les règles ou encore des saignements chez la femme ménopausée. Là encore la consultation du médecin sera nécessaire.

Mais l'hémorragie n'a pas que des facteurs extériorisant. Des symptômes tels que de la fatigue, des maux de têtes qui ne passent pas sous paracétamol ou encore un essoufflement anormal peuvent être les signes d'une hémorragie.<sup>15</sup>

### 1.3.2.2 Accidents thrombo-emboliques<sup>16</sup>

Ils sont causés principalement par un sous dosage en AVK et sont un risque inhérent à la pathologie pour laquelle la prise d'AVK a été prescrite.

Il peut en découler entre autre :

- Une embolie pulmonaire
- Une phlébite
- Un accident vasculaire cérébral de type thrombotique

Les symptômes découlant d'un accident thrombotique dépendront de l'endroit où est situé le thrombus. Dans le cas d'une phlébite, on peut observer une douleur localisée avec une rougeur le long de la veine concernée et une induration pour la thrombose veineuse superficielle et une douleur diffuse avec une jambe gonflée, enflammée et bleuâtre au-dessous de la zone du thrombus ainsi que des veines dilatées en surface de la peau pour la thrombose veineuse profonde.<sup>16</sup>

Les symptômes caractéristiques de la TVP sont les suivants<sup>16</sup> :

- Œdèmes du mollet ou de la partie inférieure de la jambe
- Douleur
- Coloration violacée de la peau
- Peau tendue (aspect luisant)
- Douleur à la palpation du mollet
- Douleur à la palpation de la plante des pieds

Les symptômes d'embolie pulmonaire sont<sup>16</sup> :

- Essoufflement
- Douleurs thoraciques liées à la respiration
- Crachats sanglants
- Perte de connaissance et collapsus

Les symptômes d'un AVC thrombotique sont<sup>17</sup> :

- Perte de force d'un bras, ou d'une jambe, ou de la moitié de la face, ou de la totalité d'un côté du corps
- Perturbation soudaine du langage avec phrase incompréhensibles ou mots totalement transformés
- Perte de la sensibilité d'un bras, ou d'une jambe, ou de la face, ou de tout un coté du corps
- Trouble soudain de l'équilibre ou de la marche qui peut conduire à la chute
- Perte soudaine de la vision d'un œil

## **1.4 Impact de l'iatrogénie**

### ***1.4.1 Iatrogénie et hospitalisation***

L'enquête ENEIS de 2009 portant sur les événements indésirables graves liés aux soins dans les établissements de santé a montré que 4.5% des motifs d'hospitalisation étaient dus à des effets indésirables graves (EIG) évitables ou non évitables. D'après l'étude, le nombre d'EIG survenus pendant une hospitalisation est compris entre 275 000 et 395 000 par an (6.2 EIG pour 1 000 jours d'hospitalisation), dont 95 000 à 180 000 EIG pouvant être considérés comme évitables.<sup>18</sup>

Parmi ces EIG, près de la moitié ayant motivé une hospitalisation sont associés à l'administration de produits de santé, en particulier les médicaments (1.3 %) et près de la moitié de ces évènements ont été jugés comme évitables.<sup>18</sup>

Les conséquences d'un EIG sont variées et peuvent aller de la prolongation du séjour, jusqu'au décès, en passant par des incapacités. Environ 40% des EIG n'ont entraîné qu'une prolongation d'hospitalisation. Dans environ 35% des cas, l'EIG a entraîné une menace pour

le pronostic vital et dans 8% des cas environ, l'EIG a été associé à la survenue d'un décès. Attention, cela ne signifie pas qu'il en soit directement la cause. Pendant les 7 jours que dura l'étude, aucun événement indésirable n'a été considéré comme directement responsable d'un décès.<sup>18,19</sup>

Diverses études réalisées à l'étranger dont les définitions, les questionnaires ou la méthodologie étaient très proches voire similaires à l'étude ENEIS ont montré des résultats semblables. L'étude espagnole ENEAS de 2008 montre 7.3 EIG pour 1 000 jours d'hospitalisation (6.2 pour ENEIS 2009). L'étude danoise de Schiøler *et al.* de 2001 ainsi que l'étude australienne de Wilson *et al.* de 1995 ont aussi des résultats comparables à l'étude ENEIS avec notamment un peu moins de la moitié des EIG qui sont évitables et entre 20 et 30% d'EIG liés aux médicaments.<sup>20-22</sup>

Une étude de 2007 menée par les centres régionaux de pharmacovigilance a montré que 3.6% (4.1% dans l'étude ENEIS 2009) des hospitalisations en Centre Hospitalier Universitaire et en Centre Hospitalier étaient dues à des effets indésirables de médicaments.<sup>23</sup>

#### ***1.4.2 Iatrogénie et AVK***

Une enquête menée par la pharmacovigilance a montré que 13% des hospitalisations pour effets iatrogéniques étaient consécutives à la prise d'anticoagulants et qu'environ 17 000 patients étaient hospitalisés en France pour un accident hémorragique aux AVK et environ 4000 décès leur étaient imputables.<sup>24</sup>

Une enquête de 2003 au CHU de Grenoble a montré que 8.4% des décès étaient d'origine médicamenteuse. Les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires représentaient 35.8% des décès causés par les médicaments.<sup>25</sup>

Les complications qu'elles soient majeures ou mineures ont une fréquence de 3 à 10 % environ par patient et par année et sont fatales chez environ 0.6 % patient par année. Leur fréquence d'apparition est environ 5 fois plus importante par rapport aux fréquences

observées chez un patient sans traitement anticoagulant. Les risques hémorragiques sont les plus élevés au départ du traitement. Dans le 1<sup>er</sup> mois ils sont 10 fois supérieurs aux risques de saignements relevés après une année de traitement. <sup>26</sup>

### ***1.4.3 Incidence économique***

Lors de l'étude ENEIS de 2009, il a été demandé aux médecins d'évaluer la durée supplémentaire d'hospitalisation engendrée par les EIG. Pour une durée moyenne d'hospitalisation de 16,8 jours, 8,7 jours étaient imputables aux EIG (la durée allant de 1 à 30 jours). La conséquence directe d'un EIG est le doublement de la durée du séjour.

Pour les EIG étant à l'origine de l'hospitalisation, la durée intégrale de cette hospitalisation leur a été attribuée. La durée moyenne est alors de 8.7 jours avec une durée allant de 1 à 42 jours suivant les patients. <sup>18</sup>

## **1.5 Le modèle explicatif de l'iatrogénie des AVK**

### ***1.5.1 Mécanisme de l'iatrogénie des AVK***

#### **1.5.1.1 Effets indésirables**

On peut retrouver comme effets indésirables :

Affections vasculaires : Les manifestations de type hémorragique représentent la complication la plus fréquente de ce type de traitement. Avec différents facteurs de gravité

Affections du système immunitaire : Ces réactions immuno-allergiques peuvent être liées à la prise de dérivés de l'indanedione ou des dérivés coumariniques. Les effets indésirables qui en découlent peuvent aller de l'œdème local, à la thrombopénie ou encore l'atteinte hépatique.

Atteintes gastro-intestinales : Ce sont surtout des diarrhées, accompagnées ou non de stéatorrhée

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgies

Affection de la peau et des tissus sous-cutanés : on note ici le risque d'alopecie ou encore de necrose cutanee, qui semblent elles en rapport avec un deficit congenital en proteine C ou S<sup>8</sup>

### **1.5.1.2 Interaction medicamenteuse**

Les medicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont tres nombreux. Il est necessaire d'effectuer un controle de l'INR 3 a 4 jours apres toute modification du traitement qu'il s'agisse d'un ajout, d'une suppression ou encore d'une modification de posologies d'un medicament.<sup>8</sup> L'interaction medicamenteuse peut :

- Augmenter le risque hemorragique en agressant la muqueuse gastroduodenale
- Augmenter le risque hemorragique en deplacant l'AVK des proteines plasmatiques.
- Augmenter le risque hemorragique par diminution du metabolisme hepatique des AVK.
- Augmenter le risque hemorragique par modification de la synthese hepatique des facteurs de la coagulation.
- Diminuer les concentrations plasmatiques en AVK par augmentation de son metabolisme.
- Diminuer l'absorption digestive de l'AVK

### **1.5.1.3 Interactions avec les aliments et les medecines complementaires et alternatives**

Les aliments qui interagissent avec les AVK ont tendance a diminuer l'effet anticoagulant. Cela peut venir d'un effet inducteur enzymatique provoque par le pamplemousse par exemple ou encore d'aliments riches en vitamine K.<sup>27</sup>

On conseille de ne pas les evincer totalement de l'alimentation mais de les consommer avec moderation et surtout d'avoir un regime alimentaire constant pour eviter des fluctuations trop



fréquentes de l'INR et ainsi pouvoir adapter la dose d'AVK au régime alimentaire habituel du patient. (Cf Annexe I, tableau des aliments riches en vit K)<sup>28</sup>

L'utilisation de médecines complémentaires et alternatives (Complementary and Alternative medicine = CAM) peut présenter de réels risques d'interactions avec les anticoagulants oraux. Les CAM incluent les plantes, les vitamines et les compléments alimentaires, mais aussi les massages, l'homéopathie, le Yoga ou encore certaines techniques de relaxation.<sup>29</sup>

C'est un marché en pleine expansion actuellement.

Aux États-Unis, l'utilisation des CAM entre 1997 et 2002 était répartie ainsi :

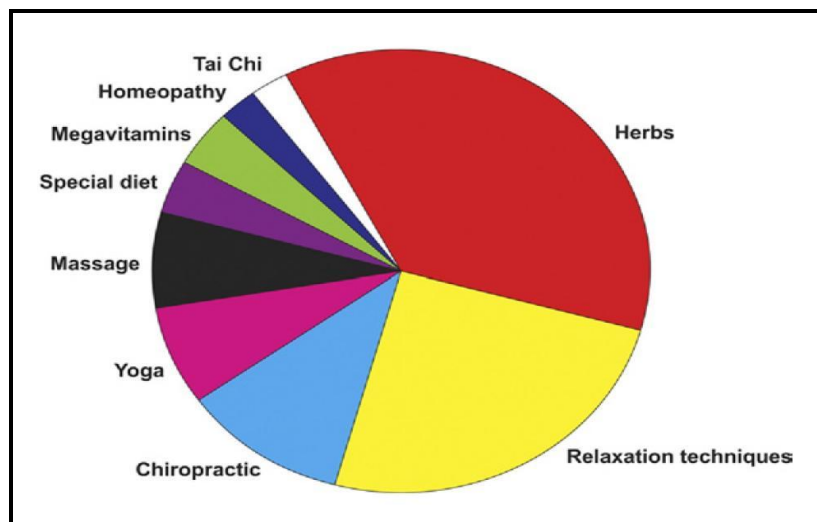


Figure 5 - Type de médecine alternative utilisée aux États-Unis<sup>29</sup>

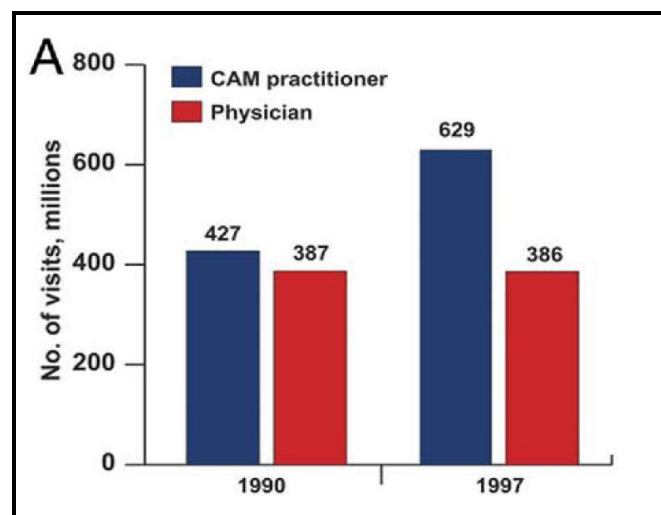


Figure 6 - Nombre de visites annuelles chez les praticiens aux États-Unis<sup>29</sup>

Des plantes comme l'ail, le millepertuis, le ginseng ou le Gingko modifient l'INR.<sup>29,30</sup> (Cf Annexe II, III, IV)

Les produits à base de soja présentent aussi une interaction avec les AVK. Il existe deux types de vitamine K : la vitamine K1 (phyloquinone) présente dans les légumes, les herbes aromatiques, les crucifères et les huiles végétales et la vitamine K2 (ménaquinone) présente dans la viande, le beurre, les œufs et les graines de soja fermenté. La concentration en vitamine K2 chez l'Homme semble surexprimée par rapport à la vitamine K1 c'est pourquoi la consommation des graines de soja fermentée auraient un tel impact sur l'INR. Les hypothèses actuelles sur les modifications d'absorption ou d'élimination de la warfarine induites par les dérivés du soja (lait de soja, phyto-soya® ou protéines de soja) reposeraient sur le fait que les isoflavones de soja altéreraient l'absorption, la métabolisation et l'excrétion en agissant sur les systèmes de transports tels que la glycoprotéine P ainsi que sur des isoenzymes du cytochrome P450.<sup>31</sup>

### ***1.5.2 Comportement du patient envers son traitement***

Le comportement du patient vis-à-vis de la stratégie thérapeutique peut engendrer l'iatrogénie médicamenteuse. On peut noter :

- Une erreur par automédication.
- Le non respect d'un plan de prise fixe.
- La surveillance biologique insuffisante.
- Une mauvaise observance.
- Le « patients handicaps » qui qualifie et regroupe entre autres, les patients analphabètes, ayant un problème de vue ou de déficience intellectuelle et non aidés par un tiers.<sup>32</sup>

### 1.5.2.1 Le concept d'observance thérapeutique

Selon la définition de Haynes en 1979, l'observance thérapeutique se définit comme « l'importance avec laquelle les comportements (en termes de prise de médicaments, de suivi du régime ou de changements de mode de vie) d'un individu coïncident avec les conseils médicaux ou de santé ». <sup>33</sup>

L'observance concerne tous les gestes relatifs au traitement, que ce soit venir aux consultations, prendre les médicaments tels qu'ils sont prescrits, faire une auto-mesure, modifier son style de vie, réaliser les examens complémentaires demandés.

Une autre définition de l'observance donnée par C. Tourgette-Turgis la qualifie comme « les capacités d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée. Ces capacités sont influencées positivement ou négativement par des cofacteurs cognitifs, émotionnels, sociaux et comportementaux qui interagissent entre eux ». <sup>34</sup>

Actuellement, le terme d'observance est controversé de part le fait qu'il suppose une certaine « obéissance » du patient vis-à-vis des conseils et des avis donnés par les soignants. La notion d'observance pourrait être définie par le rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le médecin dit », mais cela ne prend pas réellement en compte des réalités du patient qui font que la prise en charge optimale n'est pas forcément la plus adaptée possible. <sup>35</sup>

Par la suite est apparu le terme d'adhérence ou adhésion thérapeutique, qui reflète plus la motivation ou la ténacité du patient vis-à-vis de l'acceptation de sa thérapeutique et à son maintien au fil du temps. Ainsi l'observance apparaît d'une manière plus fluctuante et évolutive dans le temps en fonction du type de prise en charge, mais aussi de facteurs psychosociaux ou contextuels propres au patient. <sup>36,37</sup>

L'adhérence peut se résumer par le rapport entre « ce que le patient fait de manière acceptée » et « ce que le médecin dit en essayant de convaincre ».

La concordance ou alliance thérapeutique est apparue dans la volonté de faire apparaître un terme encore plus centré sur le patient. Elle se définit par l'établissement d'un accord entre le patient et le professionnel sur le choix de la stratégie thérapeutique et la façon de la mettre en place, dans le respect des croyances, des peurs, des contraintes et des souhaits du patient en l'impliquant activement dans les décisions. Cette relation thérapeutique a pour but d'intégrer la maladie et les traitements dans la vie du patient de la meilleure manière possible pour qu'il puisse s'adapter et vivre avec le mieux possible.<sup>38-41</sup>

### **1.5.2.2 Les facteurs influençant l'adhésion<sup>42</sup>**

Plus de 250 facteurs médicaux sociaux économiques et comportementaux ont été identifiés comme pouvant influencer l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux. Ces facteurs peuvent être cognitifs (savoir-faire, compétences), psychosociaux (croyances, vécus, ressentis), sanitaires (pronostics, état de santé), culturels (éducation familiale, culture, religion), sociaux (statut, revenus).<sup>43</sup>

Ces facteurs peuvent être structurés en 5 dimensions<sup>42,44</sup> :

- la maladie
- le traitement médicamenteux
- les facteurs démographiques et socio-économiques
- le patient et/ou son entourage
- le système de soins.

#### 1.5.2.2.1 Facteurs objectifs liés à la maladie

On peut identifier quatre facteurs<sup>42</sup> :

- **Présence de troubles cognitifs, visuels, de la personnalité** : des troubles comportementaux, cognitifs, visuels peuvent gêner la compréhension et l'apprentissage des objectifs thérapeutiques et du traitement médicamenteux.

- **Absence de symptômes** : prenons l'exemple de la prise d'un antiagrégant qui nécessite la prise quotidienne de médicament alors que le patient ne ressent aucun symptôme ni gêne. Son adhésion au traitement sera d'autant plus difficile que le traitement est donné à titre préventif pour éviter la survenue d'une éventuelle complication
- **Présence d'addiction** : des études ont montré que des patients consommateurs d'alcool, de drogues ou de tabac présentaient une diminution d'adhésion à leur traitement comparé à des patient non consommateurs « addictifs »
- **Présence d'un état dépressif** : La présence d'un syndrome dépressif a montré dans de nombreuses pathologies qu'il présentait un obstacle à l'adhésion du patient vis-à-vis de son traitement. Il est important de l'identifier rapidement et de le prendre en charge chez les patients atteints de maladie chronique.

#### 1.5.2.2.2 Facteurs liés au traitement médicamenteux

On peut identifier 4 facteurs<sup>42</sup> :

- **Complexité du plan de prise** : 3 facteurs sont à prendre en compte dans cette partie.
  - *Le nombre total de médicaments à prendre par jour.* Une simplification des traitements en diminuant le nombre de co-médication, en utilisant des formes à libération prolongée auraient un impact positif sur l'adhésion.<sup>45</sup> Paradoxalement, une étude de 2007 a montré que chez les patients insuffisants cardiaques, plus le nombre de médicaments est important et plus l'adhésion est importante. Il semblerait d'après les auteurs que l'importance d'attention demandée quotidiennement pour la prise de ces traitements avec plusieurs prises par jour est à l'origine d'une meilleure adhésion.<sup>46</sup>

- *La répartition (fréquence) des prises dans la journée.* La fréquence des prises a une plus grosse influence sur l'adhésion du patient à son traitement que le nombre de comprimés à prendre par jour ou par prise.<sup>47</sup>
  - *les contraintes associées à la prise des médicaments,* telles que l'association du traitement à une prise alimentaire ou à distance d'une prise alimentaire, la prise à un horaire très précis, la nécessité de stocker le médicament au réfrigérateur, ont montré une diminution de l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux.
- *Temps quotidien dédié au traitement.* Plus le temps nécessaire à la gestion du traitement sera important et plus celui-ci interférera et provoquera des contraintes sur les habitudes de vie du patient. Ce facteur impacte directement l'adhésion du patient si ses activités quotidiennes s'en trouvent trop modifiées.
  - *Modalités d'administration des médicaments.* La voie d'administration, la forme galénique et la nécessité d'adapter les doses ou de couper des comprimés ont un impact négatif sur l'adhésion du patient. La voie injectable de par la douleur ressentie au moment de l'injection ou la peur de l'aiguille explique ce manque d'adhésion<sup>45</sup>, tout comme l'utilisation d'un patch au lieu de comprimé dans le traitement contraceptif qui permet la diminution du nombre d'oublis ou d'erreurs de prises.<sup>48</sup>
  - *Durée de la thérapeutique médicamenteuse.* La nécessité de prise médicamenteuse de manière continue et sur une longue durée a un impact négatif direct sur l'adhésion.

#### 1.5.2.2.3 Facteurs démographiques et socio-économiques

Aucune généralité n'a pu être démontrée au niveau de l'adhésion en ce qui concerne l'âge ou le sexe du patient.

Par contre, les facteurs socio-économiques ont montré un impact beaucoup plus systématique. La stabilité familiale, le mariage, le soutien par les proches provoqueront un impact positif sur l'adhésion. A l'inverse, la précarité sociale, le statut d'immigré, ou la pauvreté montrent un impact négatif sur l'adhésion.

L'absence de couverture sociale et donc la diminution de l'accessibilité aux soins semble être le facteur ayant le plus d'influence sur l'adhésion du patient.

La culture du patient et son appartenance ethnique auront aussi un effet sur son adhésion.

#### 1.5.2.2.4 Facteurs liés au patient et/ou à son entourage

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte<sup>42</sup> :

- **Savoirs théoriques.** Ici entreront en compte le niveau d'alphabétisation médicale du patient ainsi que ses connaissances et sa compréhension de la maladie. De manière générale, plus le patient aura acquis de connaissances sur son traitement et sur l'importance qu'il représente vis-à-vis de sa maladie, et plus son adhésion sera importante.
- **Savoirs pratique, Savoir-faire, compétences d'auto-soin et méta-savoirs.** La capacité du patient à réaliser les gestes techniques en lien avec son traitement, que ce soit couper des comprimés, réaliser une injection ou une automesure de surveillance sont des facteurs importants pour une bonne adhésion
- **Expériences antérieures.** Un vécu d'effets indésirables aura un impact très négatif sur la prise de médicament du patient. En contrepartie, la sensation d'amélioration notable de son état de santé aura un impact positif sur son adhésion.
- **Représentations liées à la maladie et aux médicaments.** Ces représentations sont « façonnées par la maladie elle-même, par le parcours de vie du patient, l'histoire de son entourage familial, les expériences vécues en interface avec son environnement ».

La représentation de la « bonne santé » que se fait le patient aura une influence sur son adhésion. Ce phénomène peut être expliqué par son rapport affectif à la maladie, ses croyances relatives à la santé ou Health Belief model (HBM)<sup>49</sup>, la représentation qu'il se fait des médicaments qui représenterait 20% de la variabilité de l'adhésion,

- **Emotions.** Les sentiments de peur, d'anxiété, de craintes ou encore de honte ou culpabilité sont responsables d'une diminution de l'adhésion du patient. Dans une étude publiée en 2005 portant sur le refus d'injection d'insuline chez le patient diabétique de type 2, c'est le sentiment d'échec personnel qui est apparue en raison principale avec 55% des réponses, devant la douleur de l'injection 50.8% ou encore le caractère permanent du traitement 45%.<sup>50</sup>
- **Ressources du patient.** Les ressources externes et internes dont dispose le patient seront à l'origine d'une amélioration ou d'une dégradation de son adhésion vis-à-vis de son traitement. En ressources externes, le rôle de la famille, des professionnels de santé, de la société ou encore des médias présenteront un impact.

Les ressources internes ou compétences psychosociales qui joueront un rôle dans son adhésion seront « l'estime de soi », le sens qu'il donnera à sa maladie et son traitement médicamenteux, le locus de contrôle ou lieu de maîtrise de la santé qui représente la croyance que possède la personne sur un contrôle possible des événements (les événements sont-ils dépendant de la fatalité, du hasard ou au contraire a-t-on un contrôle sur les événements ?), le sentiment d'efficacité personnelle qui est souvent différent de son auto-efficacité réelle, la motivation et le stade de changement de comportement dans lequel se trouve le patient au moment de la prescription.



#### 1.5.2.2.5 Facteurs liés au système de soins

- **Qualité de la relation thérapeutique patient-soignant.** La qualité de l'alliance thérapeutique est primordiale pour l'adhésion du patient vis-à-vis de son traitement. La perception qu'a le patient de l'utilité de son traitement, son sentiment d'auto-efficacité sont très importants. Au contraire, une relation « pauvre » est un facteur de faible adhésion.<sup>51</sup>

Il est important que le patient accorde une grande confiance au soignant, qu'il y ait une bonne concordance entre le patient et le soignant en ce qui concerne les objectifs thérapeutiques, que le soignant développe une attitude empathique, ait des compétences en communication, développe des compétences multiculturelles et reste attentif à toute résistance du patient dans leur relation.<sup>42</sup>

- **Organisation des soins.** A ce niveau, la disponibilité des soignants à court et long termes influe sur l'adhésion du patient. La fréquence des rendez-vous, la difficulté d'en obtenir un, le temps de consultation impactent sur l'adhésion. En plus de cela, la cohérence et la cohésion entre les différents soignants favorisent l'adhésion et la confiance du patient envers son traitement. Au contraire, un patient qui entendra « différents sons de cloches » aura tendance à diminuer sa confiance.<sup>52</sup>

### **1.5.3 Événements iatrogènes liés aux pratiques des professionnels de santé**

Le rôle des professionnels de santé étant prédominant dans le traitement par anticoagulants, ils peuvent aussi de par leurs actes, être responsables d'événements iatrogènes. Une étude réalisée en 2009 au service des urgences du CHU de Grenoble a recherché les causes éventuelles de survenue d'événements iatrogènes hémorragiques attribués aux pratiques

professionnelles des médecins et pharmaciens et au comportement des patients. En ce qui concerne les professionnels de santé on peut citer par exemple<sup>32</sup> :

- Un problème dans la sécurisation et la dispensation :
  - Une prescription sans respect des antécédents du patient avec une contre-indication absolue ou relative.
  - Des interactions médicamenteuses dans l'ordonnance.
  - Des prescriptions incorrectes de la dose et/ou de la fréquence d'administration, avec par exemple la prescription de ¼ de comprimés de Coumadine qui n'est pas quadri sécable.
  - L'absence d'intervention du pharmacien lors de la dispensation malgré la présence d'erreurs telles qu'une contre indication, une interaction médicamenteuse ou encore une posologie non appropriée.
  
- Un problème dans le suivi thérapeutique du patient :
  - Un suivi insuffisant de la part du médecin.
  - Une modification permanente de la dose d'AVK.
  - Un schéma thérapeutique compliqué lorsque les doses d'AVK ne sont pas les mêmes tous les jours.
  - Plusieurs médecins prescripteurs.

On remarque donc que le problème posé par les AVK est complexe et nécessite une intervention attentive des professionnels de santé pour diminuer les risques iatrogéniques. Plusieurs moyens d'accompagnements existent et permettent de diminuer cette iatrogénie.

## 1.6 Moyens mis en place pour limiter l'iatrogénie

### 1.6.1 La surveillance biologique

Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite ce qui veut dire que l'intervalle entre la dose minimale efficace et la dose pouvant entraîner des effets indésirables est très proche. En plus de cela, il existe une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle dans les AVK.

Le test biologique utilisé pour le dosage des AVK mesure le temps de Quick et est exprimé en INR. Le temps de Quick explore les facteurs II, VII, X qui sont vitamine K dépendants. Le facteur IX est lui aussi vitamine K dépendant mais n'est pas exploré par le temps de Quick. En fonction de la sensibilité du réactif utilisé (thromboplastine) l'expression du temps de Quick varie entre les laboratoires. L'INR ou International Normalized Ratio permet d'exprimer le temps de Quick tout en prenant compte cette sensibilité.

$$\text{INR} = (\text{TQ patient} / \text{TQ témoin})^{\text{ISI}}$$

- TQ = temps de Quick
- ISI = index de sensibilité international de la thromboplastine utilisée.<sup>7</sup> L'ISI mesure la sensibilité du réactif qui est calculé par rapport à un étalon de référence de l'OMS.

A noter qu'il existe une grande variabilité de l'INR mesuré en fonction des laboratoires comme en témoigne l'étude menée par l'AFSSAPS en 2003, les écarts pouvant atteindre 10%.<sup>53</sup>

### 1.6.2 Les cliniques des anticoagulants (CAC)

Afin de réduire les complications liées aux AVK des structures ont été créées pour prendre en charge les patients sous anticoagulant. Ce sont les cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centre de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA). Elles existent depuis les années 50 aux Pays Bas et prennent en charge plus de 90% de patients sous anticoagulant. La

première en France a été créée en 1998 à Toulouse. Le but des CAC est à la fois de surveiller et adapter les posologies mais aussi réaliser une éducation thérapeutique intensive sur le patient. Différentes études menées en Hollande et au Texas ont montré que l'INR d'un patient pris en charge dans une CAC était environ 70% du temps dans la fourchette thérapeutique alors que dans un suivi classique, ce temps était seulement de 50 à 60%. Par ailleurs, le facteur de mortalité était diminué par 4. La réduction d'hospitalisation due à l'iatrogénie des AVK permettait d'effectuer une économie annuelle de 162 000 dollars pour 100 patients.<sup>54,55</sup>

### ***1.6.3 Education thérapeutique et Educ' AVK, l'exemple grenoblois***

L'éducation thérapeutique se définit comme l'aide apportée aux patients, à leurs familles et/ou leur entourage pour « comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge leur état de santé et conserver et/ou améliorer la qualité de vie ».<sup>56</sup>

L'éducation thérapeutique ne se restreint pas qu'à de l'information, de la transmission de savoir et de savoir-faire. Elle prend en compte les facteurs sociaux, environnementaux et personnels qui interagissent dans les problèmes de santé.

L'éducation thérapeutique consiste en une guidance individuelle au cours de laquelle le professionnel de santé va transférer les connaissances au patient et s'assurer en retour que les compétences ont été acquises. Une écoute active et empathique est nécessaire de la part du professionnel de santé durant cet échange afin de saisir les références internes et les composantes émotionnelles du patient et ainsi pouvoir obtenir la meilleure adhésion possible au traitement.<sup>56</sup>

En référence aux recommandations de l'AFSSAPS et au dossier de l'INPES sur l'éducation des personnes traitées par AVK, six objectifs d'éducation ont été définis.<sup>15,56</sup>

Le patient doit être capable de :

- Prendre régulièrement son traitement, conformément aux recommandations

- Prendre des décisions adaptées lors d'un oubli de prise
- Détecter un effet indésirable lié au traitement et prendre une décision pertinente
- Identifier un acte de soins à risque hémorragique et en informer le personnel soignant avant cet acte
- Interpréter un résultat biologique exprimé via l'INR et en informer rapidement le médecin
- Résoudre un problème complexe lié à la thérapeutique, comme pouvoir déterminer les facteurs potentiellement responsables d'un résultat d'INR non prévisible.

Sur la région grenobloise, le réseau GRANTED (Grenoble Angiological Network for ThromboEmbolic Disease) a été créé en 2004. C'est un réseau ville-hôpital qui regroupe des médecins généralistes, vasculaires, gériatres, des infirmières, des kinésithérapeutes et certains établissements de santé publics et privés de la région grenobloise. Ce réseau est agréé par l'agence régionale de santé (ARS) qui évalue, contrôle et donne l'autorisation à certains programmes de bénéficier des fonds publics du FIQCS (Fond d'Intervention pour la Qualité et la Coordination de Soins). L'Educ AVK et l'automesure font donc partie du programme « le traitement anticoagulant au quotidien » validé par l'ARS.

Les quatre principaux champs d'action du réseau GRANTED sont l'éducation thérapeutique dans le cadre d'un traitement anticoagulant par AVK, d'un lymphœdème, d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et d'un AVC.

En ce qui concerne les Educ' AVK, le réseau comprend trois infirmières réparties entre le CHU de Grenoble, le CH de Voiron, l'hôpital de la Mure, la clinique mutualiste ainsi que des visites à domicile, des prises de contact par téléphone ou des réunions directement dans les locaux du réseau. En relais, plusieurs infirmières libérales ont été formées par le réseau pour pouvoir effectuer aussi les éducations thérapeutiques chez les patients.

Le réseau a donc surtout une action auprès de patients hospitalisés. L'infirmière réalise une éducation thérapeutique chez les patients prenant pour la 1<sup>ère</sup> fois un traitement par AVK. La séance individuelle dure en moyenne entre 30 minutes et 1 heure au terme de laquelle l'infirmière s'assure que la personne a bien acquis les compétences essentielles pour la gestion de son traitement. Un suivi téléphonique aura lieu 1 à 2 semaines plus tard pour s'assurer que les points abordés lors de l'éducation thérapeutique ont été bien intégrés.

Seront abordés, les bénéfices et dangers de l'anticoagulation, la notion de marge thérapeutique étroite, la diététique, l'automédication, les attitudes à adopter en cas d'oubli ou de saignement, le suivi biologique de l'INR.

Des études de cas sont utilisées afin de représenter des mises en situations particulières adaptées au quotidien et au mode de vie du patient et permettre ainsi une démarche analytique de sa part.

Une évaluation est intégrée à la formation et permet d'évaluer continuellement le niveau de compréhension du patient et ainsi déterminer les facteurs qui permettraient d'améliorer encore sa progression.

Le formateur a à sa disposition des outils didactiques tel un support imagier ou un carnet d'information sur la MTE et le traitement par AVK qui seront remis au patient en fin de formation. Le carnet a une double fonction : il permet de garder une trace écrite des informations données oralement lors d'une séance et aide à l'implication du patient dans son suivi en lui permettant de noter ses valeurs d'INR dans un tableau et trouver des précisions sur la conduite à tenir en fonction des résultats.

Le réseau organise aussi tout les mois une séance collective soit au CHU de Grenoble, soit à la maison des réseaux. Les séances regroupent 6 à 10 personnes et sont animées par un médecin et une infirmière. On propose aux patients de poser toutes les questions qui leur

passent par la tête à ce sujet et on leur apporte des réponses tout en s'assurant d'avoir refait un point sur les éléments essentiels à l'éducation thérapeutique d'un patient sous AVK.

Par ailleurs, le réseau fait appel à un comité de concertation pour certains dossiers afin d'obtenir des décisions pluridisciplinaires.

Après une Educ' AVK, les infirmières du réseau envoient un compte rendu au médecin traitant ainsi qu'au médecin ayant fait la demande d'Educ AVK.

A la suite du suivi téléphonique, si l'infirmière estime que l'éducation fournie n'a pas été suffisante, elle en informe le médecin et met en place un passage à domicile d'une infirmière membre associée au réseau afin de continuer l'Educ' AVK et faire ensuite le lien avec le médecin. Ces infirmières bénéficient d'une rémunération par acte dérogatoire depuis le budget du réseau.

Depuis 2009, le réseau a mis en place une éducation à l'utilisation des appareils d'automesure pour les patients intéressés par l'utilisation d'un appareil d'automesure de l'INR. La démonstration sur les deux appareils disponibles, la manipulation, les explications et renseignements sont fournis aux patients afin de les éclairer dans leur choix éventuel d'investir dans un appareil d'automesure.

Au CHU de Grenoble pour les services dans lesquels il y a un interne ou un pharmacien senior, l'éducation AVK est réalisée par ces derniers. Elle consiste à la suite d'un bilan éducatif du patient en une séance individuelle de 30 minutes à 1 heure à la suite de laquelle il est proposé au patient d'adhérer au réseau GRANTED. Les patients qui le souhaitent seront recontactés par l'interne qui a réalisé l'entretien 10 à 15 jours après ce dernier pour refaire un point sur le traitement par AVK.

Régulièrement, il y a une mise à jour sur l'uniformisation des éducations proposées aux patients avec trois séances de formation des internes en pharmacie clinique par le réseau GRANTED pour que les Educ' AVK soient de qualité et non simplement de l'information.

Un carnet de suivi comprenant les informations nécessaires va être remis au patient afin qu'il puisse garder une trace des informations fournies par l'éducateur

Une étude de 2004 au CHU de Grenoble a montré qu'un patient qui n'avait pas suivi le programme d'éducation AVK avait un risque 4 fois supérieurs d'avoir un accident hémorragique et/ou thrombotique par rapport à un patient ayant suivi l'Educ' AVK.<sup>57</sup>

Conformément aux recommandations de l'HAS sur l'éducation thérapeutique, les compétences attendues chez les patients sont :

- Les compétences d'autosoins : soulager les symptômes, prendre en compte les résultats d'une automesure ou une autosurveillance, réaliser des gestes techniques et de soins, mettre en œuvre une modification du mode de vie, prévenir les complications évitables, impliquer son entourage dans la gestion du traitement et de la maladie
- Les compétences spécifiques
- Les compétences d'adaptations qui soutiennent les compétences d'autosoins : se connaître soi-même, développer un raisonnement créatif et critique, prendre des décisions et résoudre un problème, s'observer, s'évaluer, se renforcer.<sup>58</sup>

#### ***1.6.4 Pillbox***

Les piluliers ont le rôle de distribuer la bonne dose de médicament, le bon jour, à la bonne heure.

Plusieurs études ont montré une augmentation de l'adhésion pour les utilisateurs d'une pillbox, notamment une étude de 2007 réalisé sur des patients prenant une thérapie



antirétrovirale contre le HIV. L'utilisation d'une pillbox augmenterait l'adhésion d'environ 4.5%.<sup>59</sup>

L'étude américaine FAME de 2006 a montré qu'un programme de formation complet des patients et la distribution des médicaments avec des piluliers personnalisés permettaient un gain d'adhésion au traitement d'environ 25%.<sup>60</sup>

Un autre étude réalisée en 2006 chez des patients traités pour un diabète de type 2 a montré que l'utilisation d'un pilulier permettait de réduire le taux d'HbA1c en augmentant l'adhésion.<sup>61</sup>

En ce qui concerne les piluliers électroniques, il représente l'un des moyens utilisés dans les protocoles d'essais cliniques pour mesurer l'adhésion. On peut noter deux systèmes disponibles comme les MEMS et le eDEM monitor.<sup>62</sup> Ils sont constitués de bouchons électroniques qui affichent l'heure et la date de la dernière prise mais ils ne permettent pas de dire si la personne a réellement pris son traitement une fois sorti du pilulier. Certains piluliers électroniques contiennent une alarme qui émet un signal sonore pour prévenir le patient. Ce système permet une augmentation de l'adhésion de manière significative.<sup>63</sup>

Dans le commerce, on peut trouver différents modèles :



Figure 7 - L'hebdomedic LC santé / H2AD

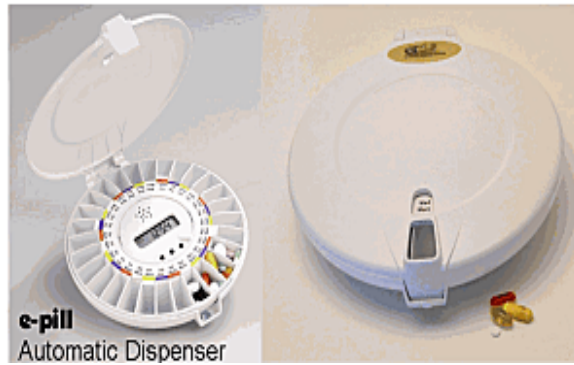


Figure 8 - Le Careousel, Pharmacell

### ***1.6.5 Logiciel d'ajustement des posologies***

Des logiciels d'aide à l'adaptation posologique sont disponibles et sont surtout utilisés dans les CAC. Ils représentent une aide aux praticiens afin de mieux équilibrer leurs patients. Ces logiciels via des algorithmes adaptent les posologies en fonction du dernier dosage de l'INR. Les deux logiciels les plus utilisés sont DAWN AC et PARMA-5. Différentes études ont essayé de démontrer l'avantage d'un logiciel d'adaptation posologique versus l'adaptation faite via l'expérience du praticien. Plusieurs paramètres ont été observés notamment le temps passé dans l'INR cible ou la survenue de complication tel des saignements ou des épisodes thrombotiques. Ces études ont montré que l'utilisation d'un logiciel ne diminuait pas à chaque fois significativement les événements iatrogènes tels que les saignements mais pour les risques de survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, la réduction était très significative et pouvait aller jusqu'à 24%. Par ailleurs, le temps passé dans la zone d'INR ciblée était amélioré allant de 53.2 % du temps pour une adaptation classique à 63,3 % pour une adaptation assistée par logiciel dans une étude de 1998 portant sur le logiciel DAWN AC. Une étude de 2008 utilisant les logiciels DANW AC et PARMA-5 réalisée sur 13219 patients avec environ 200 000 adaptations posologiques faites par logiciel et 200 000 faites classiquement a montré une diminution significative des événements iatrogènes et une

augmentation du temps passé dans la zone d'INR ciblée pour les patients dont les adaptations posologiques se faisaient par logiciel.<sup>64-67</sup>

## 1.7 Appareil d'auto-mesure de l'INR

### 1.7.1 Définition

Il s'agit de dispositifs portatifs de mesure de l'INR. Les appareils d'automesure de l'INR existent depuis 1986 et sont commercialisés dans de nombreux pays.

Actuellement en France, deux appareils sont disponibles depuis le 7 juillet 2008 :



Figure 9 - CoaguChek®XS de la société Roche Diagnostics



Figure 10 - INRatio® de la société Hemosense

Il y a deux façons d'utiliser l'auto-mesure :

- « automesure isolée » (self-monitoring) et l'adaptation du traitement est alors faite par le médecin traitant dans ce cas.
- « autocontrôle » (self-management) qui correspond à une automesure associée à une autogestion du traitement, ou le patient adapte lui-même les posologies en fonction de l'INR mesuré selon un algorithme préétabli.

### ***1.7.2 Fonctionnement, l'exemple du Coaguchek XS®***

Une goutte de sang doit être prélevée au bout du doigt ou à partir de sang veineux et être déposée sur la bandelette test. Une mesure électrochimique permet d'afficher la valeur de la coagulation exprimée en INR.<sup>68</sup> (Cf Annexe IV)

Trois points sont importants dans le mécanisme du dépôt de la goutte :

- La goutte doit avoir un volume d'au moins 8  $\mu$ L de sang
- Elle doit être déposée au centre de la zone de dépôt ou sur le côté
- Le meilleur moment du dépôt est 15 secondes après la piqûre

A noter que le recueil de la goutte est plus délicat que lors d'un prélèvement pour l'automesure de la glycémie :

- L'appareil doit être posé sur une surface plane : c'est le doigt qui va à l'appareil et non l'inverse.
- La mesure demande une plus grosse quantité de sang
- Le délai entre la piqûre et le dépôt est court
- Il ne faut pas appuyer sur le doigt pour faire venir la goutte d'où la nécessité d'avoir les mains chaudes et de les avoir massé au préalable
- Il ne faut pas écraser la goutte.

En ce qui concerne la fréquence des tests, un protocole d'initiation définit le rythme des contrôles<sup>69</sup> :

**Tableau 3 - Protocole d'initiation d'un suivi par automesure**

<b>Semaines</b>	<b>INR par automesure</b>	<b>INR en laboratoire</b>
1	1 tous les 2 jours	Avant le début du traitement par AVK. Si nécessaire en complément de l'automesure
2 à 12	1 par semaine puis 1 toutes les 2 semaines dès que la stabilité dans la zone thérapeutique est jugée suffisante	Si nécessaire en complément de l'automesure
A partir de 13	1 toutes les deux semaines	1 tout les 6 mois

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après tout évènement susceptible de modifier l'INR.

En ce qui concerne l'optimisation du suivi, un logiciel : le Coaguchek XS Connect permet de créer une interface avec l'ordinateur et de récolter les relevés d'INR de chaque patient. On peut ainsi suivre la fréquence d'automesure et obtenir le pourcentage de temps passé dans l'INR cible.



**Figure 11 - Coaguchek XS Connect**

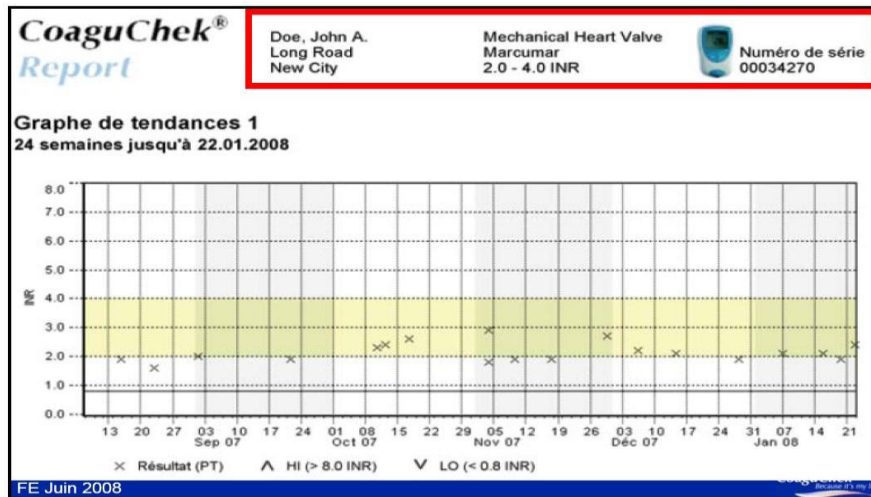


Figure 12 - Graphe de suivi avec le CoaguChek XS Connect

Les conclusions des études sur la précision et la concordance clinique de la majorité des appareils d'automesure ont indiqué qu'ils étaient satisfaisants bien que certains modèles présentent une surévaluation ou une sous-évaluation de l'INR mesuré par rapport aux mesures en laboratoire d'analyse lorsque l'INR était supérieur à 3.<sup>70,71</sup>

### 1.7.3 Le remboursement

Ces deux dispositifs d'automesure sont pris en charge par la sécurité sociale uniquement chez les patients de moins de 18 ans traités par AVK au long cours, les deux Arrêtés ayant été publiés au journal officiel N°0146 du 24 juin 2008 et renouvelés le 12 juillet 2011.<sup>69</sup>

Les indications sont<sup>69</sup> :

- Port de prothèses valvulaires mécaniques,
- Dérivations cavo-pulmonaires,
- Anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies
- Thromboses veineuses ou artérielles

La prescription de ces appareils ne pourra être faite que par les services de cardiologie ou de pédiatrie possédant une activité cardiopédiatrique congénitale et une formation à l'automesure de l'INR. Ces centres devront posséder une astreinte disponible 24h/24.

La formation initiale de l'enfant et/ou d'un membre de son entourage doit comprendre :

- Une formation théorique aux traitements par AVK et au remplissage du carnet de suivi
- Une formation pratique à l'autopiquête et à l'utilisation du dispositif d'automesure.<sup>72</sup>

A l'issue de cette formation, un contrôle des connaissances théoriques et pratiques doit être réalisé par le service référent avant la délivrance de l'appareil.<sup>69</sup>

Actuellement, 600 enfants sont traités par AVK et seraient susceptibles d'utiliser l'appareil d'automesure. 200 en ont déjà fait l'acquisition.<sup>69</sup>

Le coût actuel est de 1136 € pour le Coaguchek XS® et l'INRatio® et de 5 € pour la bandelette-test.

Pour l'instant, les appareils d'automesure ne sont pas remboursés chez l'adulte. Les conclusions du rapport HAS, au vu du contexte français, estiment que l'éducation thérapeutique reste la priorité, l'autosurveillance ne pouvant être efficace que chez les malades capables de l'effectuer mais aussi de prendre en charge de manière globale leur traitement.<sup>70</sup>

#### ***1.7.4 A l'étranger***

Certains pays comme l'Allemagne utilisent l'automesure depuis près de 25 ans. En 2010 160 000 patients utilisaient l'autocontrôle en Allemagne (20% des patients sous AVK) avec une fréquence de contrôle d'une fois par semaine.

En Europe chaque pays possède une politique de remboursement de l'automesure différente<sup>73</sup> :

Remboursement total :

- Autriche, Danemark, Allemagne, Pays-Bas, Luxembourg, Grèce

Remboursement partiel :

- France en pédiatrie

Remboursement bandelettes :

- Suède, Royaume Uni, République Tchèque, Espagne (certaines régions), Italie (certaines régions)

Pas de remboursement :

- Suisse, Belgique, Finlande, Norvège, Portugal

Malgré le suivi en laboratoire, l'éducation thérapeutique, l'utilisation de piluliers ou encore les cliniques des anticoagulants, la réduction des événements iatrogènes est encore insuffisante.

La commercialisation récente en France d'appareils d'automesure de l'INR permet une autonomisation du patient dans sa prise en charge.

L'objectif de ce travail est d'analyser l'intérêt de l'automesure et de l'autocontrôle dans l'accompagnement des patients traités par anticoagulant oraux par rapport aux méthodes existantes, en effectuant une revue de la littérature sur le sujet.



## 2. MATERIEL ET METHODE

### 2.1 Recherche documentaire effectuée

Une revue de la littérature ciblée sur les méta-analyses existantes a été effectuée, puis complétée par une recherche manuelle.

#### *2.1.1 Source d'informations utilisées*

Base de données bibliographiques consultées :

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)

Autres sources :

- Haute Autorité de santé
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- CISMeF
- Moteur de recherche internet : Google

#### *2.1.2 Stratégie de recherche*

La stratégie de recherche a été faite en utilisant des termes issus d'un thesaurus, des synonymes MeSH disponibles ou encore de mots libres. Ils ont été combinés entre eux à l'aide des termes « et » « ou », ainsi qu'aux termes décrivant le type d'étude analysée.

Tableau 4 - Stratégie de la recherche documentaire

Sujet, Type d'étude, termes utilisés	Période de recherche
<p><b>Dispositifs d'automesure de l'INR : Recommandations</b></p> <p>Etape 1 (Coaguchek [title/abstract] OR inratio [title/abstract] OR "point-of-care systems" [MeSH Terms] OR self-monitoring [Title/Abstract] OR self-testing [Title/Abstract] OR self-management [Title/Abstract] OR home monitoring [Title/Abstract] OR "patient education" [MeSH Terms])</p> <p>AND</p> <p>Etape 2 ("international normalized ratio" [MeSH Terms] OR "anticoagulants" [MeSH Terms])</p> <p>AND</p> <p>Etape 3 "guideline"[Publication Type] OR "guidelines"[MeSH Terms]</p>	01/2000 – 08/2011
<p><b>Dispositif d'automesure de l'INR : Revues et méta-analyses</b></p> <p>Etape 1 AND Etape 2 AND</p> <p>Etape 4 "Meta-analysis" [Publication Type] OR "meta-analysis" [MeSH Terms] OR "Review"[Publication Type]</p>	01/2000 – 08/2011
<p><b>Dispositif d'automesure de l'INR : Etudes randomisées</b></p> <p>Etape 1 AND Etape 2 AND</p> <p>Etape 5 "controlled clinical trial" [Publication Type] OR "controlled clinical trials" [MeSH Terms]</p>	01/2000 – 08/2011
<p><b>Dispositif d'automesure de l'INR : Autres études</b></p> <p>Etape 1 AND Etape 2 AND</p> <p>Etape 6 "cohort studies[MeSH Terms] OR "clinical trial[Publication Type] OR "clinical[MeSH Terms]</p>	01/2000 – 08/2011
<p><b>Dispositif d'automesure de l'INR : Etude de l'adhésion</b></p> <p>Etape 1 AND Etape 2 AND</p> <p>Etape 7 "patient compliance" [MeSH Terms] OR "compliance" [MeSH Terms] OR "medication adherence" [MeSH Terms] OR "adherence" [All Fields]</p>	01/2000 – 08/2011

Sujet, Type d'étude, termes utilisés	Période de recherche
<b>Dispositifs d'automesure de l'INR : Etude de la qualité de vie</b> Etape 1 AND Etape 2 AND Etape 8 "quality of life" [MeSH Terms]	01/2000 – 08/2011
<b>Dispositifs d'automesure de l'INR : Etude des coûts</b> Etape 1 AND Etape 2 AND Etape 9 "cost-benefit analysis" [MeSH Terms] OR "costs and cost analysis" [MeSH Terms] OR "cost effectiveness" [All Fields]	01/2000 – 08/2011

## 2.2 Critères de sélection des études

L'évaluation de la littérature a été faite selon l'analyse de l'intérêt de l'automesure et de l'autocontrôle vis-à-vis du suivi thérapeutique classique associé ou non à une éducation thérapeutique poussée.

- **Type d'étude** : recherche systématique des méta-analyses ainsi qu'une recherche ciblée de revues, guidelines, d'essais cliniques randomisées et d'études de cohortes.
- **Période de recherche** : 01/2000 à 08/2011
- **Langue** : Les études retenues étaient écrites en Anglais ou Français
- **Population étudiée** : adultes et enfants
- **Méthode de référence** : Suivi d'un patient avec détermination de l'INR en laboratoire d'analyses.
- **Nouvelle méthode étudiée** : Mesure de l'INR déterminée par un appareil d'automesure par prélèvement d'une goutte de sang au doigt. Le patient adapte lui-même son traitement après l'analyse de l'INR (autocontrôle ou self-management) ou le traitement est adapté par le médecin ou une autre personne (automesure ou self-testing/self-monitoring)

- **Paramètre variable étudié quelque soit la méthode** : Impact de l'éducation thérapeutique.
- **Paramètres d'intérêt** : Analyse de l'impact d'une éducation thérapeutique pour chaque méthode. Analyse du temps passé dans l'INR cible, des évènements iatrogènes hémorragique et thromboembolique, de la mortalité, de l'adhésion, de la qualité de vie perçue, du coût.

## 2.3 Présentation des résultats

Les études analysées ont été présentées sous forme de tableaux indiquant :

- L'auteur et la date
- Les objectifs
- La méthodologie utilisée
- Les forces
- Les faiblesses
- Commentaires

Les études retenues ont été réparties en trois catégories :

- Méta-analyses
- Etudes randomisées
- Etudes de cohortes et guidelines

## 3. RESULTAT

### 3.1 Méta-analyses et revues

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Bloomfield HE, Krause A, Greer N <sup>75</sup>  2011	Impact de l'automesure associée ou non à l'autocontrôle sur des patients traités par anticoagulants à long terme	Méta-analyse avec collecte d'étude Cochrane, MEDLINE en anglais de 1966 à octobre 2010	Très grand nombre d'études analysées  Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'automesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'automesure avec ou sans autocontrôle.
Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P <sup>74</sup>  2010	Evaluation de l'automesure et l'autocontrôle par rapport contrôle classique	Méta-analyse avec collecte d'étude, Cochrane  MEDLINE, EMBASE, CINAHL, contact fabricant	Ne prend pas en compte les analyses de faible qualité  Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'automesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'automesure avec ou sans autocontrôle.
		18 études randomisées 4723 patients			

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Ward AM, Heneghan C, Perera R <sup>76</sup>  2010	Analyse de publications concernant l'autocontrôle dans 4 pathologies ciblées : Hypertension, prise d'anticoagulants, diabète type 2, crise cardiaque	Revues de la littérature avec collecte d'études MEDLINE et Cochrane 52 études randomisées 10388 patients	Très grands nombre d'études analysées	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	Mise en évidence de 4 points important dans la gestion du risque chez un patient présentant un trouble cardiovasculaire et réalisant un auto contrôle : L'Education thérapeutique, la capacité d'automesure, la capacité d'ajustement et d'observance et le contact avec les professionnels de santé
M Connock, C Stevens, D Fitzmaurice <sup>71</sup>  2007	Analyse de l'efficacité et du coût de l'automesure et l'autocontrôle comparé au suivi classique	Méta-analyse avec collecte d'études MEDLINE EMBASE CINAHL Cochrane De 1966 à 2005	Grand nombre d'études analysées (78)	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'automesure avec ou sans autocontrôle.

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE <sup>78</sup>  2007	Evaluation de l'autocontrôle par rapport au suivi classique	Méta-analyse sur 10 études randomisées	Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'autom mesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible, le coût effectif	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	La comparaison est faite uniquement sur la différence entre la prise de mesure classique et l'autom mesure avec ou sans autocontrôle.
Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM <sup>77</sup>  2006	Evaluation de l'autom mesure et l'autocontrôle par rapport contrôle classique	Méta-analyse avec collecte d'études, Cochrane  MEDLINE, EMBASE, CINAHL, contact fabricant	Nombreux critères analysés : Evènements thromboemboliques Mortalité, hémorragies majeures et mineures, fréquences de test, faisabilité de l'autom mesure et autocontrôle, Temps passé dans l'INR cible	Pas de réel tri qualitatif parmi les études sélectionnées.  Pas de comparaison entre l'autocontrôle et l'autocontrôle	Méta-analyse réalisée par une partie de l'équipe qui a réalisé aussi celle de 2010, mais avec moins de critères sélectifs dans le choix des études et beaucoup moins d'études analysées
	14 études randomisées analysées				

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Matchar DB, Jacobson A, Dolor R <sup>80</sup>	Etude THINRS (the Home INR study)  Comparer l'utilisation d'un appareil d'automesure en autocontrôle après une formation poussée par rapport à un contrôle classique	Etude randomisée 2922 patients traités pour fibrillation auriculaire ou valve cardiaque  Suivi sur 2 à 5 ans	Grand nombre de patients suivis sur une longue période  Enormément de paramètres évalués avec entre autre la compliance, la survenue d'effets indésirables, la qualité de vie, le coût, déterminer pour quel type de patients l'autocontrôle serait indiquée	Pas d'analyse réelle de l'impact d'une éducation thérapeutique	Enormément d'informations récoltées et analysées sur plusieurs années  Analyse complète des divers paramètres :  Effets indésirables, observance, coût, qualité de vie, détermination du patient cible de ce type de prise en charge
2010					
Laurence CO, Moss JR, Briggs NE <sup>79</sup>	Evaluation du coût de l'utilisation de l'automesure dans différentes pathologies	Etude randomisée sur 18 mois  4968 patients avec une surveillance de l'INR, l'HbA1c, l'albumine urinaire ou encore le taux de lipide	Evaluation complète du coût :  Formation, consultation, coût du matériel d'automesure, coût des trajets, durées des trajets	Impact potentiel de l'éducation thérapeutique dans la diminution des coûts pour le groupe automesure mais pas de réelle analyse à ce niveau la	Pour les 4 pas de réelles différences significatives de coût entre l'automesure et le contrôle classique en laboratoire
2010					

### 3.2 Etudes randomisées



Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Ryan F, O'Shea S, Byrne S <sup>82</sup>  2010	Evaluation de l'impact d'une formation poussée et l'utilisation de l'autocontrôle chez des patients retournant au contrôle classique	Etude randomisée Les patients en autocontrôle pendant 6 mois retournent à un contrôle classique et on observe les différences avec le groupe témoin en mesurant le temps passé dans l'INR cible	Très bon angle de comparaison rarement étudié qui compare le comportement des gens retournant aux contrôles classiques après avoir été en autocontrôle	Niveau de compréhension et de connaissance requis pour être dans le groupe autocontrôle élevé Exclusion des patients ayant une faible observance Peu de patients dans l'étude (28)	Bonne vision de l'impact d'une éducation thérapeutique poussée en regardant notamment l'observance et pas uniquement le temps passé dans l'INR cible et cela pour une même population
Bauman ME, Black K, Bauman ML <sup>81</sup>  2010	Etude pilote comparative sur la prise en charge par autocontrôle ou automesure d'enfants traités par warfarine	Etude randomisée sur 1 an Tous les patients réalisaient une automesure pendant 3 mois et ensuite deux groupes ont été formés par randomisation, un en automesure l'autre en autocontrôle	Comparaison du temps passé dans l'INR cible, de la qualité de vie	Niveau de compréhension et de connaissance requis pour être dans le groupe autocontrôle élevé Exclusion des patients ayant une faible observance Peu de patients dans l'étude (28)	Exclusion des patients non observants Demande d'un patient de 16 ans de ne plus être en autocontrôle car cela lui provoquait du stress Automesure et encore plus l'autocontrôle restreinte à certains types de patients

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Dauphin C, Legault B, Jaffoux P <sup>84</sup>  2008	Etude de la stabilité de l'INR et l'apparition d'effets indésirables chez des patients possédant une prothèse valvulaire et utilisant l'appareil d'automesure	Etude randomisée sur 13 mois	<p>Peu de critères d'exclusion dans la population de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- contre indication aux anticoagulants oraux</li> <li>- grossesse en cours</li> <li>- incapacité à réaliser une automesure</li> </ul> <p>Education thérapeutique fournie dans les deux groupes</p>		Les deux groupes ont reçu une formation sur l'éducation thérapeutique concernant les AVK ce qui permet un point de comparaison supplémentaire
Perrod G, Labarère J, Yver J <sup>83</sup>  2008	Impact de l'éducation thérapeutique sur la survenue d'effets indésirables	Etude randomisée sur 1 an 302 patients	<p>Peu de critères d'exclusion :</p> <p>Patient contre-indiqué aux AVK</p> <p>Ne parlant pas français</p> <p>Problème psychologiques ne permettant pas une formation</p>		Impact très important d'une éducation thérapeutique poussée par rapport à une information classique donnée en début de traitement

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Lalonde L, Martineau J, Blais N <sup>86</sup>  2008	Evaluer si la prise en charge par un service spécialisé au long cours d'un patient traité par anticoagulant est efficace	Etude randomisée sur 9 mois Tous les patients étaient suivis pendant 3 mois dans le service spécialisé avant la randomisation  Analyse des INR, du coût, de la qualité de vie	Analyse de l'impact d'un suivi par un service spécialisé et de l'éducation thérapeutique fournie	Durée de l'étude courte	Il serait intéressant d'observer les différences entre les deux groupes sur une plus longue période.  On observe tout de même clairement l'impact des 3 mois de suivis en service spécialisé pour tous les patients
Gialamas A, Yelland LN, Ryan P <sup>85</sup>  2009	Evaluer l'impact de l'automesure sur l'observance de patients traités pour diabète de type 1 ou 2, hypertépidémie, prise d'anticoagulants	Etude randomisée sur 18 mois  4968 patients recrutés, 4381 dans l'analyse	Echantillon de patients important  Evaluation de l'automesure dans plusieurs pathologies	Surestimation fortement possible de l'observance car le rapport de l'observance est fait par les patients eux-mêmes	L'observance est aussi bonne voire plus dans le groupe utilisant l'automesure sans être énormément supérieure non plus (2.3%)
		Utilisation du MARS-5 pour évaluer l'adhérence	Evaluation dans la « vie de tous les jours »		

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Khan TI, Kamali F, Kesteven P <sup>88</sup>	Etudes sur l'impact de l'éducation thérapeutique et l'automesure sur les valeurs de l'INR dans une population âgée de 65 ans ou plus sous anticoagulants pour fibrillation auriculaire	Etude randomisée 12 mois 40 témoins 41 avec éducation thérapeutique 44 avec éducation thérapeutique + automesure	Population âgée qui représente la cible principale des traitements par anticoagulants	Beaucoup de critères d'exclusion que ce soit pour problème de vue, de compréhension, d'observance, prise de traitement pouvant provoquer une interaction médicamenteuse	Amélioration significative dans les deux groupes par rapport au groupe témoins mais pas entre eux  La mesure de la qualité de vie reste inchangée par contre
Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink Engbers WG <sup>87</sup>  2004	Comparaison sur la qualité de vie et les valeurs d'INR de l'automesure Vs l'autocontrôle Vs une éducation thérapeutique poussée	Etude randomisée de 26 semaines 118 patients 3 groupes : - Automesure - Autocontrôle Education thérapeutique poussée		Durée de l'étude courte	La comparaison entre ces 3 moyens de gestion du traitement et très intéressante  Analyser le côté valeurs biologiques et le côté ressenti / qualité de vie

### 3.3 Etudes de cohortes et Guidelines

Auteur / Date	Objectifs	Méthode	Force	Faiblesse	Commentaires
Gardiner C, Longair I, Pescott MA <sup>90</sup>	Evaluer si l'automesure hors essais clinique fonctionne réellement	Etude de cohorte	Données récoltées sur 20 mois	Nombreuses personnes exclues pour cette étude 318 patients éligibles au départ 119 exclus dès le départ pour diverses raisons telles que l'utilisation de drogues ou alcool, problèmes de langage, problème d'observance	Le nombre d'exclus pour cette étude montre bien deux problématiques : - Tous les profils de patients réellement traités ne sont pas toujours représentés dans les études
2009		Mesure du temps passé dans l'INR cible et comparaison entre les personnes suivant un contrôle classique et celles utilisant un appareil d'automesure		68 seulement à la fin dans le groupe automesure	L'utilisation d'un appareil d'automesure demande un certain niveau de compétence
Ansell J, Jacobson A, Levy J <sup>89</sup>	Guidelines pour la mise en place de l'automesure et l'autocontrôle chez un patient traité par anticoagulants	Méta-analyse importante avec comparaison du traitement habituel avec les patients sous automesure avec ou sans autocontrôle et les cliniques des anticoagulant	Comparaison très complète		Publication complète avec toutes les méthodes de prise en charge analysées ainsi que des facteurs peu souvent analysés comme le coût, la qualité de vie et l'éducation thérapeutique
2005			Prise en compte de la qualité de vie et du coût		

## 4. DISCUSSION

La revue bibliographique réalisée permet de comparer 3 approches différentes de gestion du traitement et du suivi d'un patient traité par anticoagulant :

- Un patient suivi de manière classique avec des contrôles d'INR en laboratoire d'analyse
- Un patient réalisant lui-même ses contrôles d'INR à l'aide d'un appareil d'automesure et faisant appel à son médecin pour ajuster les posologies (patient self-monitoring ou self-testing, PST)
- Un patient réalisant lui-même ses contrôles d'INR à l'aide d'un appareil d'automesure et ajustant lui-même les posologies à l'aide d'algorithmes (patient self-management, PSM)

Dans chacun de ces groupes on peut différencier ceux qui ont reçu une éducation thérapeutique poussée et ceux qui n'en ont pas eu et observer les répercussions de celle-ci sur la prise en charge.

Plusieurs paramètres comparatifs sont ressortis des différentes études réalisées. On peut ainsi observer l'impact des différentes approches sur :

- Le plan biologique et iatrogénique, en observant la survenue d'effets indésirables, la mortalité, le temps passé dans l'INR cible.
- L'adhésion du patient
- Le ressenti et la qualité de vie perçus par le patient
- Le coût de ces différentes prises en charge

En limite de notre travail on peut dire qu'il est axé sur la recherche systématique des méta-analyses comme base de référence, mais la recherche ciblée d'études randomisées, d'études de cohortes et de guidelines n'est pas exhaustive.

## 4.1 Impact sur l'iatrogénie

### 4.1.1 Temps passé dans l'INR cible

L'un des premiers moyens d'évaluer une prise en charge par AVK est d'observer le temps passé dans l'INR cible (Time in Range = TIR). En effet, on peut remarquer une forte relation entre le TIR et la survenue d'effets indésirables aussi bien hémorragiques que thromboemboliques.<sup>91,92</sup>

Que ce soit pour une prise en charge PSM ou PST, on observe dans bon nombre de publications une augmentation du temps passé dans l'INR cible.<sup>71,74,75,77,78,80,81,84,89,90</sup>

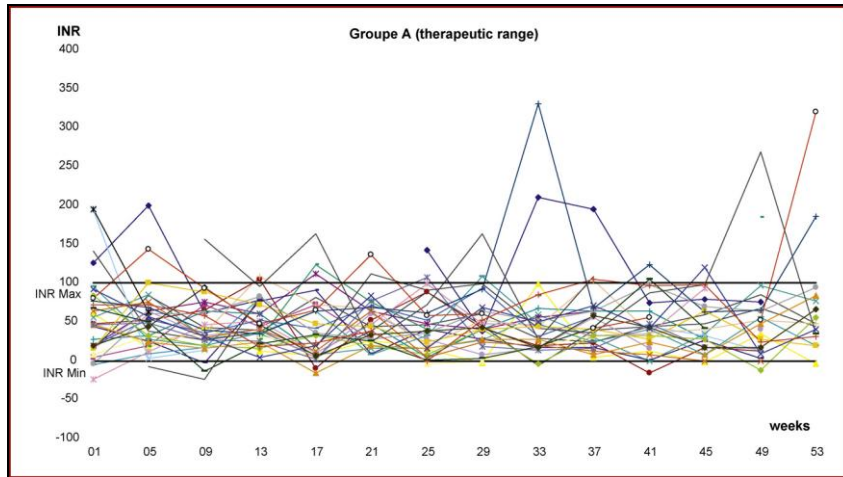
Dans la méta-analyse de Garcia & al. de 2010<sup>74</sup>, 13 études randomisées comparent le TIR. Pour les groupes témoins il varie entre 63% et 70% et dans les groupes PST et PSM entre 61 et 79%. Douze de ces études montrent un avantage en faveur de l'automesure et de l'autocontrôle par rapport au contrôle en laboratoire. Cette augmentation du TIR suivant les études varie de 3.0 à 20.9%.

L'étude randomisée THINRS<sup>80</sup> qui portait sur plus de 2900 patients sur une durée de 2 à 5 ans de suivi en comparant l'automesure au suivi classique montre une différence de 3.8% entre les deux groupes, avec le groupe contrôle à 62.4% et le groupe PST à 66.2%.

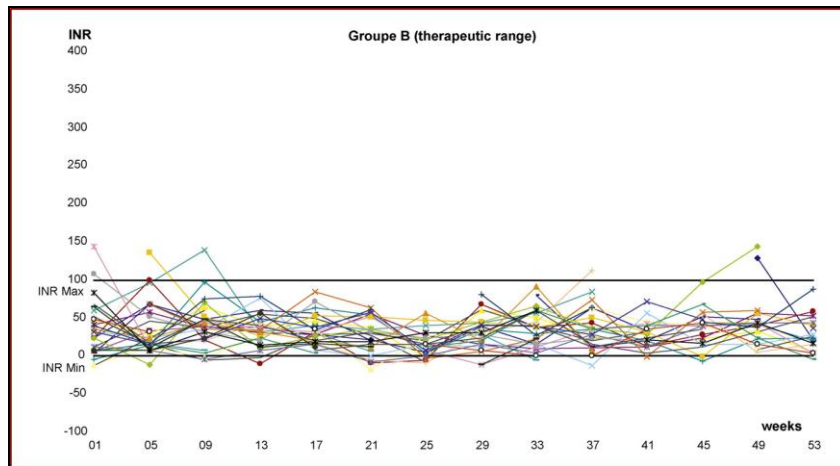
L'étude française de Dauphin & al. de 2008 comparant l'automesure au contrôle classique montre aussi une amélioration du TIR pour le groupe automesure sans être réellement significative par contre l'automesure semble permettre une meilleure stabilité de l'INR dans la fourchette cible.<sup>84</sup>

Le groupe A est le groupe de contrôle avec un contrôle biologique en laboratoire une fois par mois.

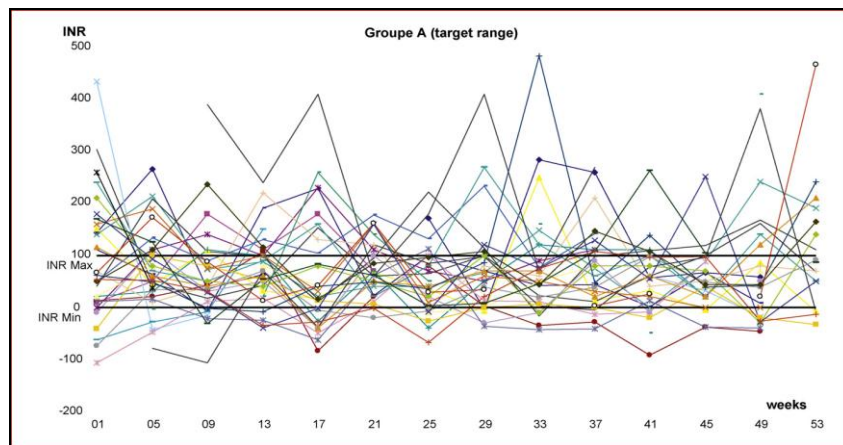
Le groupe B est celui utilisant un appareil d'automesure avec un contrôle hebdomadaire et réalisant aussi un contrôle mensuel en laboratoire d'analyse



**Figure 13 - INR du groupe A dans la zone thérapeutique (2 - 4.5)**

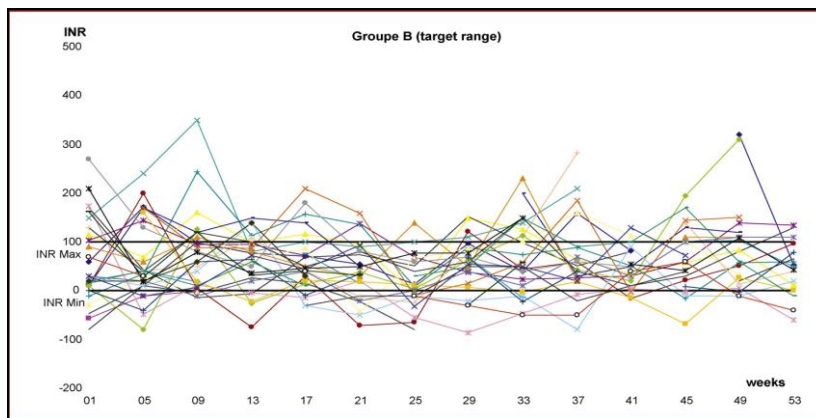


**Figure 14 - INR du groupe B dans la zone thérapeutique (2 - 4.5)**



**Figure 15 - INR du groupe A dans la zone INR ciblée**





**Figure 16 - INR du groupe B dans la zone INR ciblée**

En ce qui concerne l'éducation thérapeutique proposée aux patients, les informations descriptives de celle-ci sont peu précises. On connaît difficilement la durée de cette formation ou encore le contenu. De plus, les publications comparant l'impact de l'éducation thérapeutique à la PST ou PSM sont peu nombreuses. On peut toutefois s'appuyer sur la publication de Khan & al. de 2004.<sup>88</sup> Cette publication est intéressante pour plusieurs points :

Le premier est qu'elle cible une population de patients de 65 ans ou plus traités par warfarine pour fibrillation auriculaire, ce qui représente la majeure partie de la population traitée par anticoagulant en ce qui concerne le critère de l'âge.

Le second est que tous les patients de l'étude ont été pris en charge par un service spécialisé ou départ pendant les 6 premiers mois. Par la suite 40 patients continuent le suivi classique.

Le reste des patients suit une éducation thérapeutique poussée. Suite à cette formation, 44 patients sont inclus dans le groupe automesure et les 41 autres retournent au contrôle classique. On peut donc comparer 3 groupes :

- Le 1er au suivi classique sans éducation thérapeutique poussée
- Le second avec une éducation thérapeutique poussée
- Le troisième avec une éducation thérapeutique poussée + l'automesure

Les résultats relevés ont donné :

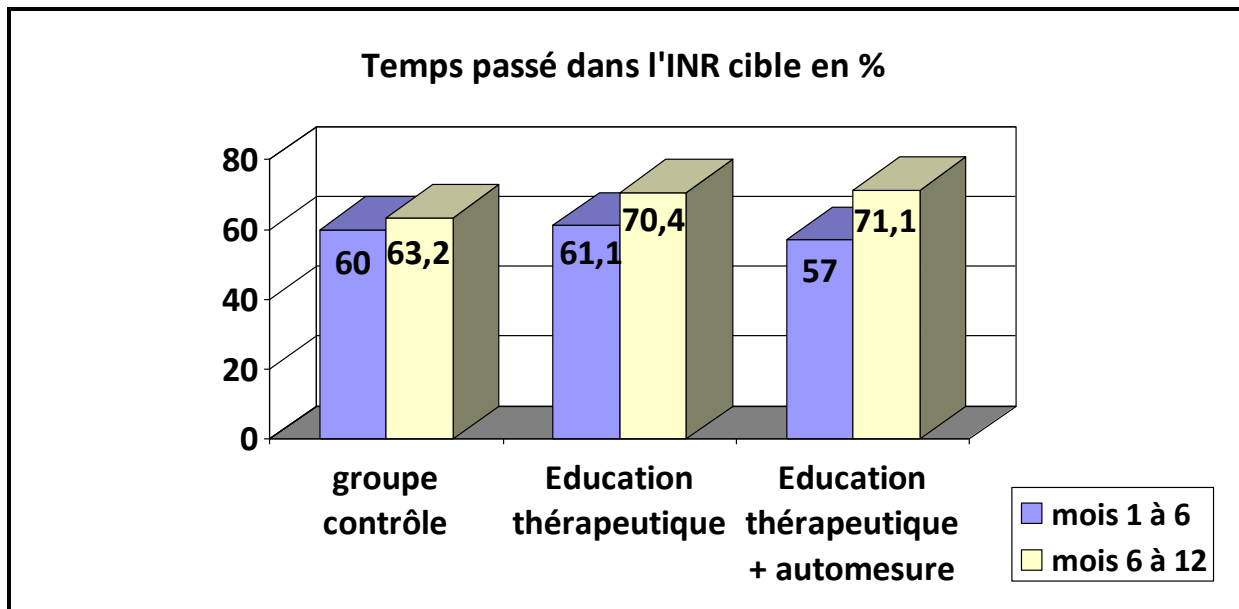


Figure 17 - Temps passé dans l'INR cible - Khan & al. 2004<sup>88</sup>

Durant les six premiers mois le temps passé dans la zone cible d'INR était à peu près similaire dans les 3 groupes. A la fin des 6 derniers mois on obtenait respectivement 63.2%, 70.4% et 71.1%. Ce qui représente une augmentation de 8.8% dans le groupe éducation thérapeutique et 14.1% dans le groupe éducation thérapeutique associée à l'automesure.

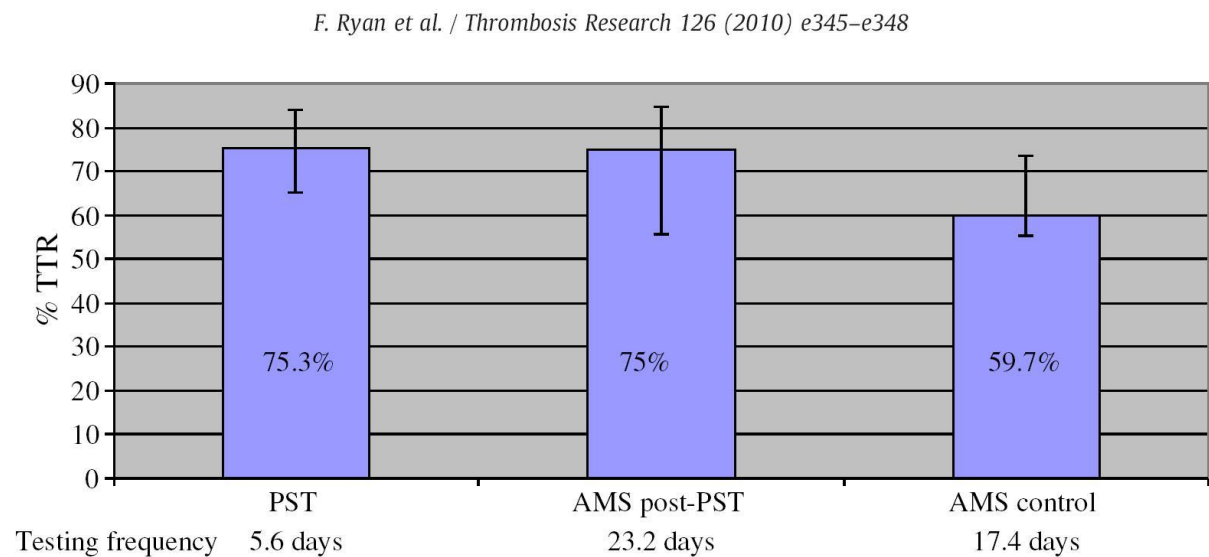
On observe donc clairement une augmentation du TIR chez un patient ayant suivi une éducation thérapeutique poussée utilisant ou non l'autocontrôle par rapport à un patient du groupe contrôle. Par contre il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients ayant utilisés ou non l'automesure.

Une autre publication de Ryan & al. de 2010 a comparé le TIR et la fréquence de test chez des patients ayant suivi une PST et retournant au suivi classique, par rapport à des patients ayant continué la PST. En effet l'une des raisons souvent avancée pour justifier une amélioration du

TIR était que les patients sous PSM ou PST réalisaient beaucoup plus de contrôles. Dans cette étude 3 groupes étaient présents :

- Le groupe contrôle avec un suivi classique
- Le groupe post-PST qui retourne au suivi classique après 6 mois de PST
- Le groupe PST du début à la fin de l'étude

Les résultats enregistrés ont donné :



**Figure 18 - Temps passé dans l'INR cible et fréquence de test - Ryan & al. 2010<sup>82</sup>**

On remarque donc dans cette étude que les patients post-PST ont le même TIR que les patients ayant continué la PST et cela en réalisant 4 fois moins de contrôles. L'une des hypothèses avancées pour expliquer ces résultats est que les personnes ayant suivi la formation PST durant les 6 premiers mois ont obtenu une éducation thérapeutique très poussée sur leur traitement et le bénéfice s'en ressent même après l'arrêt de ce suivi. Il semblerait donc que plus que l'utilisation de l'automesure, ce soit la formation faite aux patients qui a eu un réel impact sur le TIR.

#### **4 conclusions ressortent :**

- L'utilisation de l'automesure ou de l'autocontrôle ou d'une éducation thérapeutique poussée augmenterait significativement le temps passé dans l'INR cible.
- Il ne semble pas y avoir de différences significatives entre l'automesure et l'autocontrôle.
- L'utilisation d'une éducation thérapeutique poussée présenterait un résultat équivalent à l'automesure et à l'autocontrôle.
- L'impact d'une éducation thérapeutique poussée seule ou au départ d'une PSM ou PST serait prépondérant dans la qualité de la prise en charge d'un traitement par AVK.

#### ***4.1.2 Les effets indésirables***

Les principaux effets indésirables observés suite à l'utilisation d'anticoagulants par voie orale sont les hémorragies majeures et mineures et les événements thromboemboliques.

##### **4.1.2.1 Hémorragies majeures**

Les résultats observés à travers les différentes publications sont très hétérogènes.<sup>71,74,75,77,78,80,83,84,86,89,90,93</sup>

En s'appuyant sur les méta-analyses on observe globalement une diminution des risques d'hémorragies majeures.

La méta-analyse de Garcia & al. de 2010<sup>74</sup> fait ressortir le fait que la diminution d'évènements hémorragiques est généralement perçue mais pas tout le temps significative. Surtout si on observe de manière indépendante les études PST et PSM. Les études PSM ne font pas ressortir une diminution notable du nombre d'hémorragies par contre les études PST montrent une diminution significative de ce nombre.

Les mêmes conclusions ont été tirées de la méta-analyse de Heneghan & al. de 2006<sup>77</sup>, avec une diminution significative des risques d'hémorragies majeures pour les études PST et une réduction non significative pour les études PSM avec des résultats beaucoup plus hétérogènes :

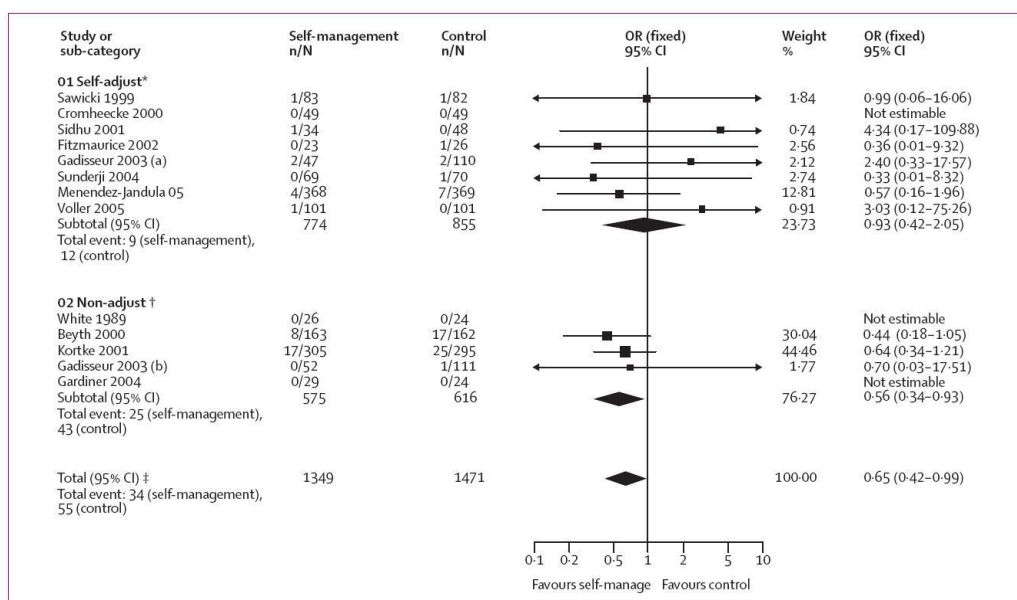


Figure 19. Heneghan & al. 2006 - Automesure et hémorragies majeures

On observe clairement des résultats plus hétérogènes pour les études PSM (self-adjust) avec une diminution non significative des risques d'hémorragies majeures, alors que les études PST (non-adjust) présentent la même diminution mais de manière significative.

Concernant l'impact de l'éducation thérapeutique sur les risques d'hémorragie majeure, rien de significatif n'apparaît dans ces publications. L'étude de Khan & al. de 2004<sup>88</sup> qui comparait l'éducation thérapeutique seul à la PST et au groupe témoin ne relève aucun cas d'hémorragie majeure. L'étude de Pernod & al. de 2008<sup>83</sup> qui comparait l'éducation thérapeutique au suivi classique relève un cas d'hémorragie majeure dans chaque groupe.

On peut noter aussi dans la publication de Leger & al. de 2004<sup>57</sup> qui comparait un groupe témoins à un groupe ayant eu une éducation thérapeutique poussée qu'au bout de 3 mois,

aucun cas d'hémorragie majeure n'a été relevé dans le groupe éducation thérapeutique et qu'on observait 3.3% d'hémorragie grave dans le groupe témoins, mais sachant que les deux groupes étaient constitué respectivement de 29 et 30 patients, cela représente 1 seul patient présentant une hémorragie majeure ce qui n'est pas vraiment significatif.

### **3 conclusions ressortent :**

- L'utilisation de l'automesure seule semble diminuer le risque de survenue d'hémorragie majeure.
- L'utilisation de l'autocontrôle ne semble pas diminuer de manière significative le risque de survenue d'hémorragie majeure.
- Le manque de résultat sur l'impact d'une éducation thérapeutique poussée sur la survenue d'hémorragie majeure ne permet pas de donner de réelles conclusions. A noter que l'augmentation du TIR vu dans la partie 4.1.1 montre une corrélation directe avec une diminution des risques d'hémorragies majeures. Une plus grande quantité d'étude serait nécessaire sur le sujet.

#### **4.1.2.2 Hémorragies mineures**

Comme pour les hémorragies majeures, les résultats observés pour la réduction des risques d'hémorragies mineures sont aussi très hétérogènes.<sup>71,74,75,77,78,80,81,89,90</sup>

Les méta-analyses de Garcia & al. de 2010<sup>74</sup> et celle de Heneghan & al. de 2006<sup>77</sup> observent une réduction globale significative du nombre d'évènements hémorragiques mineurs mais notent une grande hétérogénéité entre les différentes publications.

Aucune différence significative n'est observée entre les groupes PSM et PST dans ces méta-analyses.

En ce qui concerne l'apport d'une éducation thérapeutique poussée sur la réduction des hémorragies mineures, peu de données sont disponibles dans la littérature.

On notera dans la publication de Pernod & al.<sup>83</sup> une diminution de plus de 8% des risques hémorragiques dans le groupe ayant suivi une éducation thérapeutique poussée, cette valeur étant extrapolée à partir de l'index d'évaluation des risques hémorragiques proposé dans la publication de Beyth & al. de 1998,<sup>94</sup> mais non calculée directement via un recensement des cas observés.

L'étude de Leger & al.<sup>57</sup> montre également une réduction de survenue des hémorragies mineures dans le groupe éducation thérapeutique de 6.4%.

### **3 conclusions ressortent :**

- L'utilisation de l'automesure ou de l'autocontrôle tendent à diminuer la survenue d'évènements hémorragiques mineurs
- Aucune différence significative entre la PSM et la PST a été montrée
- Peu de données sont disponibles sur l'impact d'une éducation thérapeutique poussée dans la réduction des hémorragies mineures. A noter comme dans le cas des hémorragies majeures qu'une augmentation directe du TIR est corrélée avec une diminution de ce type d'hémorragies. Des études complémentaires seraient nécessaires.

#### **4.1.2.3 Evènements thromboemboliques**

La majorité des études montrent une réduction significative de la survenue d'évènements thromboembolique et cela pour les groupes PST, PSM ainsi que ceux ayant présenté une éducation thérapeutique poussée.<sup>71,74,75,77,78,80,81,89</sup>

La méta-analyse de Garcia & al.<sup>74</sup> et celle de Heneghan & al.<sup>77</sup> observent une diminution significative des évènements thromboembolique dans les études analysant la PST. Cette diminution étant encore plus prononcée dans les études analysant l'impact de la PSM.

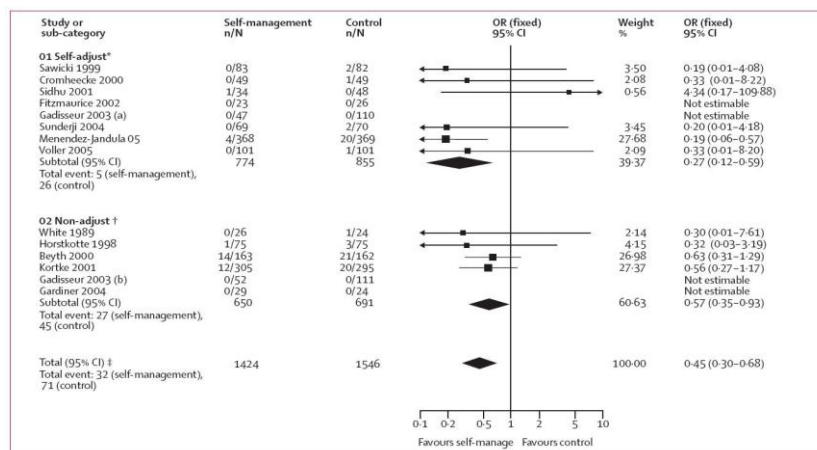


Figure 20 Heneghan & al. 2006 - Automesure et évènements thromboemboliques

Les informations pouvant être recueillies sur l'impact d'une éducation thérapeutique poussée restent peu nombreuses. En se fiant uniquement au TIR on peut s'attendre à une diminution des évènements thromboemboliques. Des études complémentaires seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

### 3 conclusions ressortent :

- Les patients utilisant l'automesure ou l'autocontrôle présentent une diminution des risques de survenue d'évènements thromboemboliques.
- La diminution du nombre d'évènements thromboembolique est plus importante chez les patients en autocontrôle par rapport aux patients en automesure.
- Le manque de données sur les patients ayant suivi une éducation thérapeutique poussée ne permet pas de conclure sur la survenue d'évènements thromboembolique, mais encore une fois l'amélioration du TIR par ce type de suivi laisse supposer à une réduction de ces évènements. Des études complémentaires seraient nécessaires sur le sujet.



#### 4.1.2.4 La mortalité

Les méta-analyses montrent une réduction significative des risques de mortalité pour les patients utilisant l'autocontrôle.<sup>71,74,75,77,78,89</sup>

Suivant les méta-analyses, cette diminution des risques est comprise entre 26% et 36% toutes causes de mortalités prises en compte.

La diminution semble plus importante chez les patients PSM par rapport aux patients PST, mais aucune méta-analyse ne donne une comparaison concluante là dessus.

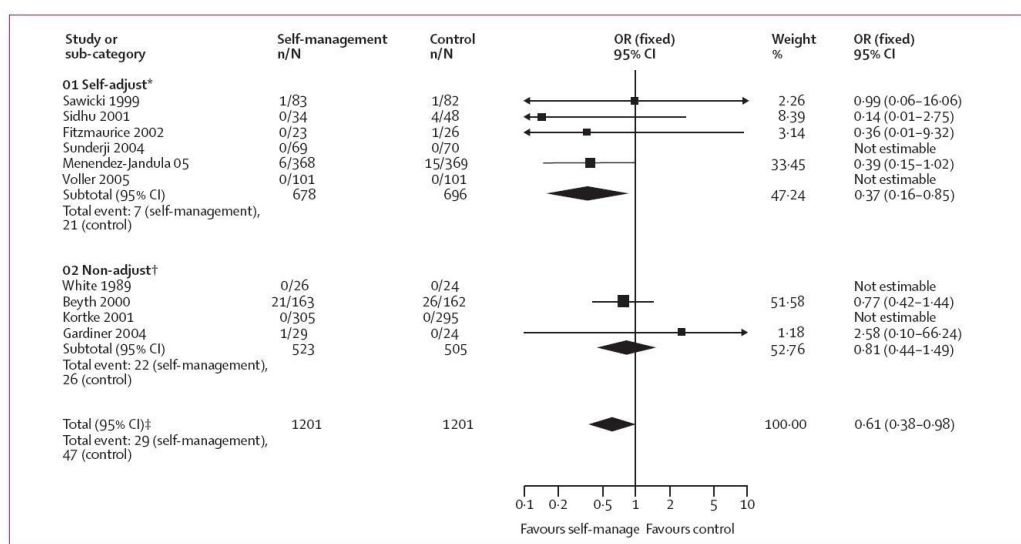


Figure 21 - Heneghan & al. 2006 - Automesure et risque de mortalité

En ce qui concerne l'impact d'une éducation thérapeutique poussée, le manque de données dans les études observées ne permet pas de tirer de conclusions. Bien souvent ce paramètre n'est pas observé ou alors n'est pas du tout significatif.<sup>57,83,86,88,95</sup>

### **3 conclusions ressortent :**

- La prise en charge par autocontrôle diminue de manière significative les risques de mortalité toutes causes comprises.
- Aucune conclusion ne permet d'affirmer la supériorité de la PSM vis-à-vis de la PST
- Le manque de donnée sur l'impact d'une éducation thérapeutique poussée ne permet pas de conclure sur ce type de suivi. L'augmentation du TIR observé lors d'un suivi avec éducation thérapeutique poussée devrait permettre de diminuer le risque de mortalité mais des études complémentaires seraient nécessaires sur le sujet.

## **4.2 L'adhésion**

Certaines études ont montré qu'un manque d'adhésion et de connaissances sur le traitement était le premier facteur responsable d'évènements iatrogènes.<sup>96</sup>

L'analyse de l'adhésion des patients envers leurs traitements anticoagulants n'est pas un paramètre constamment évalué dans les différentes publications. Bien souvent, les méthodes utilisées pour tirer des conclusions sur l'adhésion varient entre les publications. Plusieurs outils permettent néanmoins d'avoir une idée de l'impact des différentes prises en charge sur l'adhésion.

L'un des outils direct le plus souvent utilisé et qui permet de calculer l'adhésion est le questionnaire du MARS-5 (Medication Adherence Report Scale) qui comprend 5 items, comme dans l'étude de Gialamas & al. de 2009.<sup>97</sup>

Dans la majorité des études, les conclusions sur l'adhésion sont extrapolées en observant le TIR, la fréquence des dosages sanguins effectués ou encore la fréquence de survenue d'évènements iatrogènes, mais ce moyen reste indirect bien qu'il soit le plus utilisé dans la majorité des analyses car plus facile à observer.

L'étude randomisée de Gialamas & al. de 2009 a montré l'impact de l'utilisation de l'automesure sur l'adhésion pour trois types de patients : des patients traités par anticoagulants oraux, des patients traités pour un diabète et des patients traités pour une hyperlipidémie. Cette étude sur 2 ans comprenait un échantillon de 4968 patients. Cette étude a montré une augmentation significative de l'adhésion de 1 à 3% chez les patients pris en charge par automesure.

<b>2 Medication adherence (proportion of patients indicating that they never engage in non-adherent behaviour), by MARS-5 statement, questionnaire and treatment group</b>				
MARS-5 statement	Answered "never" on first questionnaire		Answered "never" on second questionnaire	
	Intervention (n = 2408)	Control (n = 1673)	Intervention (n = 2254)	Control (n = 1598)
I forget to take them	45.1%	43.2%	42.3%	41.8%
I alter the dose	89.3%	86.6%	87.5%	86.7%
I stop taking them for a while	88.7%	87.6%	89.4%	88.3%
I decide to miss out a dose	87.9%	86.6%	87.5%	87.3%
I take less than instructed	91.7%	90.0%	91.7%	90.5%

MARS-5 = Five-item Medication Adherence Report Scale. ◆

<b>3 Medication adherence (proportion of patients indicating that they never engage in non-adherent behaviour), by condition and treatment group</b>					
Condition	Intervention	Control	Difference (90% CL)	Non-inferiority margin	P
Taking anticoagulant therapy	44.5%	41.4%	3.1% (-2.1%, 8.3%)	-4.1%	0.01
Established diabetes	38.5%	37.3%	1.2% (-2.5%, 5.0%)	-3.7%	0.01
Established hyperlipidaemia	38.3%	37.3%	1.0% (-1.5%, 3.5%)	-3.7%	< 0.001

**Figure 22 - Gialamas & al. 2009 - Adhésion et automesure, utilisation du MARS-5**

Les patients des groupes automesure ont rapporté qu'ils avaient une meilleure satisfaction vis-à-vis de leur traitement, qu'ils étaient plus motivés et consciencieux dans leur prise en charge et que leur relation avec leur médecin s'était renforcée.

On remarque malgré tout que plus de la moitié des patients a déjà oublié son traitement et que plus de 10% des patients a fait cela de manière intentionnelle.

En ce qui concerne l'apport d'une éducation thérapeutique poussée, on trouve dans la littérature plusieurs études montrant qu'une éducation thérapeutique accrue augmente les connaissances du patient vis-à-vis de son traitement et provoque une augmentation de l'adhésion.<sup>57,83,86,88,98</sup>

Les conclusions de différentes méta-analyses laissent supposer qu'une des raisons à l'amélioration du TIR ou à la diminution des effets iatrogènes chez les patients pris en charge par automesure est une augmentation directe de l'adhésion mais il est difficile de discerner si c'est l'utilisation de l'appareil ou l'éducation thérapeutique fournie aux patients qui est responsable de cette augmentation de l'adhésion.<sup>74,75,77</sup>

#### **4 conclusions ressortent :**

- L'adhésion et la connaissance du traitement est un facteur primordial à prendre en compte en ce qui concerne les événements iatrogènes.
- La prise en charge par automesure permet d'augmenter l'adhésion, notamment en augmentant la satisfaction du patient vis-à-vis de son traitement, en renforçant son lien avec le médecin et en le rendant plus responsable.
- Une éducation thérapeutique accrue augmente l'adhésion et la connaissance du traitement par le patient.
- On ne peut pas clairement dire si l'utilisation d'un appareil d'automesure permet à elle seule l'augmentation de l'adhésion. L'éducation thérapeutique accrue faite aux patients durant la formation à la pratique de l'automesure présente sans doute un impact prépondérant.

### 4.3 Vécu et qualité de vie du patient

De nombreuses d'études essaient d'évaluer le vécu ou la qualité de vie perçue par les patients vis-à-vis de leur traitement. L'une des difficultés pour synthétiser les différents résultats est que chaque pays a sa propre manière de gérer et suivre les patients traités par anticoagulants.

Aux Pays-Bas par exemple, les patients sont plutôt suivis en centre spécialisé alors qu'en France ou en Allemagne le suivi se fait préférentiellement par le médecin traitant.

Différentes méta-analyses décrivent ces évaluations.<sup>21,71,74,75,77,89</sup>

Les outils le plus souvent utilisés pour évaluer ces paramètres dans les études analysées sont le United Kingdom Short Form Health Survey (UKSF-36) qui comporte 36 items, et le European Quality of Life Questionnaire (EuroQoL) et le questionnaire de Sawicki & al.<sup>99</sup>

Il apparaît que dans la majorité des cas, la qualité de vie perçue s'en trouve améliorée lorsque le patient est pris en charge par PST ou PSM.

La publication de Gadisseur & al. de 2004 réalisée aux Pays-Bas compare le ressenti de patients suivi habituellement par une clinique spécialisée par rapport à la PSM, la PST et aussi à une éducation thérapeutique poussée.<sup>87</sup> Six paramètres sont observés : Le tracas quotidien, l'auto-efficacité perçue dans la prise en charge du traitement, la satisfaction générale vis-à-vis du traitement, l'impact sur la vie sociale, l'anxiété et le TIR. Tous les patients retenus dans cette étude participent à une formation poussée en trois séances de deux heures sur les anticoagulants ainsi que sur l'utilisation de l'appareil d'automesure. Après cette formation trois groupes sont formés par randomisation : Un groupe PST, un groupe PSM et un groupe retournant au contrôle de routine. Un questionnaire était distribué aux patients avant la formation et après 26 semaines d'études.

Les résultats observés ont montré :

	Baseline (n = 163)	self-measurement (n = 47)*	self-management (n = 41)*	patient education (n = 28)*
<b>Quality of treatment†</b>				
% INR checks in range (95% CI)	58.7 (55.0, 62.4)	63.9 (59.8, 68.0)	66.3 (61.0, 71.5)	61.3 (55.4, 67.1)
% time in range (95% CI)	63.5 (59.7, 67.3)	66.9 (62.7, 71.0)	68.6 (63.7, 73.6)	67.9 (62.9, 73.0)

Figure 23 - Gadisseur & al. 2004 - Temps passé dans l'INR cible

	Baseline (n = 28) mean (SD)	Routine care system after increased patient education (n = 28) mean (SD)	Difference against baseline mean (P)*
Daily hassles	1.71 (0.54)	1.94 (0.67)	+0.23 (P = 0.117)
Self-efficacy	5.05 (0.82)	5.07 (0.84)	+0.02 (P = 0.94)
General treatment satisfaction	5.13 (0.85)	4.90 (0.89)	-0.23 (P = 0.21)
Distress	1.95 (0.70)	2.29 (1.05)	+0.33 (P = 0.03)
Strained social network	1.44 (0.49)	1.65 (0.69)	+0.21 (P = 0.02)

Figure 24 - Gadisseur & al. 2004 - Impact de l'éducation thérapeutique sur la qualité de vie

	Baseline (n = 47) mean (SD)	Patient self-monitoring of the INR (group A) (n = 47) mean (SD)	Difference against baseline (routine care) (n = 47) mean (P)*
Daily hassles	1.61 (0.57)	1.52 (0.50)	-0.09 (P = 0.31)
Self-efficacy	4.98 (0.82)	5.28 (0.68)	+0.31 (P < 0.01)
General treatment satisfaction	5.11 (0.82)	5.30 (0.71)	+0.19 (P = 0.10)
Distress	1.99 (0.75)	2.05 (0.78)	+0.06 (P = 0.56)
Strained social network	1.44 (0.55)	1.42 (0.50)	-0.02 (P = 0.82)

Figure 25 - Gadisseur & al. 2004 - Impact de l'automesure sur la qualité de vie

	Baseline (n = 41) mean (SD)	Patient self-management (Group B) (n = 41) mean (SD)	Difference against baseline (routine care) (n = 41) mean (P)*
Daily hassles	1.79 (0.74)	1.48 (0.52)	-0.31 (P < 0.01)
Self-efficacy	5.20 (0.76)	5.52 (0.72)	+0.32 (P = 0.01)
General treatment satisfaction	5.06 (1.02)	5.55 (0.63)	+0.49 (P = 0.01)
Distress	2.16 (0.79)	1.72 (0.59)	-0.44 (P < 0.001)
Strained social network	1.55 (0.81)	1.34 (0.39)	-0.21 (P = 0.07)

Figure 26 - Gadisseur & al. 2004 - Impact de l'autocontrôle sur la qualité de vie

On observe une amélioration de la qualité de vie perçue chez les patients du groupe PSM. Il y a une diminution significative des désagréments tels que l'anxiété, les tracas quotidien ou la gêne induite sur la vie sociale. On note aussi une amélioration de la satisfaction globale du traitement ainsi qu'une sensation de mieux le gérer.

Cette amélioration générale semble aussi perçue dans le groupe PST mais n'est significative que pour la sensation d'une meilleure gestion personnelle du traitement.

Par contre les patients n'ayant bénéficié que de l'éducation thérapeutique voient leur anxiété augmenter de manière significative tout comme la sensation d'un impact négatif du traitement sur leur vie sociale. Une diminution globale de la satisfaction vis-à-vis du traitement est notée même si elle n'est pas significative. On peut supposer plusieurs raisons à ces résultats :

La première est que tous les patients ont réalisé la formation sur l'automesure même ceux qui sont restés en analyse de routine. Ces personnes ont peut être mis des espoirs en l'automesure et regrettent de ne pas avoir été prise dans les groupes PSM et PST. Cela aurait influencé leur avis sur leur prise en charge habituelle.

La seconde est que l'amélioration du TIR via l'amélioration des connaissances sur le traitement, que ce soit les risques, les interactions possibles ou encore les précautions à prendre semble provoquer en contrepartie une augmentation de l'anxiété et un stress plus important sur leurs habitudes ou mode de vie.

On remarquera que la prise en charge en service spécialisé donne déjà une très bonne satisfaction globale du traitement avec un score de 5,11. En Allemagne par exemple où la prise en charge est similaire à la prise en charge française et est réalisée dans la majorité des cas par le médecin traitant, la satisfaction globale n'est plus que de 2,90.<sup>99</sup>

L'étude de Khan & al. de 2004<sup>88</sup> qui comparait la prise en charge par automesure à une prise en charge classique avec des bilans sanguins réalisés dans une clinique spécialisée a montré qu'il n'y avait aucune différence significative dans l'évolution de la qualité de vie entre les entres les 3 groupes. Les tests utilisés étaient le UKSF-36 et l'EuroQoL.

#### **4 conclusions ressortent :**

- Les patients avec un prise en charge PSM ou PST semblent ressentir une amélioration de leur qualité de vie mais suivant les études et les tests utilisés les résultats ne sont pas toujours significatifs.
- Les patients ayant suivi une éducation thérapeutique poussée peuvent parfois ressentir une diminution de leur satisfaction vis-à-vis de leur traitement et une détérioration de leur qualité de vie induite par une prise de conscience et une meilleure connaissance des risques et comportements à suivre vis-à-vis de leur traitement.
- La qualité de vie perçue par rapport à de nouvelles prises en charge est dépendante de la prise en charge initiale qui varie suivant les pays.
- Des études complémentaires seraient nécessaire pour évaluer l'impact de la PST, PSM et l'éducation thérapeutique poussée sur la qualité de vie dans un système de soins comme celui de la France.

## **4.4 Coût**

Peu de publications s'accordent sur le sujet. Les paramètres observés et les coûts de prise en charge ne sont pas similaires selon le pays où l'étude est réalisée.

L'étude de Lafata & al. de 2000<sup>100</sup> est l'une des plus complète dans sa prise en compte des différents paramètres. Cette étude simule le coût sur 5 ans d'un suivi classique, d'un suivi en clinique spécialisée et d'un suivi par automesure. Tout d'abord cette étude a simulé les risques d'évènement thrombotique, hémorragique, le TIR ou encore la mortalité en se basant sur les résultats de nombreuses études qui apparaissent dans les différentes méta-analyses. Les coûts évalués comprennent le coût de mise en place des traitements, le coût des contrôles et rendez-



vous chez les praticiens, le coût d'une ré-hospitalisation éventuelle en cas d'évènements iatrogènes, le tout basé sur les données de Gold & al. de 1996<sup>101</sup>.

<b>Management Strategy</b>	<b>Medical Care Costs</b>	<b>Patient and Caregiver Costs</b>	<b>All Costs</b>
Usual care	\$419,514	\$110,223	\$529,737
Anticoagulation clinic testing	\$405,560	\$240,110	\$645,671
Patient self-testing	\$526,014	\$96,713	\$622,727

*\*All costs are reported in 1997 dollars.*

**Figure 27 - Lafata & al. 2000 - Coût en fonction du type de prise en charge**

<b>Event Severity</b>	<b>Average Cost per Event</b>	
	<b>Thromboembolic Events</b>	<b>Hemorrhagic Events</b>
Fatal	\$5,112	\$11,232
Life-threatening	\$19,280	\$20,980
Serious	\$10,684	\$3,044

**Figure 28 - Lafata & al. 2000 - Coût en fonction des évènements iatrogène**

Les calculs de coût prennent pour paramètre le fait qu'il existait une réduction des évènements iatrogènes de 3.7 pour 100 patients sur 5 ans lorsqu'une personne passait du suivi classique au suivi par une clinique spécialisée et de 4.9 pour 100 patients sur 5 ans lorsqu'une personne passait du suivi par une clinique spécialisée à l'automesure. Cela représente moins d'un évènement iatrogène de différence pour 100 patients par année. Aucune plus-value n'est donnée et la faible différence observée entre les groupes ne permet pas de dire si cette différence est significative.

On remarque en premier lieu que le coût général d'une prise en charge par automesure est supérieur aux autres types de prises en charge. Cela vient surtout du prix direct de l'appareil et

des bandelettes. Par contre même avec une différence très faible de survenue d'évènements iatrogéniques sur 5 ans, elle représente une économie notable du fait que les coûts engendrés par ces évènements iatrogéniques sont très importants.

Ces valeurs sont à prendre avec précaution car les différents coûts monétaires remontent à plus de dix ans. Ensuite la survenue des évènements iatrogènes sont simulés par rapport à d'autres études et aucune donnée ne permet de dire s'ils sont significatifs. Par ailleurs, chaque pays ayant des coûts de prise en charge différents, on ne peut pas réaliser d'extrapolation.

L'étude de Chiquette & al. de 1998<sup>55</sup> remarque en comparant le coût engendré par les cliniques spécialisées au suivi classique, que si on rapporte les données à la population globale des Etats-Unis traitée par anticoagulant, on observerait une réduction des hémorragies majeures ou fatales de 92 000, des évènements thromboemboliques de 340 000 et que cela représente un coup global de 6.4 millions de dollars.

En complément de ces études, les méta-analyses publiées s'accordent à dire que le coût de l'automesure est le plus élevé toutes méthodes de suivis confondues, mais la réduction significative d'évènements hémorragiques, thromboemboliques ou de décès induirait une économie globale des coûts sur le long terme. Actuellement, aucune étude ne valide ces hypothèses.<sup>74,75,77,89</sup>

Les études de coûts comparent souvent l'automesure à un suivi en clinique spécialisée. Dans le système de soin français le suivi classique se fait majoritairement en laboratoire d'analyse, de plus le maillage territorial de ces laboratoires est très important. Dans ce contexte l'automesure ne semble pas présenter un avantage économique.<sup>70</sup>

En ce qui concerne l'impact d'une éducation thérapeutique poussée sur les coûts, le manque de données disponibles ne permet pas de s'appuyer sur une étude précise. On peut toutefois remarquer en observant les conclusions de Lalonde & al. dans leur étude de 2008<sup>86</sup> que lorsque des patients suivis par un service spécialisé dans les anticoagulants reprenaient une

prise en charge classique, cela n'avait aucun impact négatif sur la stabilisation de leur traitement ; tout comme dans l'étude de Ryan & al.<sup>82</sup> ou après 6 mois de prise en charge par PST, lorsque certains patients reprenaient une prise en charge classique leur TIR restait équivalent à celui des patients PST.

On peut supposer au vu de ces deux études qu'une formation thérapeutique poussée permet d'améliorer la stabilité du traitement et ainsi réduit les risques d'évènements iatrogènes. De fait, ce suivi présenterait aussi une économie globale dans la prise en charge.

#### **4 conclusions ressortent :**

- A court terme, la prise en charge par PST et PSM présente une augmentation du coût de la prise en charge.
- La réduction d'évènements iatrogènes observés lors de prise en charge par PST, PSM ou grâce à une éducation thérapeutique poussée pourrait permettre une réduction notable du coût global des traitements grâce à la diminution de ré-hospitalisation sur le long terme, mais aucune étude n'a démontré cette hypothèse.
- La variation du coût de prise en charge dépend directement des prix pratiqués dans chaque pays ainsi que des moyens de suivi mis en œuvre par les systèmes de santé.
- Des études complémentaires seraient nécessaires dans le cadre du système de soin français, afin de comparer sur le long terme le coût de l'automesure à celui d'un suivi en laboratoire d'analyse.

## 4.5 Biais observés

### 4.5.1 Critères d'exclusions

Les critères d'exclusions sont bien souvent différents suivant les études observées et sont souvent important. On retrouve fréquemment :

- Consommation d'alcool/drogue
- Problème de compréhension
- Personne ne pouvant pas lire correctement ou cécité
- Problème d'audition
- Problème de préhension comme une polyarthrite rhumatoïde par exemple
- Personne ayant des problèmes d'adhésion
- Présence de médicament dans le traitement pouvant provoquer des interactions médicamenteuses
- Pas de téléphone pour être contacté

Tous ces patients exclus des études sont retrouvés dans la vie de tous les jours et peuvent correspondre au profil de personnes avec qui on a le plus de mal à stabiliser l'INR ou à réaliser une bonne adhésion au traitement. Comment avoir des résultats significatifs si on élimine d'entrée les personnes ayant une mauvaise adhésion, ou des problèmes de compréhension ?

Dans la majorité des études, seulement 50% des patients requièrent les compétences nécessaires pour être éligibles à la randomisation.

Les exclure des études ne permet donc pas de donner un résultat complètement proche de la réalité.

### ***4.5.2 Le suivi des patients lors des études***

Lors des études, les patients bénéficient bien souvent d'un suivi beaucoup plus prononcé que dans la réalité, que ce soit pour les patients des groupes d'interventions ou ceux des groupes témoins. On leur rappelle par téléphone tous les mois qu'ils doivent aller au laboratoire d'analyses faire leur prise de sang pour les groupes témoins ou alors penser à faire leur INR capillaire pour les groupes PSM ou PST.

Ce n'est pas le cas dans la réalité où le suivi n'est pas aussi poussé. Cela aura donc tendance à surévaluer l'adhésion, le TIR et la diminution des risques d'évènement iatrogènes.

### ***4.5.3 L'impact de l'éducation thérapeutique***

La place de l'éducation thérapeutique est peut être le paramètre qui provoque le plus de biais dans les études. On sait qu'une éducation thérapeutique poussée aura un impact très important sur l'adhésion du patient mais dans les études, les informations sur l'éducation thérapeutique restent bien souvent floues. Il est difficile de savoir comment elle a été faite, combien de temps elle a duré et quels sont les points abordés, et ces paramètres changent d'une étude à l'autre.

Dans certaines études, la formation n'a pas été la même entre les groupes alors que dans d'autres c'est le cas. Ce qui ressort surtout c'est que la formation faite aux groupes PSM et PST est souvent importante.

Il est donc difficile d'apprécier les résultats obtenus et de définir l'importance de son impact sur ceux-ci. Les conclusions des différentes méta-analyses vont dans ce sens et indiquent que la formation intensive promulguée aux patients lors des études jouera un rôle prépondérant dans les résultats observés mais il reste difficile d'évaluer à quel point.<sup>74,75,77,89</sup>

#### ***4.5.4 La prise en charge classique***

La prise en charge classique des groupes témoins varie en fonction des pays dans lesquels les études ont été faites. Dans certains cas ce sera en laboratoires d'analyses, dans d'autres ce sera en cliniques spécialisées.

Cette variation aura un impact direct sur le nombre et la qualité des tests effectués ainsi que le ressenti des patients dans les groupes témoins.

### **4.6 Synthèse des résultats**

Au vu des résultats observés, on remarque que l'automesure ou l'autocontrôle diminuent significativement la survenue d'évènements thromboembolique et les risques de mortalités. Les résultats sont moins significatifs suivant les études pour les risques hémorragiques mais tendent globalement vers une diminution.

On peut noter que les risques de mortalité sont corrélés majoritairement avec les risques thromboemboliques. Une diminution des risques thromboembolique aurait donc plus d'impact sur la mortalité qu'une diminution des risques hémorragiques.<sup>74</sup>

En comparant la prise en charge par automesure à la prise en charge par autocontrôle, on remarque chez les patients des groupes automesure une diminution plus prononcée des risques hémorragiques, par contre la réduction des évènements thromboemboliques est plus prononcée chez les patients en autocontrôle. Cela peut s'expliquer par le fait que l'une des plus grandes craintes des praticiens est l'hémorragie et qu'au regard des patients, un accident thromboembolique n'est pas associé directement au traitement par contre un accident hémorragique est associé directement à un effet indésirable de ce même traitement. On peut donc supposer que dans les groupes en automesure seule, la plus faible diminution des évènements thromboemboliques est la conséquence de cette crainte.

L'un des avantages directs de l'automesure est d'augmenter la fréquence des tests ce qui permet de corriger l'INR plus rapidement si besoin et donc de passer plus de temps dans l'INR cible ce qui a pour conséquence de diminuer les risques d'évènements iatrogènes.

En ce qui concerne l'autonomisation du patient dans la gestion de son traitement, aucune conclusion ne montre une supériorité de l'autocontrôle sur l'automesure.

Ces méthodes de prise en charge semblent améliorer la qualité de vie des patients en renforçant leurs liens avec le médecin et en leur donnant plus de responsabilité et de connaissance sur leur maladie ce qui participerait à améliorer leur adhésion.

Leur coût est supérieur à la prise en charge classique notamment à court terme mais semble présenter des économies à long terme en diminuant les risques de ré-hospitalisation grâce à une réduction des risques iatrogènes.

Par contre il est difficile d'évaluer si l'utilisation de l'automesure est le premier facteur responsable de ces améliorations car dans toutes les études, les patients réalisant l'automesure ont reçu une formation et une éducation thérapeutique importante. Connaissant l'impact de l'éducation thérapeutique sur l'adhésion et sur la diminution des évènements iatrogènes et en s'appuyant sur diverses publications, on peut supposer que l'éducation thérapeutique est le paramètre ayant eu le plus d'importance dans l'obtention de ces résultats.<sup>82,88</sup>

Ainsi, il est difficile de donner un résultat définitif sur l'utilisation de l'automesure. Les résultats obtenus suggèrent la nécessité de nouvelles études pour augmenter le niveau de preuves et confirmer ces conclusions.

Les paramètres à étudier seraient :

- Comparaison de patients pris en charge par automesure à des patients pris en charge par autocontrôle à des patients ayant reçu une éducation thérapeutique importante à un groupe témoin.

- Comparer les TIR, les évènements hémorragiques majeurs et mineurs, les évènements thromboemboliques, les risques de mortalité.
- Comparer le nombre d'INR effectués dans chaque groupe
- Notifier clairement en quoi consistait l'éducation thérapeutique fournie
- Effectuer un questionnaire d'adhésion tel que le MARS-5
- Relever les ressentis des patients de chaque groupe avec un questionnaire approprié
- Evaluer le coût de l'automesure dans le cadre du système de soins français

Actuellement, aucune étude ne réunit tous ces paramètres.

En France le rapport préliminaire de l'étude 4A n'observe pas d'amélioration avec l'utilisation de l'automesure par rapport au suivi en laboratoire d'analyse dans la prise en charge des patients traités par anticoagulants. La diminution des effets iatrogènes et l'augmentation de la qualité du traitement semblent provenir majoritairement du contexte de l'étude dans laquelle les patients ont reçu une éducation thérapeutique importante et sont fortement encadrés.



### **Actuellement on peut donc dire que :**

- L'automesure et l'autocontrôle présentent une qualité de prise en charge au moins équivalente à la prise en charge classique.
- Les résultats d'INR donnés par l'automesure sont équivalents à ceux réalisés en laboratoire d'analyse ou en clinique des anticoagulants
- Aucune différence significative d'efficacité n'a été montrée entre l'automesure et l'autocontrôle.
- Une éducation thérapeutique importante semble être le facteur prédominant dans l'efficacité d'une prise en charge par automesure ou autocontrôle.
- Les patients capables d'utiliser l'automesure doivent être sélectionnés et entraînés.
- L'automesure et l'autocontrôle semblent être les méthodes de suivi les plus appréciées des patients.
- Dans le cadre du système de soin français, l'automesure ne semble pas apporter une amélioration du coût de prise en charge.

## **4.7 Quelles utilisations pour l'automesure**

Il est clair que l'utilisation d'un appareil d'automesure ne s'adresse pas à tous les types de patients. Les compétences requises pour leur usage et la compréhension du traitement restreignent son utilisation à seulement la moitié des patients traités par anticoagulants oraux.<sup>74,75,77,89</sup>

De plus le coût élevé de l'appareil et des bandelettes, associé au fait qu'ils ne soient pas remboursés chez l'adulte, est un frein à leur utilisation.

L'appareil d'automesure ciblera donc préférentiellement des personnes qui ont les moyens d'investir dans ce type d'appareil, qui ont les connaissances suffisantes et les capacités

cognitives pour l'utiliser. Ce sont les personnes qui ont déjà très bien compris leur traitement, les enjeux de celui-ci et qui feront donc parti des personnes les plus adhérentes avec notamment une meilleure stabilité de leur INR.

L'apport est donc minime voire nul pour les personnes qui ont des problèmes d'adhésion ou de compréhension de leur traitement.

On peut toutefois percevoir plusieurs cadres alternatifs d'utilisation pour l'automesure :

- L'utilisation pour les patients « impliquables ».
- L'utilisation par les médecins généralistes afin de vérifier rapidement l'INR de leurs patients sous anticoagulants oraux que ce soit au cabinet ou lors de visites à domicile permettrait un suivi et une adaptation posologique rapide
- L'utilisation en maison de retraite par une infirmière pour vérifier l'INR d'un grand nombre de personnes
- A l'hôpital, l'utilisation au service des urgences ou en gériatrie par exemple permettrait d'avoir rapidement les résultats lors d'une admission ou en cas de besoins urgent.

L'utilisation par un médecin généraliste, par une infirmière en maison de retraite ou dans un service à l'hôpital pose le problème législatif de la biologie délocalisée. On n'est plus dans le cadre législatif de l'automesure.

La biologie délocalisée est définie par la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) comme : « l'ensemble des analyses réalisées par des médecins non biologistes ou du personnel non médical en dehors des locaux dédiés spécifiquement à la biologie médicale dans un établissement de soins ».<sup>102</sup>

En 2009 une réforme de la biologie médicale a été mis en place et a donné la norme NF EN ISO 22870 qui précise la définition de la biologie délocalisée : elle représente une « analyse réalisée à proximité du patient ou à l'endroit où il se trouve, dont le résultat peut entraîner une éventuelle modification des soins prodigués au patient ».<sup>103</sup> Cette norme prévoit la mise en

place d'un système de qualité, donne des précisions sur le métier de biologiste et sur l'organisation d'une équipe clinique.

D'après cette norme, la mise en place d'un système de biologie délocalisée nécessite la création d'un « Comité de biologie délocalisé ». Ce comité multidisciplinaire est composé d'un pôle gestion biologique, d'un pôle gestion clinique et d'un pôle gestion technique/logistique représentés par des biologistes, médecins, infirmières et techniciens de l'établissement ainsi qu'un coordonateur. Cette mise en place est complexe et semble peu réalisable dans le cadre d'une utilisation en maison de retraite ou par un médecin généraliste à son cabinet.

A l'hôpital la mise en place de ce système est beaucoup plus réalisable de par la taille de l'infrastructure plus apte à répondre aux exigences législatives. L'étude de Kong & al. de 2008<sup>104</sup> a étudié l'impact de l'utilisation d'un appareil d'automesure par rapport au contrôle classique réalisé par le service de biologie d'une clinique spécialisée dans les anticoagulants. Aucun impact sur les événements iatrogènes n'a été relevé par contre 87.5% des patients ont montré une satisfaction plus grande dans l'utilisation de l'appareil d'automesure et le temps global passé dans l'hôpital était réduit de 35 minutes (140 minutes contre 105 minutes). Aucune augmentation du coût n'a été relevée entre les deux groupes mais l'auteur précise que l'hôpital avait eu un prix compétitif du laboratoire commercialisant l'appareil d'automesure ce qui avait réduit considérablement le coût de l'automesure la rendant semblable au coût de l'analyse faite en service de biologie.

Un travail réalisé à Lyon dans le cadre d'une thèse en 2010 a étudiée l'utilisation de l'automesure dans le service des urgences lors de l'admission de patients pour épisodes hémorragiques graves. Le temps moyen pour obtenir l'INR après admission ainsi que le temps moyen d'injection de PPSB ont été comparés entre les patients pour lesquels un INR capillaire a été réalisé et les patients pour lesquels l'INR a été fait au service d'hématologie.

On remarque que l'INR capillaire a été réalisé en moyenne 20 minutes après l'arrivée du patient alors que l'INR issu du laboratoire d'hématologie était réalisée en moyenne 1h24 après l'admission. Le délai d'injection de PPSB est en moyenne de 3h40 lors de la mesure par INR capillaire contre 4h40 pour une analyse faite en hématologie. Le délai de prise en charge restant long a été expliqué par 26% de mesures d'INR capillaire non fonctionnelles. 57% du personnel soignant estime que le fait de ne pas avoir reçu une formation suffisante à l'utilisation de l'appareil associé à son utilisation dans le contexte des urgences a été la cause de complications au niveau manipulation. Les principales difficultés rencontrées étant le volume de la goutte de sang à prélever ainsi que le respect strict des conditions optimales d'utilisation de l'appareil.<sup>105</sup>

L'utilisation d'un appareil d'automesure dans le cadre hospitalier peut être envisagée mais elle ne pourra être efficace qu'à la suite d'une formation adéquate du personnel soignant.

En résumé, l'utilisation de cet appareil sera réservée aux patients ayant déjà le plus de connaissances et la meilleure capacité de compréhension sur leur traitement. Ces patients présentent le meilleur profil d'adhésion et donc de stabilité et d'efficacité du traitement avant même l'utilisation d'un appareil d'automesure.

Il est difficile de former à l'automesure des patients non adhérent ou ayant des problèmes de compréhension de leur pathologie et de leur traitement. C'est pourtant ces patients qui auraient le plus besoin d'amélioration dans leur prise en charge.

L'utilisation en maison de retraite ou par un médecin généraliste serait une avancée dans la prise en charge des patients sous anticoagulants oraux mais ne peut réellement être mise en pratique car elle doit faire face actuellement à un problème législatif qui règlemente et considère cette pratique comme de l'analyse biologique délocalisée.

## 4.8 Perspectives

### 4.8.1 Les nouveaux anticoagulants

Récemment trois nouveaux anticoagulants oraux ont été commercialisés en France et pourraient présenter une alternative au traitement par AVK ou par héparine : Le Rivaroxaban (Xarelto®), le Dabigatran (Pradaxa®) et l'Apixaban (Eliquis®). Ils ont obtenu l'AMM pour la prévention des événements thromboemboliques veineux dans la chirurgie orthopédique.<sup>72,106,107</sup>

Le Pradaxa® a obtenu une extension d'AMM en avril 2011 pour la fibrillation auriculaire.<sup>108</sup>

#### 4.8.1.1 Pharmacologie

Ces trois molécules n'agissent pas sur les facteurs vitamine K dépendants. Ils agissent en tant qu'inhibiteur direct de la thrombine pour le Dabigatran et inhibiteur direct du facteur Xa pour le Rivaroxaban et l'Apixaban.

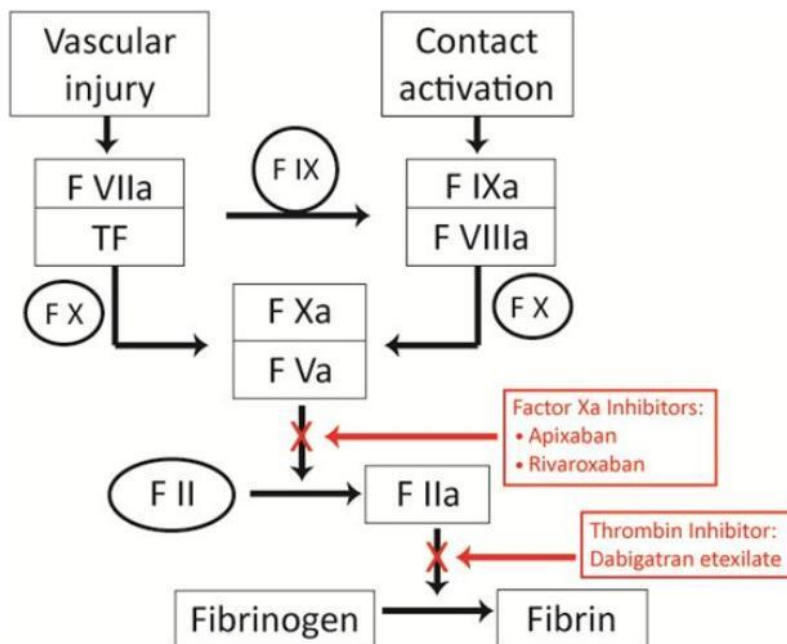


Figure 29 - Place des nouveaux anticoagulants dans la chaîne de la coagulation - Medscape<sup>109</sup>

	Dabigatran Etexilate	Apixaban	Rivaroxaban
<b>Target</b>	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
<b>Prodrug</b>	Yes	No	No
<b>Dosing</b>	Fixed, once daily	Fixed, twice daily	Fixed, once daily
<b>Bioavailability (%)</b>	6	50	80
<b>Monitoring</b>	No	No	No
<b>Half-life (h)</b>	12-14*	12.7	7-11
<b>Renal clearance (%)</b>	80	25	65
<b>Interactions</b>	P-gp inhibitors**	Potent CYP3A4 inhibitors†	Combined P-gp inhibitors + CYP3A4 inhibitors†

*\*In healthy volunteers, 14-17 hours in patients undergoing major orthopaedic surgery.  
\*\*P-glycoprotein (P-gp) inhibitors include verapamil, clarithromycin, and quinidine. Quinidine is contraindicated in patients receiving dabigatran.  
†Cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitors include ketoconazole, macrolide antibiotics, and protease inhibitors.*

**Figure 30 - Propriété pharmacologique du Dabigatran, Apixaban et Rivaroxaban – Gross PL & al. 2009<sup>110</sup>**

Ils ne présentent pas d'interactions alimentaires et la variabilité d'activité inter et intra individuelle est faible.

Leur utilisation ne nécessite aucun suivi biologique.<sup>111-113</sup>

Ils ne posent pas le problème de la sécabilité leur adaptation posologique ne se faisant pas au ¼ ou au ½ comprimé.

#### **4.8.1.2 Effets indésirables, interactions médicamenteuses et précautions d'emploi**

Le principal effet indésirable est le risque hémorragique.

Leur utilisation associée aux AINS, aux anticoagulants et aux antiagrégants plaquettaires est déconseillée pour augmentation des risques hémorragiques.

L'Apixaban et le Rivaroxaban sont métabolisés par le cytochrome P450, ils présentent donc des interactions avec les inhibiteurs de ce cytochrome tels que les antifongiques comme le kétoconazole ce qui provoquera une augmentation de l'activité anticoagulante et donc les

risques hémorragiques. Leur interaction avec les inducteurs de ce cytochrome tel que certains antiépileptiques comme la carbamazépine provoquera à l'inverse une diminution de leur activité.

Le Dabigatran et le Rivaroxaban sont substrat de la glycoprotéine P (PGP), ils présentent donc des interactions avec les inhibiteurs de la PGP comme certains antiarythmiques tel que la Quinidine ou encore l'amiodarone et le Vérapamil qui augmenteront l'activité anticoagulante et donc les risques hémorragiques.

Un bilan hépatique est nécessaire avant l'instauration du traitement car leur utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique.

Le Dabigatran et le Rivaroxaban nécessite un bilan rénal au préalable car ils ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère. (Clairance < 50 mL/min).<sup>111-113</sup>

#### **4.8.1.3 Leur place dans la stratégie thérapeutique**

Les études RE-NOVATE, RE-MODEL et RE-MOBILIZE ont comparé l'efficacité et les effets indésirables du Dabigatran par rapport à ceux de l'énoxaparine en prévention de la maladie thromboembolique après chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou de genou.<sup>114</sup> Elles ont montré la non-infériorité du Dabigatran par rapport à l'énoxaparine dans la réduction des événements thromboemboliques sans augmenter les risques hémorragiques.

Les études sur le Rivaroxaban ont donné des résultats similaires.<sup>115</sup>

Plusieurs études ont comparé l'efficacité et les effets indésirables de ces anticoagulants par rapport à ceux de la warfarine dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire.<sup>116-118</sup>

En ce qui concerne la réduction des risques de survenue d'évènements thromboemboliques le Rivaroxaban et le Dabigatran ont montré une non-infériorité à la warfarine et l'Apixaban a montré une supériorité.

En ce qui concerne la réduction des risques hémorragiques, les trois molécules ont montré une supériorité à la warfarine.

Par contre les avis de la HAS du 16 juillet 2008 et du 21 janvier 2009 ont conclu que dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique de hanche ou de genou, le Pradaxa® et le Xarelto® apportaient par rapport à l'énoxaparine une amélioration du service médical rendu mineure voir nulle.<sup>119,120</sup>

#### **4.8.1.4 Points négatifs**

- L'adhésion, l'éducation thérapeutique et le suivi : Les études montrent que ces molécules présentent autant de réduction des risques thromboemboliques et hémorragiques que la warfarine. Par contre cela a été montré dans le cadre d'études avec des patients fortement encadrés pour obtenir la meilleure adhésion possible. Par contre qu'elle est l'éducation thérapeutique prévue pour ces patients ? Sera-t-elle aussi importante que celle prévue pour une éducation sur les AVK car les risques d'évènements thromboemboliques restent les mêmes en cas de mauvaise adhésion ? Avec les AVK on a un moyen de surveiller l'adhésion et l'efficacité du traitement grâce à l'INR mais là on ne possède aucun moyen pour vérifier la prise correcte ou l'efficacité de celui-ci.
- Surdosage : Actuellement il n'existe aucun antidote pour les inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa contrairement aux AVK où l'on pouvait administrer la préparation PPSB ou de la vitamine K.
- Le coût : Ces nouveaux anticoagulants coûtent extrêmement chers par rapport à la Coumadine.
  - 189.83€ pour le Xarelto® 10 mg boîte de 30
  - 83.39€ pour le Pradaxa® 110 mg et 75 mg boîte de 30
  - 2.25€ pour la Coumadine 2 mg boîte de 20 et 6.90€ la Coumadine 5 mg boîte de 30.<sup>121</sup>



En prenant en compte les études sur la fibrillation auriculaire qui recommandait une posologie de 2 comprimés de Dabigatran ou de Rivaroxaban par jour cela représente un coût annuel de :

- 2001.36€ pour le Pradaxa®
- 4555.92€ pour le Xarelto®
- 172.8€ pour la Coumadine en prenant une base de 4 boîtes par mois et en comprenant le coût des analyses d'INR.<sup>122</sup>

Cela représente une différence annuelle respective de 4383€ pour le Xarelto® et 1827€ pour le Pradaxa® à l'heure actuelle, mais leur passage du statut de traitements préventifs à curatifs devrait provoquer une réduction de leur prix.

L'amélioration du service médical rendu par ces nouveaux anticoagulants par rapport à la Coumadine ou l'énoxaparine et le manque de recul vis-à-vis de leur utilisation et des risques iatrogènes potentiels nécessitent des études complémentaires.

Le surcoût qu'ils représentent par rapport aux thérapeutiques existantes peut poser la question de l'impact qu'il aurait s'il était consacré à l'éducation thérapeutique des patients sous AVK qui sont des traitements pour lesquels on possède un recul de plusieurs dizaines d'années.

#### ***4.8.2 Amélioration de la galénique des AVK : problème de la sécabilité***

La sécabilité reste un souci dans l'adaptation posologique d'un traitement par AVK. Les  $\frac{1}{4}$  et  $\frac{1}{2}$  comprimés sont parfois difficiles à faire notamment par le sujet âgé. Une étude dans le cadre d'une thèse de médecine à Paris en 2009 a comparé la sécabilité de la fluidione à celle de la Warfarine.<sup>123</sup> La première conclusion tirée est qu'il y a encore plus de variations dans la sécabilité avec l'utilisation d'un coupe-comprimé par rapport à une coupe manuelle. La

seconde est que la friabilité de la fluindione provoque une variation très importante de la quantité de produit découpé et ce quel que soit le moyen de coupe.

- L'écart moyen obtenu pour les ½ comprimés de warfarine est de 6.2%
- L'écart moyen obtenu pour les ½ comprimés de fluindione est de 11.8%
- L'écart moyen obtenu pour les ¼ de comprimés de fluindione est de 18.2%

A cela s'ajoute le facteur pharmacogénétique. Des polymorphismes modifiant le métabolisme des dérivés coumariniques via le cytochrome P450 ou modifiant la cible d'action des AVK via la réductase VKORC1 ont été mis en évidence. Une vingtaine de polymorphismes ont été décrits et permettraient d'expliquer 30 à 40% de la variabilité de la réponse au traitement en fonction de la dose absorbée.<sup>124-126</sup>

Les enquêtes de l'AFSSAPS réalisées en 2000 et 2003 ont montré un taux de prescriptions de la fluindione nettement supérieur aux autres AVK.

**Tableau 5 - taux de prescriptions des AVK en France entre 2000 et 2003**

<b>Spécialités</b>	<b>Quantité de prescriptions en % en 2000</b>	<b>Quantité de prescriptions en % en 2003</b>
Préviscan®, Fluindione	67.8	72.3
Sintrom®, Minisintrom®, Acénocoumarol	27.7	20.7
Coumadine®, warfarine	2.9	6.1

Actuellement, aucune recommandation française n'existe sur le choix de la molécule à prescrire, même si certaines recommandations internationales sont en faveur de l'utilisation de la warfarine.<sup>9</sup>

En ce qui concerne la fluindione une révision de la galénique serait nécessaire afin de diminuer la variabilité des doses dues à une trop grande friabilité en cas de coupe ou alors commercialiser des comprimés de fluindione 10 mg et 5 mg.

THESE SOUTENUE PAR : CSOPAKI Nicolas

TITRE : ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS

ORAUX : PLACE DE L'AUTOMESURE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

## CONCLUSION

Les anti-vitamines K sont des médicaments indispensables à l'arsenal thérapeutique. Ils restent néanmoins responsables de nombreux effets iatrogènes et de 13% des hospitalisations liées aux médicaments. Un suivi régulier associé à une éducation thérapeutique appropriée sont nécessaires à la réduction des risques iatrogènes.

En juillet 2008, deux appareils d'automesure de l'INR ont été commercialisés en France : le Coaguchek®XS et l'INRatio®. Ces appareils permettent un contrôle ambulatoire de l'INR.

L'objectif de ce travail était d'opérer une revue de la littérature sur l'intérêt de l'automesure de l'INR. Six méta-analyses ont été identifiées et complétées par une recherche manuelle ciblée.

Les différentes études montrent que leur utilisation permettrait une réduction médiane des risques thromboemboliques de 50%, des risques d'hémorragies majeures de 13% et des risques de mortalité de 36%. La fréquence des contrôles d'INR est supérieure à celle observée en suivi classique et pourrait être associée à une meilleure stabilisation de l'INR. L'utilisation de l'automesure améliore la qualité de vie perçue par le patient et le rend plus impliqué et autonome dans son traitement tout en renforçant sa relation avec le médecin.

En revanche, suivant les études observées, l'éducation thérapeutique faite aux patients et le suivi très rapproché dont ils bénéficiaient sembleraient être le facteur prédominant dans la réduction des évènements iatrogènes. En effet, on sait que lorsque des patients ont reçu une

éducation thérapeutique poussée sur leur traitement, cela a un impact direct sur la qualité de leur adhésion thérapeutique

A l'heure actuelle, on ne peut donc pas dire que l'utilisation de l'automesure est supérieure à l'éducation thérapeutique dans l'amélioration de la prise en charge d'un patient traité par AVK. Des études complémentaires seraient nécessaires pour clarifier ces conclusions.

L'arrivée sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux représente une avancée. Ils ne présentent pas plus d'effets indésirables que les AVK et ne nécessitent aucun suivi. En revanche, le manque de recul, l'absence de moyens de contrôles sur l'adhésion et l'efficacité du traitement via la mesure de l'INR, leur coût d'acquisition et l'absence d'antidote spécifique posent encore beaucoup de questions sur leur place dans la stratégie thérapeutique.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 11 octobre 2011

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christophe Ribuot



Mr Benoit Allenet

A handwritten signature in black ink, slanted upwards to the right.

# ANNEXE

## Annexe I – Aliment riche en vitamine K

Teneur en vitamine K (µg/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oeufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
100 - 1000				Brocoli Chou vert Laitue Cresson Persil Huile de colza Huile de soja Épinard Choux de Bruxelles			
10 - 100				Haricot vert Fève Chou rouge Chou-fleur Concombre Reine-claude Poireau Margarine Huile d'olive Pois			

Teneur en vitamine K (µg/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oeufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
1 - 10	Crème Beurre Fromage	Orge Avoine Pain complet Son de blé Céréales de petit déjeuner	Boeuf haché Foie de génisse et d'agneau	Pomme Aubergine Myrtille Carotte Céleri Huile de maïs Courgette Date Figue Raisin Huile de palme Pêche Prune Rhubarbe Fraise Tomate Huile de tournesol			
0,1 - 1,0	Lait de vache Yaourt	Maïs Pain blanc Spaghetti Riz complet Farine blanche Pétale de maïs	Bifteck Cuisse de poulet Côte de porc maigre Saucisse (porc et boeuf) Bacon maigre	Avocat Banane Huile de coprah Pomelo Mangue Melon Pastèque Champignon Orange Navet Cacahuète Ananas Pomme de terre	Oeuf	Pilchard en conserve Saumon en conserve Thon en conserve	

Consultation le 15/10/2011<sup>28</sup>

## Annexe II – Liste non exhaustive des plantes pouvant interagir avec les traitements

### cardio-vasculaires<sup>29</sup>

Herb	Purported Use	Cardiac Adverse Effect of Interaction
Alfalfa	Arthritis, asthma, dyspepsia, hyperlipidemia, diabetes	Increases bleeding risk with warfarin
Aloe vera	Wounds (topical), diabetes (oral)	Hypokalemia causing digitalis toxicity and arrhythmia
Angelica (dong quai)	Appetite loss, dyspepsia, infection	Increases bleeding risk with warfarin
Bilberry	Circulatory disorders, local inflammation, skin conditions, diarrhea, arthritis	Increases bleeding risk with warfarin
Butcher's broom	Circulatory disorders, inflammation, leg cramps	Decreases effects of alpha-blockers
Capsicum	Shingles, trigeminal and diabetic neuralgia	Increases blood pressure (with MAOI)
Fenugreek	High cholesterol	Increases bleeding risk with warfarin, hypoglycemia
Fumitory	Infection, edema, hypertension, constipation	Increases effects of beta-blockers, calcium-channel blockers, cardiac glycosides
Garlic	High cholesterol, hypertension, heart disease	Increases bleeding risk with warfarin
Ginger	High cholesterol, motion sickness, indigestion, antioxidant	Increases bleeding risk with warfarin
Ginkgo	Poor circulation, cognitive disorder	Increases bleeding risk with warfarin, aspirin, or COX-2 inhibitors Potential risk of seizures
Ginseng	Aging, diminished immunity, improves mental and physical capacity and stress tolerance	Increases blood pressure Decreases effects of warfarin Hypoglycemia
Gossypol	Male contraceptive	Increases effects of diuretics Hypokalemia
Grapefruit juice	Weight loss, to promote cardiovascular health	Increases effects of statins, calcium-channel blockers, or cyclosporines
Green tea	Improve cognitive performance, mental alertness, weight loss, diuretic	Decreases effects of warfarin (contains vitamin K)
Hawthorn	CHF, hypertension	Potentiates action of cardiac glycosides and nitrates
Irish moss	Ulcers, gastritis	Increases effects of antihypertensives
Kelp	Cancer, obesity	Increases effects of antihypertensive and anticoagulant agents
Khella	Muscle spasms	Increases effects of anticoagulant agents and calcium-channel blockers
Licorice	Ulcer, cirrhosis, cough, sore throat, infections	Increases blood pressure Hypokalemia May potentiate digoxin toxicity
Lily of the valley	CHF	Increases effects of beta-blockers, calcium-channel blockers, digitalis, quinidine, steroids
Ma-huang (ephedra)	Obesity, cough	Increases heart rate and blood pressure
Night-blooming cereus	CHF	Increases effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, antiarrhythmics, beta-blockers, calcium-channel blockers, cardiac glycosides
Oleander	Muscle cramps, asthma, cancer, CHF, hepatitis, psoriasis, arthritis	Heart block Hyperkalemia Arrhythmia Death
St. John's wort	Depression	Increases heart rate and blood pressure (with MAOI) Decreases digoxin concentration
Storphanthus	CHF	Increases effects of cardiac glycosides
Yohimbine	Impotence	Increases heart rate Increases or decreases blood pressure

### Annexe III – Liste des plantes pouvant diminuer l'effet des AVK<sup>30</sup>

Plante Aliments	Références	Références contradictoires
<i>Allium sativum</i> (Ail)	1 cas rapporté [32]	1 cas rapporté d'augmentation de l'effet [33]
Alcool chronique	2 études cas-témoins [20,34]	
Apport en vitamine K dans l'alimentation	1 étude observationnelle et une étude prospective chez l'homme [14] 5 études chez l'homme [15-17,19, 20] 1 cas rapporté [18] 1 revue de littérature [35]	1 étude chez l'homme ne montrant pas d'effet [34]
Suppléments alimentaires riches en vitamine K	1 cas rapporté [23] 3 cas rapportés [22] 1 étude chez l'homme [21]	
Régime hypoprotéinique et hyperglucidique	2 cas rapportés [36]	
<i>Persea americana</i> (Avocat, fruit)	2 cas rapportés [37]	
Co enzyme Q10	3 cas rapportés [38]	1 étude chez l'homme ne confirme pas l'interaction [39]
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng, racine)	Revue de la littérature [5,6,8,12,13,31] 1 étude chez l'homme [40]	1 étude chez l'homme ne confirme pas l'interaction [41] 1 étude chez le rat ne confirme pas l'interaction [42]
<i>Morinda citrifolia</i> (noni, fruit)	1 cas rapporté [27]	
<i>Hypericum perforatum</i> (Millepertuis, sommité fleurie)	Revue de la littérature [5,6,11,12,31] 26 cas rapportés [43] 1 étude chez l'homme [41] 7 cas rapportés [44]	
Nutrition entérale	1 cas rapporté [25] 1 cas rapporté [26] 2 cas rapportés et une étude in vitro [24]	
Soja	1 cas rapporté [4] 1 cas rapporté [45]	
Tabac	1 cas rapporté [46]	
<i>Camellia sinensis</i> (Thé vert, feuilles)	1 cas rapporté [47]	



**Annexe IV – Liste des plantes pouvant augmenter l’effet des AVK<sup>30</sup>**

Plante Aliments	Références	Références contradictoires
<i>Angelica sinensis</i> (Angélique, racine)	1 cas rapporté [48] 1 cas rapporté [49]	1 étude ne confirme pas l'interaction [50]
<i>Peumus boldus</i> (Boldo, feuille) et <i>Trigonella foenum-graecum</i> (fenugrec, fruit)	1 cas rapporté [51]	
<i>Matricaria chamomilla</i> (Camomille, feuilles)	1 cas rapporté [52]	
<i>Zingiber officinale</i> (Gingembre, rhizome)	1 cas rapporté [53]	1 étude chez le rat ne confirme pas l'interaction [54] 1 étude chez l'homme ne confirme pas l'interaction [55] 1 revue ne confirme pas l'interaction [56]
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo, feuille)	1 cas rapporté [57] 1 cas rapporté [58]	2 études chez l'homme ne confirment pas l'interaction [39,55]
<i>Harpagophytum procumbens</i> (racine)	1 cas rapporté [59]	
Huile de poisson	1 cas rapporté [60]	1 étude chez l'homme ne confirme pas l'interaction [61]
Jus de <i>Citrus grandis</i> (pamplemousse, fruit)	1 cas rapporté [8,62]	1 étude chez l'homme ne confirme pas l'interaction [63]
Jus de <i>Vaccinium macrocarpon</i> (canneberge, fruit)	1 cas rapporté [64] 1 cas rapporté [65] 12 cas rapportés [66]	
L carnitine	1 cas rapporté [67] 1 cas rapporté [68]	
<i>Lycium barbarum</i> (Lyciet de barbarie, feuilles)	1 cas rapporté [69]	
<i>Mangifera indica</i> (Mangue, fruit)	13 cas rapportés [70]	
Mélange de plante PC- SPES	1 cas rapporté [71]	
<i>Ruscus aculeatus</i> (Mélilot, sommité fleurie)	1 cas rapporté [72]	
<i>Carica papaya</i> (Papaye, fruit)	1 revue [6] 1 cas rapporté [59]	
Quilinggao	1 cas rapporté [73]	
Repas riche en graisse	1 étude chez l'homme [34]	
Sauge ( <i>Salvia miltiorrhiza</i> , racine)	3 études chez le rat [74-76] 1 cas rapporté [77] 1 cas rapporté [78] 1 cas rapporté [79] 1 cas rapporté [80]	
Vitamine E	1 cas rapporté [81] 1 cas rapporté [82]	1 étude chez l'homme ne confirme pas l'interaction [83]

# CoaguChek® XS System



## Getting Started



This is a CLIA waived system.



## GETTING STARTED ►

Follow these steps to get started using the meter:

1. Watch the *CoaguChek XS System Video*. It will help you get comfortable with the CoaguChek XS Meter and the testing procedure.
2. With this *CoaguChek XS System Getting Started* guide by the meter, follow the steps to perform your first test.

Then, as necessary, refer to the **User Manual**:

The *CoaguChek XS System User Manual* is a comprehensive guide to the meter and test strips. It is designed to provide answers to your questions about the meter's operation and use.

## INSTALLING BATTERIES & SETUP ►

### 1. Open Compartment



Open the battery compartment on the back of the meter.


### 2. Insert Batteries



Insert 4 AAA batteries according to the diagram inside the battery compartment.

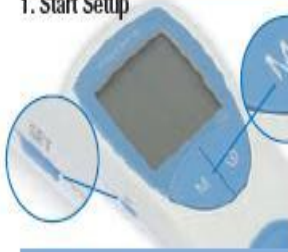
Right after you insert the batteries, you'll need to set the date and time.



The date and time settings are important. Each time you run a test, the meter compares its date with the test strip's expiration date. If the test strip is expired, the meter displays an error message and prevents you from running a test.


Whenever you put batteries in the meter, it automatically goes to Setup mode (where you set the date and time). You can also go to Setup mode at any time by pressing the SET button .

## SETTING DATE AND TIME ►

### 1. Start Setup

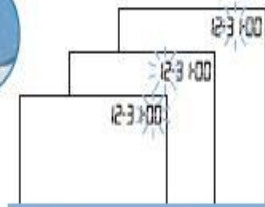



To set the date and time, you'll use these buttons:  to change a setting or  to accept a setting.



If the meter is not already in Setup mode, press .



The date format flashes in the upper right corner.



### 2. Set Date



Press . The year flashes.

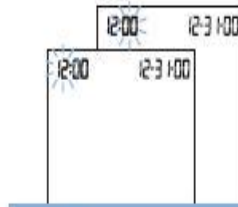
 to change the year then .


 to change the month then .



 to change the day then .



The time format flashes in the upper left corner.

### 3. Set Time



Press . The hour flashes.


 to change the hour then .

 to change the minutes then .


Power the meter off .

### 4. Check the Display



Press and hold the ON-OFF button . Make sure all the letters, numbers, and symbols on the display appear correctly.

Release .

Power the meter off .

## PREPARING FOR A TEST ▶

### 1. Gather Items



- CoaguChek XS Meter
- Container of test strips
- Test strip code chip
- CoaguChek lancet

### 2. Match Code



The code number on the test strip container and the code chip must match.

*Each box of test strips comes with a matching code chip. Every time you open a new box of test strips, you must replace the code chip.*

### 3. Insert Code Chip



Make sure the meter is off. With the code number facing up, insert the code chip into the code chip slot until it snaps into place.

### 4. Wash Hands



Have the patient wash his or her hands in warm, soapy water. Or, clean the fingertip with an alcohol wipe. *Make sure the fingertip is thoroughly dry.*

## TESTING ▶



### Before continuing, review these tips for getting a good blood drop.

Increasing the blood flow in the finger will help you get a good drop of blood, so keep in mind these tips:

- Warm the hand. Have the patient hold it under his or her arm, use a hand warmer, and/or wash with warm water.
- Have the patient let that arm hang by his or her side.
- Massage the finger from its base.

*Use these techniques until the fingertip has good color.*

### 1. Get Ready



Take a test strip out of the container.

#### Close the container tightly.

*Do not open a vial of test strips or touch a test strip with wet hands or wet gloves. This may damage the test strips. You have 10 minutes to use a test strip once you remove it from the container.*

### 2. Insert Test Strip



Slide the test strip into the test strip guide in the direction of the arrows until it stops.

*The meter powers on. The code number of the inserted code chip flashes on the display.*

### 3. Match Code



Confirm that the number displayed matches the number on the test strip container, then press **M**.

*If the numbers are different, first make sure that the correct code chip is inserted. If you are using the correct code chip but the numbers don't match, see the User Manual.*

*An hourglass appears as the meter warms the test strip. A flashing test strip and blood drop appear when ready for a sample.*

*You have 180 seconds to apply blood to the test strip.*

### 4. Collect Sample



Twist the protective cap off the CoaguChek lancet.

*Massage the finger until you see increased color in the fingertip.*

Keeping the hand down, press the tip of the lancet firmly against the side of the fingertip. Press the blue trigger button.

*Gently squeeze from the base of the finger to develop a hanging drop of blood.*

### 5. Apply Sample



Find the target area on the test strip. You can dose from the side or top.

*See the User Manual for more information.*

**Within 15 seconds of sticking the fingertip, apply the blood to the target area on the test strip.**

*Hold the blood drop to the test strip until you hear a beep. The flashing blood drop symbol will disappear.*

**Do not add more blood to the test strip. Do not touch the test strip.**

*The result appears in about 1 minute.*

### 6. Record Result



Record the result.

### 7. Clean Up



Place the used test strip and lancet in an approved container.

Power the meter off **⏻**.

*Note: If during testing the meter displays an error message, refer to the Error Messages section of the User Manual for an explanation and steps on how to proceed.*



COAGUCHEK is a trademark of Roche.

©2006-2009 Roche Diagnostics. All rights reserved.

Manufactured for and distributed in the U.S.A. by:  
Roche Diagnostics  
9115 Hague Road  
Indianapolis, IN 46256



www.coaguChek.com

0 4527983001 (03) 200-09 USA

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Calop J, Fernandez C, Limat S. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3<sup>e</sup> éd. Paris: Masson; 2008.
2. Queneau P. Grandmottet P. Rapport de la mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention, rapport au secrétaire d'Etat à la santé, Bernard Kouchner; 1998.
3. Code de la santé publique - Article R5121-153.
4. Schmitt E, Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse - Sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique. 1<sup>e</sup> ed. Montry: ESE; 2006.
5. Codé de la santé publique - Article R5121-170.
6. E\_Semio medecine interne. Sémiologie de l'hémostase. consulté le 10 octobre 2011, URL : [http://www.e-semio.uvsq.fr/modules/hemato/7\\_smiologie\\_de\\_lhmostase.html](http://www.e-semio.uvsq.fr/modules/hemato/7_smiologie_de_lhmostase.html).
7. AFSSaPS. Mise au point sur le bon usage des antivitamine K. 2009.
8. AFSSaPS. Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK. 2011.
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:160S-198S.
10. Vidal Recos. Traitement par AVK. consulté le 19 octobre 2011, URL : [http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1511&titre=Traitement\\_par\\_AVK](http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1511&titre=Traitement_par_AVK).
11. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:457S-482S.
12. Suivi biologique du traitement par antivitamine K - Etude de l'AFSSAPS. 2003.
13. Suivi biologique du traitement par antivitamine K - Etude de l'AFSSAPS. 2000.
14. HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.
15. AFSSaPS. Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK). 2009. consulté le 10 juillet 2011: URL: [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/fa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/fa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf).
16. ISMAAP. Thrombose et embolie. consulté le 10 octobre 2011: URL: <http://www.ismaap.org/index.php?id=205>.

17. SOS Attaque cérébrale. Infarctus cérébral. consulté le 10 octobre 2011: URL: <http://www.attaquocerebrale.org/qu-est-ce-que-l-avc-/infarctus-c-r-bral-transitoire-ou-constitu-ait-ou-aic.html>.
18. Michel P, Minodier C, La Thelize M, et al. Les événements indésirables graves associés aux soins dans les établissements de santé - ENEIS 2 - Sous la direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. 2009.
19. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, et al. Evenement indésirable asocié aux soins - ENEIS - Bulletin de la direction de la recherche des études de l'évaluation des statistiques; 2005.
20. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL, et al. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records. *Ugeskr Laeger* 2001;163:5370-8.
21. Aranaz-Andres JM, Aibar-Reimon C, Vitaller-Burillo J, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). *Int J Qual Health Care*. England; 2009:408-14.
22. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, et al. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust* 1995;163:458-71.
23. Amalberti R, Gremion C, Auroy Y, Michel P, et al. Les systèmes de signalement des événements indésirables en médecine - Études et résultats n°584, DREES. 2007.
24. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Regional Centers of Pharmacovigilance. Therapie* 1999;54:21-7
25. Boucherle D. Mortalité iatrogène médicamenteuse : enquête rétrospective au CHU de Grenoble en 2003. Grenoble: Université de Pharmacie Joseph Fourier; 2005.
26. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
27. AFSSaPS. Aliments riches en vitamine K. 2008. consulté le 16 juillet 2011:URL: [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions/(language)/fre-FR)
28. ANSES. Aliments riches en vitamine K. consulté le 2 octobre 2011. URL: <http://www.anses.fr/Documents/TNA-Fi-Vit-K.pdf>.
29. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:515-25.
30. Bourget S, Baudrant M, Allenet B, Calop J. Oral anticoagulants: a literature review of herb-drug interactions or food-drug interactions. *J Pharm Belg* 2007;62:69-75.
31. Baudrant M, Allenet B, Mariotte AM, Calop J. Effet d'un traitement par extraits de soja concentrés en isoflavones (Phytosoya®) sur l'efficacité d'un traitement par fluindione. *pharmactuel* 2004;37:256-60.
32. Al Hajje AH, Calop N, Bosson JL, Calop J, Allenet B. Which factors are associated to hemorrhagic adverse drug events related to antivitamin K. *Ann Pharm Fr* 2010;68(1):36-43.

33. Haynes R. Compliance in Health Care. Johns Hopkins University Press 1979:1-15.
34. Tourette-Turgis C, Rébillon M. Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre le VIH/Sida : de la théorie à la pratique. Comment dire ed; 2002.
35. Baudrant M, Calop N, Allenet B. Chap 62. L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts. 3ème ed. Paris: Masson; 2008.
36. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about? Rev Mal Respir 2005;22:31-4.
37. Price PE. Education, psychology and 'compliance'. Diabetes Metab Res Rev 2008;24:101-5.
38. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. Br J Clin Pharmacol 2007;63:383-4.
39. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED, Douglas KM, Kitas GD. 'Compliance' is futile but is 'concordance' between rheumatology patients and health professionals attainable?. Rheumatology (Oxford). England; 2006:1-5.
40. Cushing A, Metcalfe R. Optimizing medicines management : from compliance to concordance. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6):1047-58.
41. Robinson JD. An interactional structure of medical activities during acute visits and its implications. In: Health communication; 2003:27-59.
42. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2. Grenoble:Université Joseph Fourier; 2009.
43. Deccache A. La compliance des patients aux traitements des maladies chroniques : approche. Bruxelles: Université catholique de Louvain, Ecole de Santé publique, unité d'éducation pour la santé Réso; 1994.
44. Adherence to long-term therapies: evidence for action - Sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé. 2003.
45. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. J Behav Med 2008;31:213-24.
46. George J, Shalansky SJ. Predictors of refill non-adherence in patients with heart failure. British Journal of Clinical Pharmacology 2007;63:488-93.
47. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001;23:1296-310.
48. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003552.
49. Marshall HB. The Health belief model and personal health behavior. San Francisco: Society for Public Health Education; 1974.

50. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. United States; 2005;25:43-6.
51. Fuertes JN, Mislowack A, Bennett J et al. The physician-patient working alliance. *Patient Education and Counseling* 2007;66:29-36.
52. Koning CJ, Maillé A, Stevens I et al. Patients' opinions on respiratory care: do doctors fulfill their needs ? *J Asthma* 1995;32:355-63.
53. AFSSaPS. *Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale*. 2003.
54. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy*. *Lancet*. England; 1996:423-8.
55. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998;158(15):1641-7.
56. Foucaud J, Bury JA, Balcou-Debussche M, Eymard C - Sous la direction de l'INPES. *Education thérapeutique du patient - Modèles, pratiques et évaluation*. Saint-Denis : INPES; 2010.
57. Leger S, Allenet B, Pichot O, et al. Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events: a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease. *J Mal Vasc*. France; 2004:152-8.
58. HAS. *Éducation thérapeutique du patient - Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique*; Juin 2007.
59. Petersen ML, Wang Y, Van der Laan MJ, Guzman D, Riley E, Bangsberg DR. Pillbox organizers are associated with improved adherence to HIV antiretroviral therapy and viral suppression: a marginal structural model analysis. In: *Clin Infect Dis*. United States; 2007:908-15.
60. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563-71.
61. Maier C MD, Schuster E, Luger A, Eher R. Effect of a pocket-size tablet-dispensing device on glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2006;23:40-5.
62. Miller LG, Hays RD. Adherence to combination antiretroviral therapy: synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS Read* 2000;10:177-85.
63. Hayes TL, Cobbinah K, Dishongh T, et al. A study of medication-taking and unobtrusive, intelligent reminding. *Telemed J E Health* 2009;15:770-6.
64. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. *European Concerted Action on Anticoagulation*. *Lancet*. England; 1998:1505-9.
65. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. A multicentre randomised clinical endpoint study of PARMA 5 computer-assisted oral anticoagulant dosage. *Br J Haematol*. England; 2008:274-83.

66. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. *J Thromb Haemost.* England; 2008:935-43.
67. Jowett S, Bryan S, Poller L, et al. The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action on Anticoagulation (EAA) multicentre study. *J Thromb Haemost.* England; 2009:1482-90.
68. Coaguchek XS System - Manuel d'utilisation. consulté le 2 octobre 2011: URL: [http://www.poc.roche.com/en\\_US/pdf/DC-ART-04837991001WEB.pdf](http://www.poc.roche.com/en_US/pdf/DC-ART-04837991001WEB.pdf).
69. HAS. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé - Avis de la commission du 12 juillet 2011.
70. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par les antivitamines K. Octobre 2008. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese\\_inr\\_1437.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf).
71. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess.* England; 2007:iii-iv, ix-66.
72. AFSSaPS. Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 24 mars 2011. URL: [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Points-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-24-mars-2011-Communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Points-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-24-mars-2011-Communique/(language)/fre-FR).
73. ISMAAP. Reimbursement in European countries. consulté le 10 Octobre 2011: URL: <http://www.ismaap.org/index.php?id=71>
74. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003839.
75. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med.* United States; 2011:472-82.
76. Ward AM HC, Perera R. What are the basic self-monitoring components for cardiovascular risk management? *BMC Med Res Methodol* 2010;10:105.
77. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* England; 2006:404-11.
78. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2007;118:54-61.
79. Laurence C, Moss J, Briggs N, Beilby J, Group PTM. The cost-effectiveness of point of care testing in a general practice setting: results from a randomised controlled trial. *BMC Health Services Research* 2010;10:165.
80. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608-20.



81. Bauman ME, Black K, Bauman ML, et al. EMPoWarMENT: Edmonton pediatric warfarin self-management pilot study in children with primarily cardiac disease. *Thromb Res. United States*; 2010 Elsevier Ltd; 2010:e110-5.
82. Ryan F, O'Shea S, Byrne S. The 'carry-over' effects of patient self-testing: positive effects on usual care management by an anticoagulation management service. *Thromb Res. United States*; 2010 Elsevier Ltd; 2010:e345-8.
83. Pernod G, Labarere J, Yver J, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med* 2008;23:1441-6.
84. Dauphin C, Legault B, Jaffeux P, et al. Comparison of INR stability between self-monitoring and standard laboratory method: preliminary results of a prospective study in 67 mechanical heart valve patients. *Arch Cardiovasc Dis. Netherlands*; 2008:753-61.
85. Gialamas A, Yelland L, Ryan P, et al. Does point-of-care testing lead to the same or better adherence to medication? A randomised controlled trial: the PoCT in General Practice Trial. *Med J Aust* 2009;191:487 - 91.
86. Lalonde L, Martineau J, Blais N, et al. Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial. *Am Heart J. United States*; 2008:148-54.
87. Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost. England*; 2004:584-91.
88. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol. England*; 2004:557-64.
89. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol. Ireland*; 2005:37-45.
90. Gardiner C, Longair I, Pescott MA, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: does it work outside trial conditions? In: *J Clin Pathol. England*; 2009:168-71.
91. Wilt VM, Gums JG, Ahmed OI, Moore LM. Outcome analysis of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 1995;15:732-9.
92. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
93. Gialamas A, St John A, Laurence C, Bubner T. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: a systematic review. *Fam Pract* 2010;27:17 - 24.
94. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med. United States*; 1998:91-9.

95. Bubner T, Laurence C, Gialamas A, et al. Effectiveness of point-of-care testing for therapeutic control of chronic conditions: Results from the PoCT in General Practice Trial. *Med J Aust* 2009;190:624 - 6.
96. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med. United States*; 2004:2044-50.
97. Gialamas A, Yelland LN, Ryan P, et al. Does point-of-care testing lead to the same or better adherence to medication? A randomised controlled trial: the PoCT in General Practice Trial. *Med J Aust. Australia*; 2009:487-91.
98. Hua TD Vormfelde SV, Abu Abed M et al. Practice nursed-based, individual and video-assisted patient education in oral anticoagulation--protocol of a cluster-randomized controlled trial. *BMC Farm Pract* 2011;12:17.
99. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA. United States*; 1999:145-50.
100. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. The cost-effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. *J Gen Intern Med. United States*; 2000:31-7.
101. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. Cost-effectiveness in health and medicine. *J Ment Health Policy Econ* 1996;2(2):91-92.
102. Taboulet P, Feugeas JP. Biologie délocalisée ou centralisée ? Introduction au concept de biotest-dépendance. *JEUR* 2006;19:21-7.
103. HAS. Activités de biologie médicale et certification des établissements de santé. Mars 2011. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/activite\\_biologie\\_medicale\\_certification.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/activite_biologie_medicale_certification.pdf).
104. Kong MC, Lim TG, Ng HJ, Chan YH, Lee LH. Feasibility, cost-effectiveness and patients' acceptance of point-of-care INR testing in a hospital-based anticoagulation clinic. *Ann Hematol* 2008;87:905-10.
105. Cohet L. Intérêt de l'INR capillaire dans l'optimisation de la prise en charge des surdosages en AVK dans le service des urgences médicales du groupement hospitalier E. Herriot (Hospice civils de Lyon): Université Claude bernard Lyon 1; 2010.
106. AFSSaPS. autorisation de mise sur le marché du Xarelto. consultation le 28 septembre 2011: URL: <http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-de-medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-la-commercialisation/XARELTO-R>
107. AFSSaPS. Autorisation de mise sur le marché du Pradaxa. consulté le 28 septembre 2011: URL: [http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-de-medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-la-commercialisation/PRADAXA-R/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-de-medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-la-commercialisation/PRADAXA-R/(language)/fre-FR)

108. AFFSaPS. Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 28 avril 2011
109. Medscape education. Coagulation Simplified : Newer Oral Anticoagulant Agents. Consulté le 4 octobre 2011:URL: [http://www.medscape.org/viewarticle/725813\\_9](http://www.medscape.org/viewarticle/725813_9).
110. Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* United States; 2009:139-46.
111. EMA. Pradaxa - Summary of product characteristics. Mise à jour du 23/08/2011.
112. EMA. Eliquis - Summary of product characteristics. Mise à jour du 20/06/2011.
113. EMA. Xarelto - Summary of product Characteristics. Mise à jour du 04/03/2011.
114. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res.* United States: 2010 Elsevier Ltd; 2010:175-82.
115. Landman GW, Gans RO. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2011;364:1178; author reply
116. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
117. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
118. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
119. HAS. Avis de la commission de transparence sur le Xarelto - CT 6017. 21 janvier 2009.
120. HAS. Avis de la commission de transparence sur le Pradaxa - CT 5528. 16 juillet 2008.
121. Vidal. Le Dictionnaire; 2011.
122. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Biologie médicale nomenclature des actes. juin 2011.
123. Despres J. Etude de sécabilité comparée de la fluindione et de la warfarine. Paris: Faculté de médecine Paris Descartes; 2009.
124. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:101-10.
125. Siguret V, Gouin I, Golmard JL, Geoffroy S, Andreux JP, Pautas E. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms (CYP2C9) and warfarin maintenance dose in elderly patients. *Rev Med Interne* 2004;25:271-4.
126. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-41.



# Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**THESE SOUTENUE PAR NICOLAS CSOPAKI LE 8 NOVEMBRE 2011**

**ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX :  
PLACE DE L'AUTOMESURE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

**RESUME :**

Les anti-vitamines K sont des médicaments indispensables à l'arsenal thérapeutique. Ils restent néanmoins responsables de nombreux effets iatrogènes et de 13% des hospitalisations liées aux médicaments. Un suivi régulier associé à une éducation thérapeutique appropriée est nécessaire à la réduction des risques iatrogènes.

En juillet 2008, deux appareils d'automesure de l'INR ont été commercialisés en France : le Coaguchek®XS et l'INRatio®. Ces appareils permettent un contrôle ambulatoire de l'INR.

L'objectif de ce travail était d'opérer une revue de la littérature sur l'intérêt de l'automesure de l'INR. Six méta-analyses ont été identifiées et complétées par une recherche manuelle ciblée.

Les différentes études montrent que leur utilisation permettrait une réduction des risques thromboemboliques, des risques d'hémorragies majeures et des risques de mortalité. La fréquence des contrôles d'INR est supérieure à celle observée en suivi classique et pourrait être associée à une meilleure stabilisation de l'INR. L'utilisation de l'automesure améliore la qualité de vie perçue par le patient et le rend plus impliqué et autonome dans son traitement tout en renforçant sa relation avec le médecin.

En revanche, suivant les études observées, l'éducation thérapeutique faite aux patients et le suivi très rapproché dont ils bénéficiaient sembleraient être le facteur prédominant dans la réduction des événements iatrogènes.

A l'heure actuelle, on ne peut donc pas dire que l'utilisation de l'automesure est supérieure à l'éducation thérapeutique dans l'amélioration de la prise en charge d'un patient traité par AVK.

**MOTS CLES :** Anticoagulant, Antivitamine K, automesure, autocontrôle, éducation thérapeutique, Coaguchek, INRatio, iatrogénie

**COMPOSITION DU JURY :**

Président du jury de thèse : **Dr. B. ALLENET**

Directeur de thèse : **Dr. A. LEHMANN**

Membres du jury : **Dr. J. YVER**

**Dr. E. BORREL**

ADRESSE DE L'AUTEUR : 82 Avenue Aristide Bergès 38190 LANCEY

ADRESSE MAIL : nicolas.csopaki@hotmail.fr