



HAL
open science

Utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la gestion des traitements antivitamine K par le médecin généraliste : une étude de faisabilité

Charlotte Rachline

► To cite this version:

Charlotte Rachline. Utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la gestion des traitements antivitamine K par le médecin généraliste : une étude de faisabilité. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01162513

HAL Id: dumas-01162513

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01162513>

Submitted on 10 Jun 2015

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N°103

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la gestion des traitements antivitamine K par le médecin généraliste : une étude de faisabilité

Présentée et soutenue publiquement
Le 20 septembre 2012

Par

RACHLINE, Charlotte
Née le 14 octobre 1983 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Blanc, François-Xavier

Jury :

M. Le Professeur Fiessinger, Jean-Noël Président
Mme Le Professeur Goujard, Cécile
M. Le Docteur Postel-Vinay, Nicolas
M. Le Docteur Schwartz, Jean-Claude



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Jean-Noël Fiessinger. Merci pour l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A madame le Professeur Cécile Goujard. Tu me fais l'honneur d'être membre de mon jury. Reçois ici ma profonde considération.

A monsieur le Docteur Nicolas Postel-Vinay. Merci d'avoir inspiré ce travail, de tes conseils précieux et ta disponibilité, et de me faire l'honneur de siéger dans mon jury.

A monsieur le Docteur Jean-Claude Schwartz. Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury malgré votre emploi du temps surchargé, ce qui signifie beaucoup pour moi, et de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat et fait découvrir la médecine générale.

A monsieur le Docteur Xavier Blanc. Merci d'avoir dirigé ce travail, de m'avoir accordé ton temps sans compter, de m'avoir soutenue tout au long de sa réalisation et d'avoir guidé ma réflexion par tes conseils judicieux. Je n'aurais pu rêver de meilleur directeur !

A l'Association Bicestroise de Recherche et d'Investigations, et à son directeur monsieur le Docteur Philippe Le Bras, pour son soutien logistique et financier. Un grand merci.

Au Laboratoire Roche et à monsieur le Docteur Frédéric Eberlé, pour le prêt du CoaguChek[®] XS Pro et le don de bandelettes.

A la Fondation Caisse d'Épargne et des Solidarités et à monsieur le Docteur Bruno Favier, pour m'avoir permis de mener à bien cette étude au sein de 2 établissements.

Aux médecins coordonnateurs des sites investigateurs : mesdames et messieurs les Docteurs Sabine Cagnon, Karine Dètreille Saint Cast, Magali Guichardon, Bertrand Lathuillière, Arnaud Liard. Merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, de votre enthousiasme et de m'avoir permis de mettre en place cette étude au sein de vos établissements.

Au personnel soignant des sites investigateurs et aux médecins qui ont accepté de me répondre. Cette étude n'aurait pu se faire sans vous, soyez assurés de ma reconnaissance.

Aux équipes des services qui m'ont accueillie pendant mes semestres d'internat : urgences de Foch et Robert Debré, médecine interne à Nanterre, pneumologie à Bicêtre, réanimation médicale à Bécclère, SAMU 91 / SMUR de Corbeil. Ce fut une période extraordinaire, en grande partie grâce à vous, et je ne vous oublierai pas. Une pensée particulière pour mes co-internes préférées, Axelle, Aurélie, Céline, Laurence et Léa, et pour les Docteurs Claire Moreau, Cécile Thorette, Geneviève Richard, Jérôme Aulagnier, Nicolas Briole, Vincent Daneluzzi, Dominique Monchicourt, Benjamin Sztrymf.

A ma famille et mes amis, qui m'ont toujours soutenue et encouragée. Je ne vous dirai jamais assez à quel point je vous aime. Merci d'être là.

Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours.

Louis Pasteur

TABLE DES MATIÈRES

Page de titre	1
Remerciements.....	2
Table des matières	4
Liste des abréviations	7
INTRODUCTION	8
MISE AU POINT	9
1. Généralités sur les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK)	9
1.1. Historique	9
1.2. Indications thérapeutiques	10
1.3. Propriétés pharmacologiques	10
1.3.1. Pharmacodynamie	10
1.3.2. Pharmacocinétique	11
1.4. Facteurs influençant l'efficacité d'un traitement par AVK	13
1.4.1. Facteurs métaboliques	13
1.4.2. Facteurs génétiques	13
1.4.3. Interactions médicamenteuses	14
1.5. Effets indésirables du traitement par AVK	14
1.5.1. Risque hémorragique	14
1.5.2. Autres effets indésirables	16
1.6. Surveillance biologique du traitement par AVK	16
1.6.1. Principe	16
1.6.2. Paramètres mesurés : TQ, TP, INR	17
1.6.3. Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible	18
1.6.4. Rythme	18
2. Etat des lieux de la prescription d'AVK en France.....	19
2.1. Molécules disponibles	19
2.2. Épidémiologie	19
2.3. Instauration et suivi	20
2.4. Iatrogénie	20
2.5. Equilibre du traitement et éducation thérapeutique du patient	20
3. Dispositifs d'automesure de l'INR	21
3.1. Une stratégie d'amélioration de l'équilibre thérapeutique des AVK	21
3.1.1. Education thérapeutique des patients	21
3.1.2. Cliniques d'anticoagulants	22
3.1.3. Logiciels d'aide à la prescription	23
3.2. Présentation des dispositifs d'automesure de l'INR	24
3.2.1. Principe	24
3.2.2. Automesure, autocontrôle et utilisation par les professionnels de santé	24

3.3.	Performances des dispositifs de mesure de l'INR capillaire	25
3.3.1.	Fiabilité	25
3.3.2.	Efficacité de l'autosurveillance de l'INR	26
3.3.3.	Efficacité d'une utilisation par les professionnels de santé	30
3.4.	Etat des lieux à l'étranger	31
3.4.1.	Recommandations internationales	31
3.4.2.	Diffusion des dispositifs d'automesure de l'INR.....	31
3.5.	Etat des lieux en France	33
3.5.1.	Diffusion des dispositifs d'automesure de l'INR.....	33
3.5.2.	Réglementation	33
3.5.3.	Disponibilité.....	34
3.5.4.	Coût et possibilités de remboursement	34
4.	Dispositifs d'automesure de l'INR et patients résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) : rationnel	36
4.1.	EHPAD : définition, mode de fonctionnement	36
4.2.	Epidémiologie : vieillissement de la population française	37
4.3.	Le traitement par AVK est plus fréquent chez les sujets âgés	37
4.4.	Le risque hémorragique des AVK augmenterait avec l'âge	37
4.4.1.	... Oui pour certains	38
4.4.2.	... Non pour d'autres	38
4.4.3.	Facteurs liés à l'âge pouvant influencer le risque hémorragique sous AVK	39
4.5.	Avantages théoriques d'une mesure de l'INR capillaire en EHPAD.....	40
MATÉRIEL ET MÉTHODES		41
1.	Type d'étude - objectifs.....	41
2.	Méthodologie	41
2.1.	Critères d'inclusion	41
2.2.	Epidémiologie de la prescription d'AVK en EHPAD	41
2.3.	Mesure de l'INR capillaire en EHPAD par le personnel soignant ; protocole	42
2.3.1.	Formation du personnel soignant à l'utilisation du dispositif de mesure de l'INR capillaire ...	42
2.3.2.	Utilisation du dispositif de mesure capillaire de l'INR en EHPAD par le personnel soignant .	43
2.3.3.	Evaluation de l'acceptabilité du dispositif de mesure de l'INR capillaire en EHPAD par le personnel soignant et les médecins généralistes	43
3.	Aspects éthiques.....	44
4.	Risques liés à l'étude	44
5.	Analyse statistique	45
RÉSULTATS		46
1.	Etat des lieux de la prescription d'AVK en EHPAD	47
2.	Mesure de l'INR capillaire en EHPAD par le personnel soignant	49
2.1.	Population.....	49
2.2.	Résultats	50
2.2.1.	INR capillaires	50
2.2.2.	Acceptabilité du dispositif par le personnel soignant	51
2.2.3.	Acceptabilité du dispositif par les médecins traitants.....	53

DISCUSSION	55
1. Données originales apportées par notre étude	55
1.1. Epidémiologie de la prescription d'AVK en EHPAD	55
1.2. Validité de la mesure de l'INR capillaire chez les sujets âgés	56
1.3. Faisabilité de la mesure de l'INR capillaire par les soignants en EHPAD	57
1.3.1. Oui, la mesure de l'INR capillaire est possible en EHPAD	57
1.3.2. Difficultés pratiques.....	58
1.3.1. Aspects financiers	59
1.3.2. Difficultés réglementaires	60
1.3.3. Perspectives : vers une mesure de l'INR capillaire par les soignants en ville ?	62
2. Forces et faiblesses de l'étude	62
3. La mesure de l'INR capillaire ou veineux, bientôt obsolète ?	64
3.1. Mesure non invasive de la coagulation	64
3.2. Nouveaux anticoagulants oraux	65
3.2.1. Présentation	65
3.2.2. Efficacité, indications et avantages potentiels	66
3.2.3. Risque hémorragique et inconvénients d'emploi.....	67
 CONCLUSION	 69
 BIBLIOGRAPHIE	 70
 ANNEXES	 88
1. Annexe 1 : Document à destination du personnel soignant des EHPAD expliquant le déroulement de l'étude et le mode d'emploi du CoaguChek® XS Pro.	88
2. Annexe 2 : Questionnaire destiné au personnel soignant des EHPAD.	90
3. Annexe 3 : Questionnaire destiné aux médecins généralistes.	93
4. Annexe 4 : Courrier électronique explicatif à destination des médecins généralistes.	96
5. Annexe 5 : Le CoaguChek® XS Pro (Roche Diagnostics)	98

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AVK : Antivitamine K
CAC : Clinique d'Anticoagulants
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EP : Embolie pulmonaire
EHPA : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
HAS : Haute Autorité de Santé
IC95% : Intervalle de Confiance à 95%
INR : International Normalized Ratio
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
ISMAA : International Self-Management Association of oral Anticoagulation
ISMAAP : International Self-Management Association of oral Anticoagulated Patients
ISI : Indice International de Sensibilité des thromboplastines
LABM : Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale
LPP : Liste des Produits et Prestations remboursables
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAS : Pression Artérielle Systolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PIVKA : Protéines Induites par l'Absence de Vitamine K
RR : Risque Relatif
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VKORC1 : Vitamin K Oxyde Reductase Complex 1

INTRODUCTION

Depuis plus de 50 ans, l'anticoagulation orale par antivitamine K (AVK) est devenue le traitement de référence des pathologies thrombotiques (1). Son efficacité est indissociable de son principal risque : la survenue d'évènements hémorragiques parfois graves (2).

En raison des caractéristiques pharmacologiques complexes des AVK (3) et de leurs nombreuses interactions médicamenteuses (4), ce traitement est marqué par une importante variabilité inter- et intraindividuelle imposant le recours à une surveillance biologique de l'effet anticoagulant obtenu. Le paramètre mesuré est l'International Normalized Ratio (INR), en théorie fiable et reproductible d'un laboratoire à l'autre (5). Dans la plupart des indications des AVK, l'INR cible est de 2,5 (entre 2,0 et 3,0), un INR inférieur à 2 traduisant un sous-dosage et un risque thrombo-embolique, alors qu'un INR supérieur à 3 est en faveur d'un risque hémorragique majoré (6). Plus rarement, il est nécessaire d'atteindre des INR supérieurs à 3,0 (intervalle cible 3,5-4,5) pour limiter le risque thrombotique, notamment en présence de valves cardiaques mécaniques (7).

En raison de ses complications hémorragiques, l'anticoagulation orale par AVK est aujourd'hui l'un des traitements médicamenteux les plus iatrogènes, responsable en France de 12,3% des hospitalisations pour effet iatrogène (8) et de 5 000 à 6 000 décès estimés par an (9). L'équilibre thérapeutique précaire et insuffisant des AVK (10) semble en être à l'origine.

Parmi les initiatives développées pour tenter d'améliorer cet état de fait, les dispositifs de mesure de l'INR capillaire, apparus à la fin des années 1980, ont fait la preuve de leur efficacité en autosurveillance par le patient, en améliorant la proportion de temps où l'INR se situe dans l'intervalle thérapeutique et en diminuant les récurrences thrombotiques sans majorer le risque hémorragique (11,12). Ces dispositifs peuvent également être utilisés par les professionnels de santé dans la surveillance de l'INR.

Après une revue de la littérature introduisant les dispositifs de mesure de l'INR capillaire, nous présentons ici les résultats d'une étude de faisabilité concernant l'utilisation de ces dispositifs par les soignants en charge de sujets résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées (EHPAD), population cible intéressante en raison de la fréquence de la prescription d'AVK en son sein (9) et du risque hémorragique particulier auquel elle est exposée (polymédication, chutes, comorbidités).

MISE AU POINT

1. Généralités sur les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK)

1.1. Historique

Les médicaments antivitamine K ont été découverts par hasard dans les années 1920 aux Etats-Unis, suite à la survenue d'hémorragies spontanées décimant des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (*Melilotus alba*) avarié (13). Le responsable fut identifié en avril 1940 par Campbell et Link (14) : la 4-hydroxycoumarine, baptisée dicoumarol et administrée pour la première fois chez l'humain en 1941 (15). La warfarine, premier AVK de synthèse, vit le jour en 1948 lors de la mise au point d'un raticide provoquant des hémorragies intestinales aiguës fatales chez ces animaux (16). D'une efficacité supérieure au dicoumarol, administrée avec succès chez l'homme à partir de 1955 (17), il faudra pourtant attendre les travaux de l'équipe de Stenflo sur le rôle de la vitamine K dans les mécanismes de coagulation (18), en 1974, pour que son mécanisme d'action soit élucidé. Aujourd'hui, il existe une dizaine de molécules regroupées au sein de deux familles (**tableau 1**). La molécule de référence reste la warfarine, à laquelle sont consacrées la plupart des études disponibles sur les AVK.

Tableau 1. Principaux médicaments AVK disponibles.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial
Dérivés de la 4-hydroxycoumarine	Warfarine	Coumadine [®]
	Acénocoumarol	Sintrom [®] , Minisintrom [®]
	Biscoumacétate d'éthyle	Tromexane [®]
	Tioclomarol	Aspegmone [®]
	Phenprocoumone	Marcoumar [®]
Dérivés de l'indane-1,3-dione	Fluindione	Previscan [®]
	Bromindione	Fluidane [®]
	Phéninidione	Pindione [®]
	Anisindione	Unidone [®]

1.2. Indications thérapeutiques

L'anticoagulation orale par AVK constitue le traitement de référence des pathologies thrombotiques. Elle prévient la formation ou l'extension d'une thrombose ou d'une embolie. Selon l'AFSSAPS, les indications validées par des études cliniques ou un consensus professionnel sont les suivantes (1) :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Maladie thrombo-embolique veineuse : traitement curatif (en relais de l'héparine) et prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, prévention (chirurgie de hanche).
- Infarctus du myocarde :
 - prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...) en relais de l'héparine ;
 - prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde, en cas d'intolérance à l'aspirine.
- Prévention des thromboses veineuses sur cathéter (à faible dose).

Dans la plupart de ces indications, les AVK sont prescrits pour un traitement au long cours (plus d'un an). Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) concernent essentiellement la prévention et le traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire.

1.3. Propriétés pharmacologiques

1.3.1. Pharmacodynamie

Les AVK ont une action anticoagulante indirecte via l'inhibition de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (3).

La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (vitamine K1) ou synthétisée par la flore intestinale (vitamine K2). Elle est absorbée grâce aux sels biliaires. Sous sa forme réduite, elle intervient dans la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs

de la coagulation : les facteurs II, VII, IX et X, ainsi que deux inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et son cofacteur la protéine S (**figure 1**). La vitamine K réduite sert de cofacteur pour une carboxylase hépatique qui transforme ces précurseurs inactifs en facteurs biologiquement actifs par gamma-carboxylation, les rendant ainsi capables de se fixer, en présence de calcium ionisé, sur les phospholipides servant de support aux réactions de coagulation.

Les AVK, de structure chimique proche de la vitamine K, entrent en compétition avec celle-ci au niveau du site de fixation de l'enzyme responsable de la synthèse de la vitamine K réduite, une oxyde réductase (3). Ils inhibent cette enzyme et bloquent ainsi le cycle de la vitamine K, empêchant la réaction de gamma-carboxylation. En présence d'AVK, les facteurs de coagulation vitamine K dépendants restent agammacarboxylés : ce sont les PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K), dosables dans le plasma mais biologiquement inactifs. La demi-vie de ces différents facteurs varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). L'équilibre du traitement étant atteint au bout de 4 demi-vies environ, ceci explique que l'équilibre d'un traitement par AVK nécessite plusieurs jours.

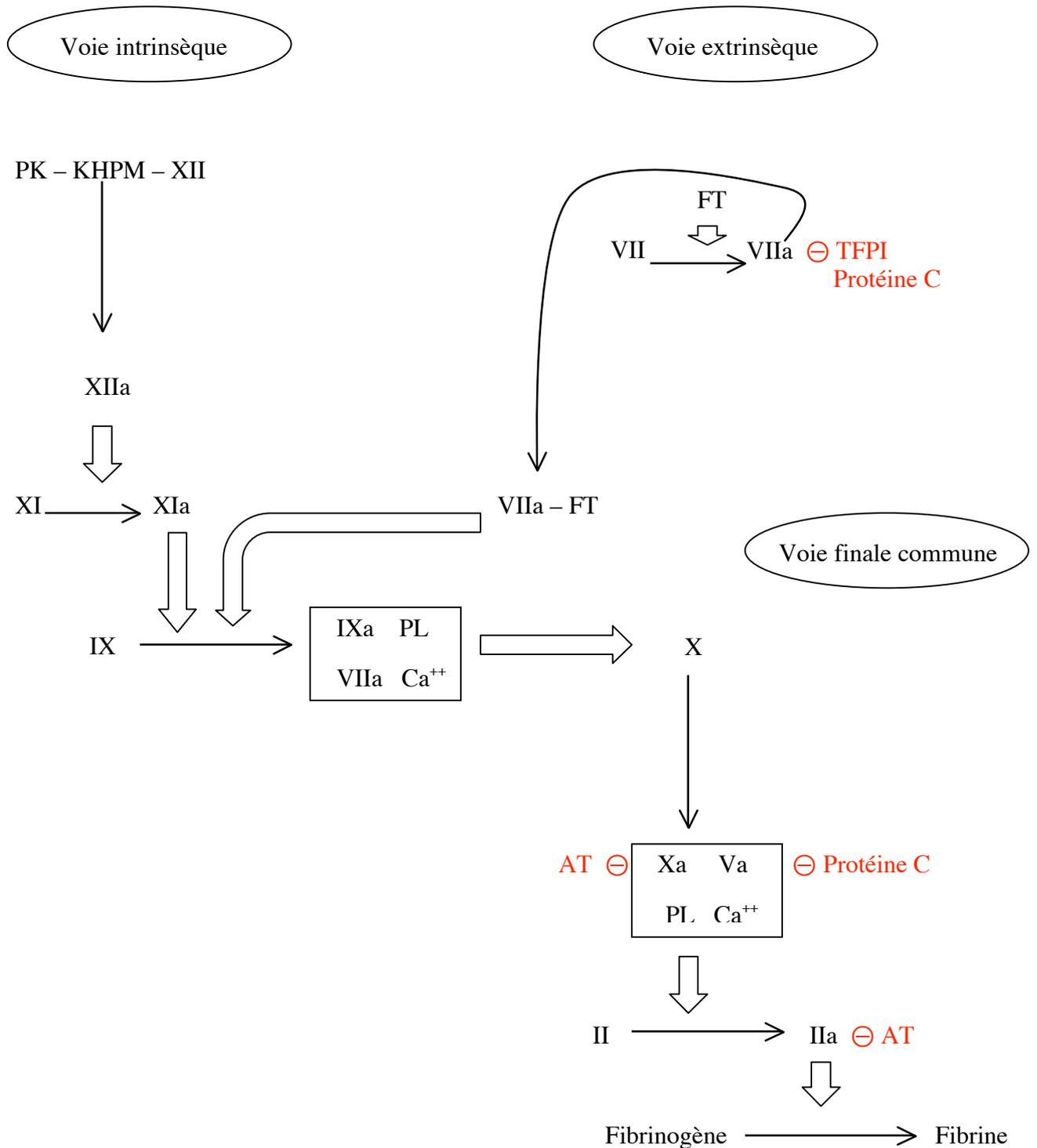
Au début d'un traitement par AVK, la diminution précoce et rapide de la protéine C peut induire un état d'hypercoagulabilité transitoire responsable de nécroses cutanées, justifiant l'association initiale à un traitement par héparine.

1.3.2. Pharmacocinétique

L'absorption digestive des AVK est importante et rapide et s'effectue principalement au niveau de l'estomac et du jéjunum (3). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures. Les AVK se lient de façon réversible et très importante à l'albumine (90% à 97%). La fraction libre, qui correspond à la forme active, subit un métabolisme oxydatif hépatique important via les enzymes CYP2C9 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP2C19 du cytochrome P450. L'élimination se fait soit par la bile sous forme de métabolite inactif, soit par voie urinaire sous forme de produit pur lié à l'albumine qui sera filtrée au niveau glomérulaire (3).

La demi-vie des AVK varie selon la spécialité. On distingue classiquement les AVK à demi-vie courte (acénocoumarol) et à demi-vie longue (warfarine, fluindione). Les AVK traversent la barrière hémato-placentaire, et diffusent dans le lait maternel (sauf la warfarine).

Figure 1. Cascade de la coagulation.



PK : prékallicroéine
 KHPM : kininogène de haut poids moléculaire
 FT : facteur tissulaire
 X : facteur de coagulation – Xa : facteur de coagulation activé
 PL : phospholipides
 TFPI : tissue factor pathway inhibitor
 AT : antithrombine

1.4. Facteurs influençant l'efficacité d'un traitement par AVK

L'anticoagulation orale par AVK est marquée par une grande variabilité inter- et intraindividuelle : pour une même posologie, l'effet anticoagulant obtenu sera très variable. En effet, de nombreux facteurs entrent en jeu dans la modulation de la réponse aux AVK.

1.4.1. Facteurs métaboliques

Une alimentation riche en vitamine K1 (choux-fleurs, épinards, abats...) entraîne une diminution de l'effet anticoagulant des AVK. A l'inverse, toute malabsorption (diarrhée, obstruction biliaire), en diminuant l'absorption de vitamine K1 exogène, potentialise l'action des AVK. Un déséquilibre de la flore intestinale (par exemple lors de certains traitements antibiotiques) majore l'action des AVK en diminuant la synthèse endogène de vitamine K2. Les états d'hypoprotidémie sévère majorent l'effet anticoagulant des AVK par le biais d'une augmentation de la fraction libre active. L'insuffisance hépato-cellulaire et l'insuffisance rénale, en diminuant l'élimination des AVK, potentialisent leur action.

1.4.2. Facteurs génétiques

Des découvertes récentes ont montré qu'un polymorphisme touchant un seul nucléotide (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) est impliqué dans la réponse thérapeutique à la warfarine, expliquant en partie la sensibilité individuelle à cette molécule. Deux SNP concernent le gène codant pour l'enzyme CYP2C9, qui appartient au système du cytochrome P450 : les variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Ils résultent en une diminution du métabolisme hépatique de la warfarine, augmentant ainsi sa demi-vie. Les sujets porteurs de ces allèles, à l'état homozygote ou hétérozygote, auront donc une sensibilité accrue à la warfarine et un risque hémorragique majoré (19). Dans une moindre mesure, la présence de ces mutations augmente également les manifestations hémorragiques des patients sous acénocoumarol (20). Les autres SNP concernent la sous-unité 1 du complexe Vitamine K Oxyde Réductase (VKORC1), cible d'action de la warfarine. Ils sont à l'origine de la production d'enzymes de sensibilité variable à l'inhibition par la warfarine, se traduisant cliniquement par une hypersensibilité ou au contraire une résistance à ce traitement (21).

1.4.3. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses des AVK sont nombreuses, principalement décrites dans la littérature sous forme de cas cliniques. Dans une revue systématique parue en 2005, Holbrook *et al.* (4) ont retenu une cinquantaine de molécules susceptibles d'interagir avec la warfarine pour lesquels les niveaux de preuve étaient satisfaisants.

Les mécanismes incriminés sont variés :

- Réduction du métabolisme hépatique : allopurinol, azathioprine, kétoconazole, micronazole, métronidazole (potentialisation)
- Augmentation de la fraction libre du médicament : phénylbutazone, indométacine, salicylés, AINS, fibrates, sulfamides hypoglycémiantes (potentialisation)
- Augmentation du métabolisme hépatique des AVK par effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 : barbituriques, antiépileptiques tels que la carbamazépine ou la phénytoïne, rifampicine, griséofulvine, névirapine, efavirenz (réduction d'effet)
- Diminution de l'absorption digestive des AVK : cholestyramine, sucralfate (réduction d'effet).

L'association des AVK aux antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel) majore fortement le risque hémorragique via l'inhibition de la fonction plaquettaire.

D'autres médicaments ont une influence démontrée sur l'intensité de l'anticoagulation sans que le mécanisme soit parfaitement élucidé : c'est le cas du paracétamol (22) (potentialisation) ou de certaines statines.

En ce qui concerne les antibiotiques (potentialisation), il est difficile de faire la part des choses entre la pathologie causale infectieuse et son traitement. Cependant, certaines molécules sont plus souvent incriminées que d'autres : les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

1.5. Effets indésirables du traitement par AVK

1.5.1. Risque hémorragique

La complication la plus fréquente des AVK est intrinsèquement liée à leur mode d'action : l'effet anticoagulant, qui induit de fait une augmentation du risque d'hémorragie. C'est un

effet dose-dépendant, présent tout au long du traitement mais maximal dans les trois premiers mois d'instauration (23).

De nombreuses études ont pour objet les accidents hémorragiques sous AVK, généralement divisés en trois catégories : hémorragies mineures, majeures et fatales. La survenue d'une hémorragie majeure constitue le critère de jugement principal dans la plupart des essais thérapeutiques, mais sa définition est variable selon les auteurs, rendant la comparaison des résultats délicate. Pour cette raison, sa fréquence est difficile à évaluer avec précision ; l'indication du traitement par AVK, le type de molécule prescrite et les caractéristiques de la population étudiée doivent également être pris en compte. L'incidence des hémorragies majeures sous AVK est estimée selon les auteurs entre 0,5 et 4,2% par an (2), mais il faut garder à l'esprit que ces résultats concernent une population sélectionnée, mieux surveillée que dans la pratique quotidienne. Les facteurs de risque reconnus sont l'intensité de l'anticoagulation, certaines caractéristiques liées au patient (comorbidités, interactions médicamenteuses) et la durée du traitement.

En 2001, Makris *et al.* (24) ont proposé une classification standardisée des manifestations hémorragiques liées aux anticoagulants, partiellement reprise par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis en 2004 (25) :

- Hémorragies fatales (objectivées cliniquement, radiologiquement ou par une autopsie)
- Hémorragies graves ou majeures :
 - Par leur localisation, engageant le pronostic vital ou fonctionnel : hémorragie intracrânienne, intraoculaire, rétropéritonéale, hématome musculaire profond avec syndrome des loges.
 - Et/ou leur importance : perte de 2 points d'hémoglobine ou nécessité de transfusion de culots globulaires, retentissement hémodynamique (PAS < 90 mmHg, PAM < 65 mmHg, oligurie).
 - Et/ou leur caractère non contrôlable par les moyens usuels, pouvant nécessiter un geste hémostatique invasif urgent tel que chirurgie, radiologie interventionnelle ou endoscopie.
- Hémorragies bénignes : tout autre manifestation hémorragique.

Le risque hémorragique lié aux AVK est indissociable du traitement en lui-même puisqu'il résulte de leur mode d'action. C'est pourquoi il ne doit pas être analysé seul, mais toujours

corrélé au bénéfice escompté. Dans une méta-analyse sur données individuelles de patients inclus dans 6 essais cliniques parue en 2002 (26), van Walraven *et al.* ont montré que traiter par AVK plutôt que par aspirine pendant un an 1 000 patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire permettait d'éviter 23 accidents vasculaires cérébraux, tout en étant à l'origine de 9 accidents hémorragiques majeurs. Ainsi, si l'efficacité des AVK n'est plus à démontrer à l'échelon collectif, le rapport bénéfice-risque individuel doit être estimé au mieux en tenant compte des facteurs de risque hémorragique de chaque patient.

1.5.2. Autres effets indésirables

Plus rarement, les AVK peuvent être à l'origine de manifestations immuno-allergiques. Leur survenue dans le cadre d'un traitement par un dérivé de l'indanedione impose son arrêt définitif. La clinique est variable (fièvre, éosinophilie, œdème de Quincke, prurit, urticaire, toxidermie, vascularite, cytopénie, atteinte rénale, hépatique ou pulmonaire) ; la guérison sans séquelles est la règle. Encore moins fréquentes, les manifestations immuno-allergiques occasionnées par les coumariniques comprennent des éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt du traitement, et de très rares cas de vascularite ou d'atteinte hépatique.

Les autres effets indésirables recensés sont une diarrhée pouvant s'accompagner de stéatorrhée, de très rares arthralgies et d'exceptionnels cas de nécrose cutanée localisée parfois en rapport avec un déficit congénital en protéine C (27) ou S (28).

1.6. Surveillance biologique du traitement par AVK

1.6.1. Principe

Les AVK ont une marge thérapeutique étroite. La posologie optimale ne peut être déterminée à l'avance en raison de leur grande variabilité interindividuelle et les causes d'interférence chez un même patient sont multiples. Un sous-dosage expose au risque de récurrence thrombo-embolique, tandis qu'un surdosage accentue le risque hémorragique. Indispensable, la surveillance biologique d'un traitement par AVK permet de rechercher la dose optimale, c'est-à-dire induisant une activité anticoagulante efficace sans pour autant trop augmenter le risque hémorragique.

1.6.2. Paramètres mesurés : TQ, TP, INR

Le temps de Quick (TQ) est un paramètre biologique explorant l'activité anticoagulante des facteurs I, II, V, VII et X (voie extrinsèque et voie finale commune). Il correspond au temps mis par un plasma citraté pour coaguler en présence de thromboplastine calcique, réactif jouant un rôle d'activateur tissulaire de la coagulation. Différentes thromboplastines sont disponibles sur le marché, dérivées de la préparation de référence internationale de l'OMS.

Le taux de prothrombine (TP) correspond à l'expression en pourcentage du temps de Quick du patient par rapport à un groupe témoin. Il s'obtient à partir d'une droite de conversion, appelée droite de Thivolle, construite par chaque laboratoire avec ses réactifs à partir de dilutions successives d'un plasma témoin normal (*ie* dont le TP vaut 100%). Le TP permet de diminuer les biais liés aux modes de mesure des différents laboratoires mais il varie en fonction du réactif utilisé.

L'International Normalized Ratio (INR) est un mode d'expression du temps de Quick qui tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée pour la mesure du TQ. Adopté en 1983 par l'OMS (5), il est réservé à la surveillance d'un traitement anticoagulant oral par AVK et se calcule par la formule :

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

avec TQ patient : TQ mesuré pour le patient à tester
TQ témoin : TQ du groupe témoin (TP = 100%)
ISI : Indice de Sensibilité International

L'ISI est spécifique du réactif thromboplastine utilisé. Il varie en sens inverse de sa sensibilité, c'est-à-dire sa réactivité à la baisse des facteurs de coagulation induite par les AVK : plus celle-ci augmente, plus l'ISI diminue. Par définition, l'ISI de la thromboplastine de référence de l'OMS est égal à 1,0.

Grâce à ce mode de calcul, l'INR permet de réduire la variabilité inter-laboratoire puisqu'il est indépendant du réactif utilisé ; en théorie, des INR réalisés dans différents laboratoires sont tout à fait comparables. L'INR physiologique vaut 1. Plus l'INR augmente, plus

l'activité anticoagulante est forte. En pratique, il existe un effet anticoagulant dès que l'INR est supérieur à 1,5.

1.6.3. Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible

La valeur d'INR correspondant au niveau d'anticoagulation optimal diffère selon l'indication du traitement. Dans les deux indications principales que sont l'arythmie complète par fibrillation auriculaire et la maladie veineuse thrombo-embolique, plusieurs auteurs ont montré qu'un effet anticoagulant modéré défini par un INR cible compris entre 2,0 et 3,0 réduisait le risque de survenue d'évènements hémorragiques majeurs sans diminuer l'efficacité du traitement sur les manifestations thrombotiques (29–31). En 2008, une méta-analyse de 19 études (98 900 patients-années de suivi) indiquait que le risque relatif d'hémorragies était de 2,7 [intervalle de confiance à 95% (IC95%) 1,8-3,9 ; $p < 0,01$] lorsque l'INR se situait entre 3,0 et 5,0, et de 21,8 (IC95% 12,1-39,4 ; $p < 0,01$) lorsque l'INR était supérieur à 5,0 (6). A l'inverse, une activité anticoagulante faible (INR entre 1,5 et 2,0) était associée à un plus fort taux de récurrences thrombotiques. L'indication thérapeutique et le type d'AVK n'avaient pas d'influence sur ces résultats.

1.6.4. Rythme

Le rythme des contrôles de l'INR est variable selon les études. En règle, à l'instauration du traitement, l'INR est surveillé tous les 2 à 3 jours, puis espacé progressivement jusqu'à un intervalle de 4 à 6 semaines à l'équilibre du traitement. En France, l'AFSSAPS a édicté des recommandations (32) concernant le rythme de surveillance de l'INR d'un patient sous AVK. Le premier prélèvement, réalisé dans les 48 ± 12 heures après la première prise, sert à dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie. Le deuxième contrôle a lieu 3 à 6 jours après la première prise en fonction des résultats du premier INR et permet d'apprécier l'efficacité anticoagulante. Par la suite, l'INR sera contrôlé tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation (INR compris entre 2 et 3 sur 2 prélèvements successifs), puis espacé progressivement jusqu'à un contrôle au minimum mensuel à l'équilibre.

2. Etat des lieux de la prescription d'AVK en France

2.1. Molécules disponibles

En France, trois spécialités pharmacologiques sont commercialisées (**tableau 2**), qui possèdent un schéma commun d'autorisation de mise sur le marché (1).

Tableau 2 : Médicaments antivitamine K disponibles en France.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Demi-vie
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom [®] 4mg	8 heures
		Minisintrom [®] 1mg	
	Warfarine	Coumadine [®] 5mg	35 à 45 heures
		Coumadine [®] 2mg	
Indanedione	Fluindione	Previscan [®] 20mg	31 heures

2.2. Épidémiologie

Le nombre exact de patients sous AVK en France n'est pas connu avec certitude. Selon l'AFSSAPS, le traitement par AVK concernait 580 000 personnes en 2000 (1% de la population), 900 000 personnes en 2008 (32) et 1,1 million de personnes en 2011 (1,8% de la population) (9). L'augmentation de la consommation d'AVK est aussi reflétée par le nombre de boîtes vendues, qui est passé de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010 (9).

En 2009, en région parisienne, une thèse de médecine générale comptabilisait 173 patients sous AVK parmi la patientèle de 27 médecins généralistes (n=7 447), soit une prévalence de 2,32% au sein d'une population de soins primaires (33).

La population concernée est âgée et généralement polymédiquée. Deux enquêtes, réalisées par l'AFSSAPS en 2000 et 2003 (34,35) auprès de patients présentant une ordonnance d'AVK dans 500 pharmacies françaises, retrouvaient un âge médian de 67,3 ans (extrêmes 23-99 ans). Ces patients présentaient en moyenne 4,5 médicaments associés avec certaines ordonnances comportant jusqu'à 15 co-prescriptions. Dans la thèse de médecine générale sus-citée, l'âge moyen était de 72,5 ans.

La molécule la plus répandue est la fluindione (de 70% à 80% des prescriptions) (35,36). En 2000, la warfarine était prescrite dans 3% des cas (36) ; sa part est passée à 9,5% en 2011 (9).

2.3. Instauration et suivi

En général, le traitement par AVK est initié par un médecin spécialiste (le plus souvent un cardiologue) et le suivi est assuré dans plus de 90% des cas par un médecin généraliste (36). En France, la mesure de l'INR s'effectue le plus souvent sur du sang veineux, prélevé par ponction veineuse périphérique par une infirmière à domicile ou directement en laboratoire d'analyses médicales. Le laboratoire transmet ensuite la valeur de l'INR au médecin (par fax ou par téléphone dans les 24h et par courrier), qui adapte la dose d'AVK, généralement là aussi par téléphone (37), et fixe la date du prochain contrôle d'INR. En règle, la prise d'AVK s'effectue en fin de journée, toujours à la même heure, afin de permettre un ajustement posologique le soir même de la constatation d'un INR déséquilibré prélevé le matin.

2.4. Iatrogénie

Les AVK se situent au premier rang des accidents médicamenteux en France, principalement en raison de leurs complications hémorragiques. En 1998, d'après une enquête réalisée par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (38), les accidents hémorragiques liés aux AVK étaient à l'origine du plus fort taux d'hospitalisation pour effet iatrogène : 13% soit environ 17 300 entrées par an dont 4 000 décès. En 2000, 8% des patients hospitalisés pour une hémorragie cérébro-méningée ou médullaire étaient traités par AVK (39). En 2007, l'étude EMIR (8) indique que le taux est resté quasiment identique malgré les campagnes d'information menées par l'AFSSAPS : les AVK étaient responsables de 12,3% des hospitalisations pour effet iatrogène. En 2011, 5 000 à 6 000 décès leur ont été imputés (9).

2.5. Equilibre du traitement et éducation thérapeutique du patient

Les études françaises, qui datent du début des années 2000, indiquent que les patients ne sont globalement pas suffisamment éduqués (34,35). Si 80% des patients se déclaraient informés des risques du traitement par AVK, plus de la moitié ne connaissaient pas les signes annonciateurs d'un surdosage ; 44% des patients ne connaissaient pas leur INR cible et 66% ne savaient pas qu'un saignement devait les alerter (36). Une étude observationnelle rétrospective menée entre 2000 et 2003 a montré qu'au cours d'une année, les patients avaient passé 40% du temps avec une valeur d'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique (36).

3. Dispositifs d'automesure de l'INR

3.1. Une stratégie d'amélioration de l'équilibre thérapeutique des AVK

L'équilibre thérapeutique médiocre des AVK est une problématique mondiale. Dans une méta-analyse de 2006 portant sur 67 études (57 155 patients-années de suivi), van Walraven *et al.* ont montré que la proportion de temps passé dans l'intervalle thérapeutique d'INR n'était que de 63,6% (IC95% 61,6-65,6) (10). Le fait d'être inclus dans un essai clinique avait également une influence significative : dans les études évaluant l'équilibre du traitement par AVK en pratique de routine, le taux de temps passé dans l'intervalle cible était de 56,7% (IC95% 51,5-62,0) contre 66,4% (IC95% 59,4-73,3 ; $p < 0,0001$) dans les essais randomisés. Autrement dit, la grande majorité des patients passe en réalité près de la moitié du temps hors de l'intervalle d'INR recommandé, c'est-à-dire avec un risque de complications majoré si l'on considère la forte corrélation entre valeur d'INR et survenue d'évènements cliniques. Différentes stratégies ont ainsi vu le jour pour tenter d'améliorer cet état de fait préoccupant. Elles concernent d'une part l'éducation thérapeutique des patients, d'autre part l'amélioration des conditions de suivi de l'INR : structures spécialisées telles que les cliniques d'anticoagulants, logiciels d'aide à la prescription et dispositifs d'automesure de l'INR.

3.1.1. Education thérapeutique des patients

En France, l'accent a été mis sur l'information des praticiens et des patients. Ainsi, l'AFSSAPS a mené plusieurs campagnes de communication auprès des professionnels de santé en 2001, 2004 et 2009 afin de favoriser le bon usage des AVK : rappels concernant les indications, les interactions médicamenteuses, les modalités d'initiation du traitement, le rythme optimal de contrôle des INR... Des documents d'information ont été conçus à l'attention des patients et sont disponibles sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, ex-AFSSAPS) (40). L'utilisation d'un carnet de suivi des AVK, permettant de noter régulièrement les résultats d'INR, est recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché des spécialités concernées (1). Les patients peuvent aussi tester leurs connaissances sur internet : depuis juin 2008, le site internet automesure.com propose à destination des patients un didacticiel « Quizz sur les anticoagulants de la famille des antivitamine K : dix questions pour éviter les accidents » (41) réalisé par des médecins du

service de médecine vasculaire de l'hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP, Paris) en collaboration avec l'AFSSAPS.

Un programme d'éducation thérapeutique structurée, baptisé Educ'AVK, a également été mis en place par le service de médecine vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble au milieu des années 2000. Son efficacité a été évaluée par une étude prospective randomisée multicentrique (42) concernant des patients traités pour une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire (n=302). Après 3 mois, le taux d'hémorragies (toute gravité confondue) était de 1,9% chez les patients ayant bénéficié du programme Educ'AVK contre 8,5% (p=0,01) dans le groupe témoin suivi en médecine de ville. Les auteurs mettaient en évidence une réduction du risque de survenue d'évènements cliniques hémorragiques ou thrombotiques dans le groupe intervention [risque relatif (RR) 0,25 ; IC95% 0,1-0,7 ; p<0,01]. Depuis, ce programme a été pérennisé au sein du réseau ville-hôpital GRANTED des pathologies vasculaires.

Il n'existe pas d'étude française récente de grande ampleur ayant évalué l'impact de ces différentes mesures sur l'équilibre thérapeutique des AVK. La dernière étude des Centres régionaux de pharmacovigilance, parue en 2007, indiquait que les AVK occupaient toujours la première place de la iatrogénie médicamenteuse (8).

3.1.2. Cliniques d'anticoagulants

Les cliniques d'anticoagulants (CAC) sont des structures spécialisées dans la gestion des traitements anticoagulants, regroupant une équipe pluridisciplinaire (médecins, infirmières, biologistes...). Elles ont deux missions : l'éducation thérapeutique des patients et le suivi du traitement anticoagulant, avec adaptation posologique (souvent par le biais d'un logiciel d'aide à la prescription, *cf* p. 23).

Leur influence sur l'équilibre thérapeutique des AVK a fait l'objet de plusieurs études. La méta-analyse de van Walraven *et al.* (10) a montré que le pourcentage de temps où l'INR était situé dans l'intervalle thérapeutique atteignait 65,6% (IC95% 63,7-67,7) pour les patients suivis en CAC contre 56,7% (IC95% 51,5-62 ; p<0,0001) en médecine de ville.

La première CAC a été créée en 1949 aux Pays-Bas ; en 2003, on en dénombrait près de 80 dans ce pays, qui assuraient le suivi de plus de 90% des patients traités par AVK (43). Les CAC se sont développées en Italie (255 CAC suivant 30% des patients sous AVK), en Espagne, en Allemagne, en Angleterre et aux Etats-Unis. Ce sont des structures autonomes qui prennent entièrement en charge le patient dès l'instauration du traitement par AVK. Le

prélèvement d'INR est effectué au sein même de la CAC avant la consultation (Italie) ou au domicile par des infirmières de la structure qui peuvent adapter la dose d'AVK grâce aux logiciels d'aide à la prescription (Angleterre, Hollande).

Cette organisation est très éloignée du modèle français, où le médecin traitant joue un rôle central. Pour cette raison, le fonctionnement des CAC françaises est différent : sans s'y substituer, elles travaillent en étroite collaboration avec les praticiens de soins primaires et les laboratoires d'analyses médicales. La première CAC française a vu le jour à Toulouse en 1989 et suit actuellement près de 300 patients. Les résultats d'une étude rétrospective non publiée présentés en 2002 ont montré que ces patients passaient un pourcentage de temps plus important dans l'intervalle thérapeutique d'INR prédéfini qu'avec un suivi classique en médecine de ville ($70,1\% \pm 12,5\%$ contre $54,1\% \pm 19,7\%$; $p < 0,001$) (44). D'autres CAC ont été créées à Paris, Limoges, Saint-Etienne, Brest, Rouen, Grenoble, Dôle et Strasbourg. L'étude randomisée multicentrique COMPARE (45) visant à évaluer leur efficacité n'a pas permis de mettre en évidence une réduction du risque d'évènements thrombotiques et hémorragiques majeurs dans le groupe CAC malgré des résultats préliminaires encourageants présentés en 2007 (46).

3.1.3. Logiciels d'aide à la prescription

Développés au milieu des années 1980, les logiciels d'aide à la prescription sont utilisés par la plupart des CAC pour l'ajustement posologique des AVK. Ils calculent la nouvelle dose en tenant compte du résultat de l'INR obtenu et de l'INR cible et fixent la date du prochain contrôle à partir de divers éléments (INR actuel, durée écoulée depuis le dernier contrôle, nombre d'adaptations posologiques ayant déjà été effectuées et nombre d'INR équilibrés pour un patient donné).

Une méta-analyse de 9 études randomisées (1 336 patients) parue en 1998 a montré que l'utilisation de ces logiciels augmentait de 29% le temps où l'INR est situé dans l'intervalle thérapeutique (47). Le premier essai contrôlé randomisé de grande ampleur évaluant l'efficacité clinique de ces logiciels a été publié en 2008 (48). Menée par *l'European Concerted Action on Anticoagulation*, cette étude comparait l'ajustement des doses par un médecin seul ou à l'aide d'un logiciel (PARMA 5 ou DAWN AC) pour 13 052 patients sous AVK (18 617 patients-années de suivi) au sein de 32 centres répartis dans 13 pays. Les résultats montrent une tendance non significative à la diminution du nombre d'évènements cliniques (hémorragiques et thrombotiques) dans le groupe logiciel, avec une amélioration

significative du pourcentage de temps passé dans l'intervalle d'INR cible (+1,2% ; IC95% 0,7-1,8 ; $p < 0,001$). Cependant, le suivi du groupe témoin était assuré par des centres sélectionnés dont on peut penser qu'ils obtiennent de meilleurs résultats qu'en pratique de routine ; ainsi, l'influence de ces logiciels a pu être minimisée par le design de l'étude.

3.2. Présentation des dispositifs d'automesure de l'INR

3.2.1. Principe

Les appareils de mesure de l'INR sur prélèvement de sang capillaire ou coagulomètres portables, plus communément appelés dispositifs d'automesure, sont des lecteurs permettant d'obtenir un INR en quelques minutes à partir d'une goutte de sang capillaire total prélevée au bout du doigt et appliquée sur une bandelette réactive, à la manière des lecteurs de glycémie capillaire. Sur certains appareils, le résultat peut aussi être obtenu à partir d'un échantillon de sang veineux total non citraté. Ces dispositifs existent depuis le milieu des années 1980 (49). Le sang total déposé sur la bandelette entre en contact avec un échantillon de thromboplastine et l'appareil mesure le temps de coagulation par détection optique ou électrochimique (méthode ampérométrique). Cette valeur est convertie en équivalent TP plasmatique par un microprocesseur interne et exprimée sous forme d'INR ; la formule de conversion est établie par le constructeur par comparaison à la méthode de référence en laboratoire.

3.2.2. Automesure, autocontrôle et utilisation par les professionnels de santé

La mesure de l'INR capillaire entre dans le cadre de ce que les anglo-saxons nomment *point-of-care testing (POCT)*, le plus souvent traduit en français par l'expression « mesure au lit du malade ». Cette expression est réductrice car elle occulte l'un de ses avantages majeurs, à savoir la possibilité pour le patient de pratiquer le prélèvement à domicile, hors de l'hôpital. Trois stratégies, regroupées sous le terme générique d'autosurveillance de l'INR, sont permises par les dispositifs de mesure de l'INR capillaire (50) :

- Automesure (*patient self-testing, self-monitoring*) : le patient effectue lui-même la mesure de l'INR capillaire à l'aide du dispositif, mais l'ajustement posologique est réalisé par le professionnel de santé (médecin généraliste ou spécialiste, libéral ou

hospitalier, pouvant exercer au sein d'une clinique d'anticoagulants). Cette stratégie s'apparente à celle de l'automesure tensionnelle.

- Autocontrôle ou autogestion (*patient self-management*) : le patient réalise lui-même la mesure de l'INR capillaire (automesure) et procède également à l'adaptation posologique de son traitement, à la manière des diabétiques ajustant leurs doses d'insuline en fonction de leur glycémie capillaire.
- Mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé à l'aide du dispositif (*alternate site testing*).

3.3. Performances des dispositifs de mesure de l'INR capillaire

3.3.1. Fiabilité

Les dispositifs de mesure de l'INR capillaire existent depuis près de vingt ans ; le recul est suffisant pour affirmer leur fiabilité et leur reproductibilité, surtout avec les dernières générations disponibles sur le marché.

Le dispositif le plus étudié est le CoaguChek® (Roche Diagnostics), dont la majorité des études publiées estiment qu'il possède plus de 80% de concordance technique. Schiach *et al.* (51) soulignent, quel que soit le dispositif utilisé, que la concordance technique est moindre lorsque l'INR mesuré est > 4 ; c'est pourquoi la plupart des recommandations officielles conseillent de contrôler l'INR par un nouveau prélèvement capillaire, voire un prélèvement d'INR veineux, quand l'INR est > 4 .

Dans une revue parue en 2012, après avoir analysé les résultats de 22 études, Christensen *et al.* ont conclu à une précision, une concordance technique et clinique satisfaisantes pour l'ensemble des coagulomètres portables, considérant les « imprécisions inhérentes à la technique de mesure de l'INR » (52). En effet, malgré la standardisation théorique des résultats par le calcul de l'INR, celui-ci n'est pas parfaitement reproductible d'un laboratoire à l'autre. L'ISI de la thromboplastine utilisée explique partiellement cette variabilité, qui est sans doute également due au caractère dynamique du processus de coagulation mesuré par l'INR, très différent d'autres variables discrètes telles que la glycémie dont la reproductibilité est meilleure (53). D'autre part, il faut surtout tenir compte de la concordance clinique, satisfaisante pour les dispositifs d'auto-surveillance de l'INR ; en effet, même s'il existe des

différences minimales d'INR par les 2 méthodes de mesure, celles-ci ne seront pas forcément significatives en terme d'événements cliniques.

L'*European Concerted Action on Anticoagulation* insiste par ailleurs sur la nécessité de contrôles qualité internes et externes fréquents, de l'appareil lui-même et de ses consommables (bandelettes), afin de garantir la validité des résultats d'INR dans le temps. Les appareils de dernière génération disposent tous de procédures de contrôle qualité internes ; les procédures de contrôle qualité externes, comme la comparaison régulière avec un INR veineux obtenu en laboratoire d'analyses par la méthode de référence, sont standardisées dans certains pays mais pas toujours effectuées en pratique (54).

3.3.2. *Efficacité de l'autosurveillance de l'INR*

Les avantages potentiels de ce type de surveillance sont nombreux. Dès 1989, Ansell soulignait que la surveillance classique de l'INR en laboratoire par le médecin était lourde, chronophage, coûteuse et source de délais voire d'erreurs dans la gestion des doses d'AVK (49). L'autonomisation des patients, à la manière de ce qui existe déjà chez les hypertendus pratiquant l'automesure tensionnelle ou les diabétiques adaptant eux-mêmes leurs doses d'insuline, pourrait favoriser un meilleur équilibre du traitement. Les indications thérapeutiques des AVK ont ceci en commun avec l'hypertension artérielle et le diabète qu'elles constituent le plus souvent des pathologies silencieuses dont on sait qu'elles ne favorisent pas l'observance. Mieux informé, mieux éduqué, moins dépendant du médecin, le patient devient actif face à sa maladie. La mesure de l'INR capillaire, moins contraignante qu'une mesure classique en laboratoire d'analyses, pourrait aussi contribuer à augmenter la fréquence des contrôles. Depuis le milieu des années 1990, de nombreux travaux ont été publiés, s'intéressant à l'influence des coagulomètres portables sur l'équilibre de l'INR et sur la survenue d'évènements cliniques lors du traitement par AVK.

Dans la méta-analyse de 2006 de van Walraven *et al.* sus-citée (10), l'autosurveillance de l'INR était l'un des seuls facteurs ayant une influence significative sur l'équilibre thérapeutique des AVK, avec le fait d'être inclus dans un essai randomisé et le type de molécule utilisée. Chez les patients pratiquant l'autosurveillance, l'INR était situé dans l'intervalle cible 2,0-3,0 pendant 71,5% du temps (IC95% 65,2-77,7) contre 63,1% (IC95% 61,0-65,2 ; p=0,03) dans le cas contraire.

En 2010 est parue une méta-analyse Cochrane (11) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'autosurveillance de l'INR sur des critères cliniques. Garcia-Alamino *et al.* ont analysé 18 essais randomisés contrôlés rassemblant les données de 4 723 patients (55–72). La durée moyenne de suivi était de 12 mois, avec de fortes disparités selon les études. Le groupe témoin était suivi en CAC (8 études), en soins primaires (8 études) ou les deux (2 études). Les patients du groupe autosurveillance avaient reçu une formation préalable dont les modalités étaient variables selon les études et pratiquaient l'automesure (6 études), l'autocontrôle (11 études) ou les deux (1 étude).

L'autosurveillance diminuait de moitié la survenue d'évènements thrombotiques (RR 0,50 ; IC95% 0,36-0,69 ; $p < 0,0001$), que ce soit en automesure ou en autocontrôle. Bien qu'une seule des études conclue à une diminution de la mortalité, l'analyse combinée des résultats montrait une réduction globale de la mortalité par l'autosurveillance (RR 0,64 ; IC95% 0,46-0,89 ; $p = 0,007$). L'autocontrôle de l'INR avait une influence significative sur la mortalité (RR 0,55 ; IC95% 0,36-0,84 ; $p = 0,005$) mais pas l'automesure seule (RR 0,84 ; IC95% 0,50-1,41 ; $p = 0,51$). Par contre, l'automesure ou l'autocontrôle n'avaient pas d'influence sur la survenue d'accidents hémorragiques majeurs (RR 0,87 ; IC95% 0,66-1,16 ; $p = 0,34$). La fréquence des contrôles d'INR était plus élevée chez les patients pratiquant l'autosurveillance de l'INR ; le pourcentage de temps où l'INR était situé dans l'intervalle thérapeutique était amélioré dans 12 études. La conclusion des auteurs est qu'en comparaison aux modes de surveillance usuels, l'autosurveillance de l'INR est associée à une diminution de la mortalité et des évènements thrombotiques sans pour autant augmenter le risque hémorragique des AVK.

Cependant, il faut signaler que l'autosurveillance s'est avérée impossible à mettre en place dans un grand nombre de cas : 68% des patients éligibles ont refusé de participer ou ont été exclus par leur médecin. Les raisons invoquées étaient des difficultés dans le maniement de l'appareil, des limitations physiques, un âge avancé, des troubles cognitifs, ou encore le caractère contraignant des séances d'éducation. D'autre part, 24,9% des patients randomisés en autosurveillance ont préféré revenir à la surveillance classique de l'INR en laboratoire.

Enfin, il convient de souligner deux limitations méthodologiques non négligeables. D'une part, l'analyse statistique manque de puissance : l'effectif était insuffisant et n'a pas atteint l'objectif fixé initialement. D'autre part, étant donné son effectif important ($n = 600$) et une longue durée de suivi (> 24 mois), une seule étude compte pour près de 60% de l'analyse. Ces deux points ont conduit les auteurs à accorder un niveau de preuve modéré à leurs conclusions. Ils évoquent la parution prochaine d'une étude de grande ampleur qui pourrait contribuer à renforcer la validité statistique de leur analyse.

Il s'agit de l'étude THINRS (*The Home INR Study*) (73) dont les résultats ont été publiés en 2010, peu après la parution de la méta-analyse de Garcia-Alamino *et al.* Cet essai prospectif randomisé ouvert a été conduit dans 28 centres aux Etats-Unis, entre août 2003 et mai 2008, afin de comparer l'automesure à un suivi en CAC. Etaient inclus des patients présentant une fibrillation auriculaire et/ou porteurs de valve cardiaque mécanique, traités par anticoagulant oral (warfarine) au long cours, ayant suivi une formation à l'automesure de l'INR sanctionnée par une évaluation des compétences. Ce n'est qu'après éducation que les 2 922 patients inclus ont été randomisés en deux groupes : groupe « automesure » (une mesure hebdomadaire d'INR au domicile par le patient au moyen d'un dispositif d'automesure, résultat communiqué via un serveur vocal à la CAC ; n=1 465) et groupe « mesure de haute qualité en clinique » (une mesure mensuelle d'INR par ponction veineuse en CAC ; n=1 457). La durée moyenne de suivi a été de 3 ans, soit un total de 8 730 patients-années de suivi. L'analyse statistique a été réalisée en intention de traiter. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant le critère de jugement principal, à savoir le délai écoulé avant le premier événement clinique majeur : accident vasculaire cérébral, hémorragie majeure ou décès (RR 0,88 ; IC95% 0,75-1,04 ; p=0,14). Les critères secondaires sont cependant en faveur de l'automesure. Le pourcentage de temps où l'INR se situait dans la zone thérapeutique était plus important dans le groupe automesure (+3,8% ; IC95% 2,7-5 ; p<0,001). La satisfaction du patient était supérieure dans le groupe automesure (différence - 2,4 points ; IC95% 3,9-1,0 ; p=0,02), ainsi que la qualité de vie (différence 0,155 points ; IC 95% 0,111-0,198 ; p<0,01). Enfin, soulignons que, d'après ces résultats, l'automesure paraît réalisable à grande échelle : 80 % des patients inclus ont acquis les compétences nécessaires à l'automesure après avoir suivi une formation spécifique.

En 2012, Heneghan *et al.* ont publié une nouvelle méta-analyse (12) intégrant les données de l'étude THINRS. Au total, 11 essais randomisés contrôlés (57,60–63,65,67,68,70,71,73) ont été inclus (dont la plupart déjà présents dans la publication de Garcia-Alamino *et al.*), les auteurs ayant retenu uniquement les études dont la qualité méthodologique était bonne (analyse en intention de traiter, validité des techniques de randomisation et taux de perdus de vue faible). L'analyse statistique a été menée sur données individuelles des patients, permettant ainsi une stratification selon l'âge, le sexe, l'indication du traitement AVK, la réalisation d'une automesure ou d'un autocontrôle et le type de surveillance dans le groupe témoin (CAC ou soins primaires).

Les 11 essais inclus représentaient 6 417 patients (12 800 patients-années de suivi). L'indication des anticoagulants était une valve cardiaque mécanique dans plus d'un tiers des cas et une arythmie complète par fibrillation auriculaire dans plus de la moitié des cas. Dans le groupe autosurveillance (n=3 266), 46% des patients pratiquaient l'autocontrôle et 54% l'automesure. Dans le groupe surveillance traditionnelle (n=3 151), l'équilibration du traitement anticoagulant était effectuée par une structure de soins primaires (4 études, 25% des patients), une clinique d'anticoagulants (4 études, 61% des patients) ou les deux.

Les résultats sont sans appel en ce qui concerne la survenue d'un événement clinique majeur, critère de jugement principal : l'autosurveillance diminue de moitié le risque de pathologie thrombo-embolique (RR 0,51 ; IC95% 0,31-0,85 ; p=0,01). Le nombre de patients à traiter pour éviter un événement thrombotique est de 78 à 1 an (IC95% 55-253) et de 27 à 5 ans (IC95% 19-87). Les auteurs font l'analogie avec le traitement quotidien par statines, dont le nombre de patients à traiter pour prévenir un syndrome coronarien aigu à 5 ans est de 60 (74). La réduction du risque relatif est encore plus marquée dans certains sous-groupes : patients âgés de moins de 55 ans (RR 0,33 ; IC95% 0,17-0,66 ; p=0,052), porteurs de valve cardiaque mécanique (RR 0,52 ; IC95% 0,35-0,77 ; p=0,032), ou pratiquant l'autocontrôle (RR 0,42 ; IC95% 0,28-0,65 ; p=0,002). Ainsi, pour les sujets < 55 ans, le nombre de patients à traiter à 1 an n'est plus que de 21 (IC95% 17-42). En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif sur la survenue d'un accident hémorragique grave (RR 0,88 ; IC95% 0,74-1,06 ; p=0,18), ni sur la survie (RR 0,82 ; IC95% 0,62-1,09 ; p=0,18), y compris après stratification en sous-groupes.

Concernant le temps passé dans la zone thérapeutique, les résultats sont plus hétérogènes, illustrant la variabilité méthodologique des essais analysés. A un an, 4 études (57,62,65,73) montrent une augmentation du temps passé à l'équilibre dans le groupe autosurveillance ; au contraire, 3 études (67,68,70) ne relèvent pas de différence entre le groupe autosurveillance et le groupe témoin.

Ainsi, s'il n'a pas été possible de démontrer une diminution du risque hémorragique ou de décès grâce à l'autosurveillance, ces résultats indiquent qu'il existe un réel bénéfice en terme de réduction d'évènements thrombotiques au sein de certaines populations (sujets < 55 ans, porteurs de valve cardiaque mécanique). Par ailleurs, l'autosurveillance n'est pas plus dangereuse que la méthode traditionnelle en laboratoire d'analyse, notamment pour ce qui concerne la population de patients très âgés (≥ 85 ans, n=99).

La première étude française sur ce sujet a été publiée en 2011 (75). Cet essai monocentrique prospectif randomisé comparait l'automesure hebdomadaire (n=103) avec deux types de dispositifs (CoaguChek® et INRatio®) à une mesure mensuelle conventionnelle en laboratoire (n =103) chez des patients porteurs de valve cardiaque mécanique, principalement traités par fluindione (97,9%). L'objectif était de déterminer la fiabilité des dispositifs. Les résultats sont encourageants : sur une période moyenne de suivi de 49 semaines, le coefficient de corrélation était bon (0,80 ; IC95% 0,78-0,82 ; p<0,0001) et le pourcentage de temps où l'INR était équilibré était amélioré dans le groupe automesure (61,5 ± 19,3% contre 55,5 ± 19,9% ; p<0,05). Des complications hémorragiques étaient décrits chez 7 patients du groupe surveillance en laboratoire, mais aucune dans le groupe automesure (p<0,01).

3.3.3. Efficacité d'une utilisation par les professionnels de santé

Par rapport à l'autosurveillance, l'utilisation des dispositifs de mesure de l'INR par méthode capillaire par les professionnels de santé a été peu étudiée. La plupart des essais disponibles concernent essentiellement la corrélation des INR capillaires et veineux, qui est en règle bonne ; il n'existe pas à notre connaissance d'essai randomisé contrôlé ayant évalué l'efficacité clinique d'une utilisation de ces dispositifs par les soignants. La mesure de l'INR capillaire était effectuée selon les cas en service de cardiologie (76), en CAC (77), aux urgences (78) ou en cabinet de médecine générale (79). La majorité des patients testés étaient anticoagulés par AVK ; une étude a testé les dispositifs de mesure de l'INR capillaire chez des patients tout venant, présentant ou non une coagulopathie (80). Comme le soulignent Gialamas *et al.* dans une revue publiée en 2010 s'intéressant à l'utilisation des coagulomètres portables en médecine générale (81), le petit nombre d'études, les procédures hétérogènes, les effectifs modestes et les résultats parfois discordants ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de cette méthode.

On peut toutefois souligner que près de 90% des patients ayant pratiqué la surveillance de l'INR capillaire par les soignants sont satisfaits de la méthode (82), qui présente par ailleurs l'avantage de diminuer les délais nécessaires à l'obtention des résultats. Ceci s'est avéré utile dans une étude menée chez des patients sous AVK présentant un accident vasculaire cérébral ischémique et devant bénéficier d'une thrombolyse intraveineuse (83).

3.4. Etat des lieux à l'étranger

3.4.1. Recommandations internationales

En 2005, l'*International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation* a émis des recommandations pour la mise en place de l'autosurveillance de l'INR (automesure ou autocontrôle) (84).

Les patients éligibles doivent pouvoir comprendre les principes du traitement par AVK et ses risques potentiels, manifester la volonté de s'impliquer dans la gestion du traitement et faire preuve d'une dextérité manuelle suffisante et d'une acuité visuelle conservée. Lorsque ces critères ne sont pas réunis, par exemple en cas de troubles cognitifs, on pourra proposer l'utilisation des coagulomètres portables à l'entourage du patient s'il souscrit à ces mêmes conditions.

Le patient doit recevoir une éducation thérapeutique structurée et une formation préalable à l'automesure de l'INR.

La fréquence minimale des contrôles d'INR capillaire est fixée à une fois par semaine (voire plus en cas d'évènements intercurrents).

Enfin, le patient devra bénéficier d'une surveillance médicale régulière, même en l'absence de complications. Ses connaissances théoriques et pratiques feront l'objet d'une évaluation annuelle. D'autre part, pour s'assurer de la fiabilité du dispositif, celui-ci subira un contrôle qualité externe au moins annuel.

3.4.2. Diffusion des dispositifs d'automesure de l'INR

Selon l'*International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients* (ISMAAP), près de 250 000 patients dans le monde utilisent un dispositif d'automesure de l'INR pour la surveillance de leur traitement anticoagulant oral (85).

A l'échelle nationale, le développement de ce type de surveillance dépend essentiellement des conditions de prise en charge financière par le système d'assurance maladie du pays concerné. Le remboursement des dispositifs et de leurs consommables, parfois associé à la prise en charge de séances d'éducation thérapeutique, permet de généraliser l'automesure et l'autocontrôle pour les patients concernés (Allemagne, Pays-Bas, Etats-Unis). Lorsque seules les bandelettes sont remboursées (Grande-Bretagne, Espagne...), c'est l'utilisation par les professionnels de santé qui se développe de façon préférentielle, les patients n'ayant pas forcément les moyens d'amortir le coût du coagulomètre portable.

Aux Etats-Unis, les dispositifs d'automesure de l'INR et leurs consommables sont remboursés depuis juin 2008 par Medicare, principale compagnie d'assurance du pays. En avril 2010, l'ISMAAP estimait que près de 65 000 patients américains pratiquaient l'autosurveillance de l'INR (pour 4 millions de patients sous AVK au long cours). La situation des différents pays d'Europe (hormis la France) est résumée dans le **tableau 3**. L'ISMAAP fournit une estimation du nombre de patients pratiquant l'automesure de l'INR pour deux pays européens pratiquant le remboursement des dispositifs et des bandelettes : l'Allemagne (150 000 patients) et les Pays-Bas (18 000 patients). L'autre raison pouvant expliquer le développement des coagulomètres portables en Allemagne est que ceux-ci ont justement été mis au point dans ce pays, à Bad Berleburg, en 1986.

Tableau 3 : Prise en charge financière des coagulomètres portables en Europe.

Pays	Remboursement par l'assurance maladie	
	Dispositif d'automesure	Bandelettes
Allemagne	Oui	Oui
Autriche (sauf 2 Länder)	Oui	Oui
Belgique	Non	Non
Danemark	Oui	Oui
Espagne	Non	Oui (Valence et Catalogne)
Finlande	Non	Non
Grande-Bretagne	Non	Oui
Grèce	Oui	Oui
Italie	Non	Non (sauf certaines régions)
Luxembourg	Oui	Oui
Norvège	Non	Non
Pays-Bas	Oui	Oui
Portugal	Non	Non
Suède	Non	Oui
Suisse	Oui	Oui
République Tchèque	Non	Oui

3.5. Etat des lieux en France

3.5.1. Diffusion des dispositifs d'automesure de l'INR

La mesure de l'INR capillaire est très peu répandue en France. Il n'existe pas d'estimation officielle du nombre de patients adultes pratiquant l'automesure de l'INR (enfants : cf p. 35). Seuls quelques centres proposent une formation à l'autosurveillance de l'INR : c'est le cas par exemple du service de cardiologie du Centre Hospitalier de Clermont-Ferrand et des CAC de Paris, Grenoble et Dôle. Ainsi, la CAC parisienne, située au sein de l'hôpital Lariboisière (AP-HP) forme 10 à 15 patients par an à l'automesure de l'INR et dispose également d'un appareil de mesure de l'INR capillaire utilisé par le personnel soignant pour les patients suivis par la CAC ; sur les 400 patients sous AVK suivis au sein de la CAC de Dôle, seuls 4 pratiquent l'automesure de l'INR.

3.5.2. Réglementation

D'après les Références juridiques en Biologie médicale, les dispositifs d'automesure de l'INR appartiennent à la catégorie des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro « destinés à être utilisés par le public (autotests) » (86). L'article L. 5221-1 du Code de la Santé Publique en donne la définition suivante : « produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, (...) pour contrôler des mesures thérapeutiques (...) » (87).

Pour être commercialisés en France, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro doivent disposer du marquage CE (88), apposé sous la responsabilité du fabricant, qui atteste de la conformité aux exigences essentielles de santé. Concernant les dispositifs d'automesure de l'INR, ces exigences sont standardisées depuis 2007 par la norme internationale ISO/FDI 17593 intitulée « *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy* » (89). La surveillance du respect de ces exigences est placée sous la responsabilité de l'AFSSAPS, qui veille sur l'ensemble du marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Le prélèvement d'INR capillaire est, au regard de l'article L. 6211-1 du Code de la Santé Publique, un examen de biologie médicale puisqu'il « concourt (...) à la décision et à la prise en charge thérapeutiques » (90). A ce titre, il relève théoriquement de la compétence

exclusive des médecins biologistes, d'après l'article L. 6211-7 du Code de la Santé Publique qui stipule qu'un « un examen de biologie médicale est réalisé par un biologiste médical ou, pour certaines phases, sous sa responsabilité » (91).

3.5.3. Disponibilité

Deux dispositifs d'automesure disposant du marquage CE sont distribués en France : l'INRatio[®]2 (Alere) et le Coaguchek[®] XS (Roche Diagnostics) dont il existe un modèle spécifique destiné aux professionnels de santé, le CoaguChek[®] XS Pro. Tous deux utilisent une thromboplastine recombinante humaine dont l'ISI est proche de 1,0. Leur dispensation est effectuée par les pharmacies d'officine exclusivement, conformément à l'article L. 4211-1 du Code de la santé publique.

3.5.4. Coût et possibilités de remboursement

L'article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale (92) fixe le prix de vente au public des dispositifs d'automesure de l'INR disponibles en France, qui figure **tableau 4**.

Tableau 4 : Coût des dispositifs d'automesure de l'INR disponibles en France (€ TTC)

Désignation		Tarif initial (2008)	Tarif actuel (2012)
Gamme Coaguchek [®]	Dispositif d'automesure	1136 €	790 €
	Bandelettes (boîte de 24)	120 €	114 €
Gamme INRatio [®]	Dispositif d'automesure	1136 €	1136 €
	Bandelettes (boîte de 12)	60 €	60 €

En juin 2008, suite à une demande de remboursement de ces deux dispositifs chez les enfants traités par AVK au long cours, déposée en avril 2007 par le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie, le CoaguChek[®] (93) et l'INRatio[®] (94) ont été inscrits sur la liste des produits et prestations (LPP) remboursables prévue à l'article L. 165-1 du Code de la Sécurité Sociale. Cette inscription est effective pour une durée de 3 ans. Elle a été reconduite pour le CoaguChek[®] en mai 2012. A l'inverse, l'INRatio[®] a été radié de la LPP en janvier 2012 (95) devant l'absence de demande de renouvellement et l'existence d'alternances thérapeutiques ; il n'est donc plus remboursé par la Sécurité Sociale.

Les strictes modalités d'encadrement de l'automesure chez les enfants sont définies par l'arrêté du 18 juin 2008 (93,94) :

- Nécessité d'une éducation sur les AVK et d'une formation à l'automesure pour les enfants concernés et/ou leurs parents, sanctionnées par une évaluation initiale des connaissances et un contrôle continu biannuel.
- Suivi en service de cardiopédiatrie disposant d'une astreinte 24h/24.
- Ajustement posologique réalisé exclusivement par le médecin hospitalier référent.

Dans un rapport daté de décembre 2008 et publié en février 2009 (96), la Haute Autorité de Santé a rendu un avis négatif sur l'extension de cette prise en charge à la population adulte sous AVK. Elle indique que la problématique de l'autosurveillance de l'INR est très différente chez l'enfant : « variabilité interindividuelle des doses plus importante que chez l'adulte, prélèvements sanguins (...) contraignants, douloureux et difficiles chez l'enfant » parfois refusés par les laboratoires de ville et pouvant être à l'origine d'un « absentéisme scolaire pour les enfants et professionnel pour les parents. » La HAS souligne par ailleurs que la population concernée est « restreinte (entre 500 et 1 000 enfants) et déjà encadrée médicalement en milieu hospitalier. »

Chez l'adulte, priorité est faite aux programmes d'éducation thérapeutique, sans laquelle « l'autosurveillance ne pourra être efficace » et dont les quelques études sur le sujet (datant du début des années 2000) ont montré qu'elle était insuffisante en France. L'autre argument cité par la HAS est celui d'une offre de soins conséquente en termes de laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) en France, « ne justifiant pas le développement de l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR comme cela peut être le cas dans d'autres pays (Allemagne, Canada, Finlande...). » En effet, en 2011, l'INSEE dénombrait 3853 LABM en France (97). Pourtant, le groupe de travail saisi par la HAS sur le sujet se dit « favorable au développement des dispositifs d'autosurveillance de l'INR chez l'ensemble des patients traités par AVK pendant plus d'un an en France. » Après analyse de la littérature, ce groupe de travail « souligne l'intérêt clinique de l'utilisation des dispositifs d'automesure (diminution significative des hémorragies majeures et de la mortalité), (...) intérêt en termes de confort et de commodité d'emploi pour le patient (...) [et] dans le cadre d'une utilisation par les professionnels de santé (...) (prélèvements difficiles, en services mobiles d'urgence et de réanimation pour une obtention immédiate des résultats, dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) ».

4. Dispositifs d'automesure de l'INR et patients résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) : rationnel

Selon la HAS, la surveillance de l'INR capillaire en EHPAD peut avoir un intérêt « dans la mesure où les situations aiguës ou subaiguës (infection, déshydratation, etc.) y sont fréquentes et s'accompagnent de risques élevés de surdosages. » Lorsque l'on analyse ce que sont réellement ces EHPAD, d'autres arguments nous semblent plaider pour l'utilisation de coagulomètres portables au sein de ces structures.

4.1. EHPAD : définition, mode de fonctionnement

Les EHPAD sont nés en 1997 suite à la réforme de la tarification des établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA) (98). Le terme d'EHPA regroupait les 3 types de structures accueillant des personnes âgées de façon permanente ou temporaire :

- Les foyers-logements : logements autonomes assortis d'équipements ou de services collectifs (portage des repas, aide ménagère...).
- Les maisons de retraites : lieux d'hébergement collectifs assurant une prise en charge globale de la personne âgée, médicalisée ou non.
- Les unités de soins de longue durée (USLD) : établissements de santé destinés à l'accueil des personnes les plus dépendantes.

L'augmentation du niveau de soins prodigué dans ces structures, essentiellement lié à l'augmentation de la dépendance chez les sujets âgés, a mené à la création des EHPAD. Ce terme désigne les établissements médico-sociaux ayant signé une convention tripartite avec le Conseil Général et l'Assurance Maladie, qui a valeur d'engagement dans une démarche d'assurance qualité sur les conditions de fonctionnement de l'établissement et la qualité des soins prodigués. Cette convention prévoit notamment la présence obligatoire d'un médecin coordonnateur, formé à la gériatrie, dont le rôle est d'assurer la coordination et la formation des différents intervenants médicaux et paramédicaux. Le plus souvent, les résidents sont suivis par leur médecin généraliste habituel ou par un médecin dont le cabinet est situé près de l'EHPAD. L'établissement peut aussi proposer un suivi par un médecin salarié si le patient n'a pas de médecin traitant.

4.2. Epidémiologie : vieillissement de la population française

Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), la tranche d'âge des plus de 75 ans a augmenté de plus de 50% en 10 ans, passant de 3,82 millions en 1991 (6,6% de la population) à 5,87 millions en 2011 (9%) (99). L'espérance de vie continue d'augmenter : en 1994, elle était à 60 ans de 19,7 ans pour un homme et de 25,0 ans pour une femme ; en 2011, elle atteignait 22,5 ans pour un homme et 27,3 ans pour une femme à l'âge de 60 ans. Il y a donc de plus en plus de sujets âgés en France, dont la perte d'autonomie s'accroît avec le temps et impose parfois l'institutionnalisation. D'après la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), près de 657 000 personnes (soit 1% de la population française) vivaient dans des établissements médico-sociaux ou de santé accueillant des personnes âgées en 2007, dont 76% en EHPAD (100). Les trois quarts étaient âgés de plus de 80 ans, plus de la moitié avaient 85 ans ou plus.

4.3. Le traitement par AVK est plus fréquent chez les sujets âgés

L'incidence des pathologies motivant le plus fréquemment la prescription d'AVK augmente avec l'âge. Ainsi, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire touche plus de 10% des sujets âgés : dans une étude portant sur 2 101 patients, cette pathologie était présente chez 14% des 71-80 ans, 13% des 81-90 ans, et 22% des 91-103 ans (101). L'incidence annuelle de la maladie veineuse thrombo-embolique passe de 0,7‰ avant 40 ans à plus de 6,5 ‰ au-delà de 75 ans (102).

Les AVK sont plus fréquemment prescrits chez les sujets âgés. En 2011, d'après l'ANSM, près de 12% des sujets de 75 ans et plus étaient traités par AVK en France, contre 5% des 65-74 ans et moins de 2% en dessous de 65 ans (9). Au sein de cette population, le bénéfice d'un tel traitement a été clairement démontré, que ce soit dans la maladie veineuse thrombo-embolique ou dans la prévention des accidents thrombo-emboliques artériels (103).

4.4. Le risque hémorragique des AVK augmenterait avec l'âge

La question de l'âge en tant que facteur de risque hémorragique indépendant est toujours débattue à l'heure actuelle, malgré l'existence d'une abondante littérature sur le sujet. Les résultats sont contradictoires et reflètent l'hétérogénéité des études et la multiplicité de

facteurs influençant l'équilibre thérapeutique des AVK : l'indication du traitement anticoagulant, la fourchette d'INR cible, le mode de surveillance de l'INR et diverses caractéristiques liées aux patients (comorbidités, co-prescriptions, mode de vie).

4.4.1. ... *Oui pour certains*

Dans l'étude SPAAF II (Stroke Prevention In Atrial Fibrillation II) (104) comparant l'efficacité de l'aspirine et de la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, l'âge > 75 ans représentait un facteur de risque hémorragique indépendant. Mais l'intervalle d'INR cible était compris entre 2,0 et 4,5 soit une limite haute supérieure à ce qui est recommandé actuellement dans l'arythmie complète par fibrillation auriculaire et la maladie thrombo-embolique veineuse.

En comparant les patients ≥ 75 ans de l'étude de cohorte ISCOAT (Italian Study on Complications or Oral Anticoagulation Therapy) à un groupe de patients témoins < 70 ans (âge médian 61 ans), appariés selon le sexe, l'indication des AVK et le centre de prise en charge, Palareti *et al.* (105) ont mis en évidence une tendance non significative à l'augmentation du risque d'accidents hémorragiques graves chez les sujets âgés. Cependant, en analysant séparément le sous-groupe de patients inclus dans ISCOAT traités pour une fibrillation auriculaire, Pengo *et al.* ont montré que l'âge > 75 ans était associé à un risque hémorragique majoré (RR 6,6 ; IC95% 1,2-37 ; p=0,032) (106).

Des scores prédictifs d'hémorragie validés par des études cliniques, tels HEMORR₂HAGES (107) ou HAS-BLED (108), intègrent l'âge > 75 ans comme facteur de risque indépendant.

4.4.2. ... *Non pour d'autres*

L'étude italienne multicentrique EPICA (109), publiée en 2011, constitue la plus grande cohorte de patients très âgés sous AVK publiée à ce jour. Poli *et al.* ont récolté les données de 4 093 patients (9 603 patients-années) chez qui le traitement par AVK a été instauré après 80 ans pour une fibrillation auriculaire (74%) ou une maladie thrombo-embolique veineuse (36%) et suivi en clinique d'anticoagulants. L'âge médian était de 84 ans, avec des extrêmes allant de 80 à 100 ans. Seuls 7,9% des patients vivaient en maison de retraite, le reste de la population étant ambulatoire. Le taux d'hémorragies majeures était de 1,87 pour 100 patients-années, dont 0,55 pour 100 patients-années d'hémorragies intracrâniennes et 0,27 pour 100 patients-années d'hémorragies fatales ; soit des taux faibles et comparables à ceux d'une population plus jeune suivie en CAC. Les facteurs de risque hémorragique indépendants

identifiés étaient les antécédents hémorragiques, les chutes à répétition et l'existence d'une néoplasie active.

D'autres encore, tels Copland *et al.* (110) dans une étude cas-témoins chez des patients âgés de plus de 70 ans traités par AVK pour une fibrillation auriculaire, n'ont pas retrouvé d'influence significative de l'âge sur le risque hémorragique. Mais dans ces deux études, le suivi des AVK était assuré en cliniques d'anticoagulants, structures permettant justement une surveillance thérapeutique de haute qualité relativement éloignée de la pratique clinique courante en France.

4.4.3. Facteurs liés à l'âge pouvant influencer le risque hémorragique sous AVK

Quelle que soit la réponse à la question de l'âge en tant que facteur de risque hémorragique indépendant lors du traitement par AVK, un certain nombre de facteurs spécifiques aux sujets âgés peuvent majorer le risque hémorragique au sein de cette population fragile :

- Mauvaise observance, liée notamment à la prévalence des troubles cognitifs
- Existence de certaines comorbidités majorant le risque hémorragique : hypertension artérielle, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'ulcère gastro-duodéal, insuffisance rénale chronique
- Problématique des chutes à répétition
- Polymédication fréquente, à l'origine d'interactions médicamenteuses pouvant déséquilibrer le traitement. Ainsi, les sujets âgés institutionnalisés cumulent en moyenne 7 pathologies qui sont à l'origine d'une polymédication non négligeable (6,4 médicaments par jour en moyenne) (111).

D'autre part, il existe une sensibilité particulière aux AVK chez les sujets âgés, encore mal comprise et vraisemblablement multifactorielle, qui expose à une majoration du risque hémorragique avec les schémas standard d'initiation posologique. La posologie atteinte à l'équilibre sera plus faible au sein de cette population que chez les patients plus jeunes (112). Il est aujourd'hui recommandé d'initier un traitement par AVK à dose plus faible chez ces patients ; Chatap *et al.* ont ainsi proposé une grille simple d'initiation et d'adaptation posologique de la warfarine validée chez des sujets très âgés institutionnalisés (113).

4.5. Avantages théoriques d'une mesure de l'INR capillaire en EHPAD

Les arguments développés ci-dessus incitent à rechercher des solutions visant à améliorer l'équilibre thérapeutique des AVK chez les sujets âgés. Les résidents d'EHPAD constituent une population cible intéressante car plus surveillée que les sujets âgés vivant au domicile, avec une alimentation et des prises médicamenteuses contrôlées, ce qui en fait une bonne candidate pour la prescription d'AVK.

Vu la prévalence des troubles cognitifs au sein de cette population (plus du tiers des résidents d'EHPA sont atteints de syndrome démentiel (111)), la mise en place d'un programme d'automesure de l'INR paraît peu réaliste. Cependant, on peut aisément envisager dans un premier temps l'utilisation de coagulomètres portables par les professionnels de santé travaillant en EHPAD. Ce mode de surveillance pourrait notamment être utile chez les patients au capital veineux en mauvais état, difficiles à prélever ou agités, et dans le contexte de l'urgence, en cas de chute ou de manifestation hémorragique, pour une obtention immédiate des résultats. On peut aussi imaginer que la mesure de l'INR capillaire en EHPAD améliore l'équilibre thérapeutique des AVK chez cette population, en permettant des contrôles d'INR plus fréquents et en facilitant la communication avec le médecin traitant (suppression de l'étape intermédiaire du laboratoire, potentielle source d'erreurs dans la gestion des doses d'AVK). Il y a lieu de penser que le confort du patient serait augmenté, en évitant de réaliser de nombreux bilans sanguins uniquement pour la mesure de l'INR. Enfin, ce mode de surveillance peut avoir un intérêt financier pour les établissements concernés.

Après avoir analysé et pris en compte tous les facteurs décrits plus haut, nous avons estimé que le développement de l'utilisation de coagulomètres portables par les professionnels de santé travaillant en EHPAD devait passer par une phase d'évaluation non de l'outil mais bien de son appropriation par les différentes catégories de soignants. L'objectif de notre travail a donc été d'évaluer la faisabilité de la surveillance de l'INR capillaire en EHPAD en s'intéressant au ressenti du personnel soignant amené à utiliser ce dispositif et des médecins généralistes assurant la surveillance du traitement par AVK chez les résidents.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Type d'étude - objectifs

Nous avons réalisé une étude de faisabilité qualitative, prospective, multicentrique, observationnelle, enregistrée à l'AFSSAPS sous le numéro ID RCB 2011-A00692-39, dont l'objectif principal était de déterminer la faisabilité et l'acceptabilité de l'utilisation des dispositifs de mesure de l'INR sur prélèvement de sang capillaire en EHPAD par le personnel soignant et le médecin généraliste. Le critère principal de jugement était l'acceptabilité de la méthode de mesure. Les critères secondaires étaient l'adhésion du personnel au protocole, l'existence de difficultés pour la mesure de l'INR capillaire et la corrélation des INR capillaires avec les INR veineux.

2. Méthodologie

2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient :

- Patients résidant en EHPAD
- Sous AVK depuis au moins 3 mois
- Ayant eu au moins une mesure d'INR par mois au cours des 3 derniers mois
- Bénéficiant de prélèvements capillaires réguliers dans le cadre du soin : en pratique, tous les patients diabétiques sous AVK ont été inclus.

Étaient exclus les patients non coopérants ou ayant exprimé le refus du prélèvement capillaire.

2.2. Epidémiologie de la prescription d'AVK en EHPAD

Au sein des centres investigateurs, ont été recueillies des données démographiques concernant l'ensemble des patients sous AVK, en distinguant celles concernant les patients diabétiques sous AVK inclus dans l'étude. Les informations suivantes ont été recherchées : nombre total de résidents, nombre de patients sous AVK, âge, sexe, indication du traitement, rythme des

contrôles d'INR, valeur cible d'INR présente dans le dossier, existence d'éventuels effets indésirables liés au traitement anticoagulant oral (hémorragiques et thrombotiques).

2.3. Mesure de l'INR capillaire en EHPAD par le personnel soignant : protocole

2.3.1. Formation du personnel soignant à l'utilisation du dispositif de mesure de l'INR capillaire

Avant de débiter l'étude, nous avons conçu et organisé une formation à la mesure de l'INR capillaire à destination du personnel soignant dans chaque centre investigateur. Elle a consisté en une séance de formation orale précédant l'utilisation du dispositif en EHPAD, complétée par une fiche d'information écrite laissée à disposition du personnel soignant pendant toute la durée de l'étude (**annexe 1**).

Les points suivants ont été développés :

- Manipulation générale de l'appareil
- Rappels sur l'utilisation des bandelettes réactives :
 - Nécessité d'étalonner le dispositif avec une puce d'étalonnage spécifique au lot de bandelettes utilisé (à vérifier avant chaque prélèvement).
 - Obligation d'utiliser la bandelette au plus tard 10 minutes après l'avoir sortie de son étui protecteur.
- Rappels sur les critères de qualité du prélèvement capillaire :
 - Site de ponction (à varier régulièrement) : dernière phalange des 3 derniers doigts (jamais le pouce ni l'index), sur le côté du doigt (jamais la pulpe).
 - Pas de savon ou d'alcool sur la peau préalablement au prélèvement.
 - Nécessité d'obtenir un prélèvement capillaire de bonne taille.
- Méthode de mesure de l'INR capillaire :
 - Déposer le sang capillaire au centre de la bandelette réactive dans les 15 secondes qui suivent le prélèvement.
 - Lire le résultat d'INR qui apparaît sur l'écran 2 à 3 minutes plus tard.

2.3.2. Utilisation du dispositif de mesure capillaire de l'INR en EHPAD par le personnel soignant

Après la séance de formation, le dispositif a été laissé à la disposition du personnel soignant de chaque centre pendant 2 mois. A chaque fois qu'un INR veineux était prélevé, l'INR capillaire était mesuré le même jour par le personnel soignant et consigné dans un carnet de surveillance. La valeur d'INR capillaire obtenue n'entrait pas en compte pour l'équilibration du traitement, qui restait effectuée par le médecin traitant à partir de la valeur de référence obtenue par prélèvement veineux (pas d'intervention sur les soins).

2.3.3. Evaluation de l'acceptabilité du dispositif de mesure de l'INR capillaire en EHPAD par le personnel soignant et les médecins généralistes

Un questionnaire en ligne, créé via le logiciel Google Docs, a été soumis au personnel soignant ayant utilisé le dispositif de mesure de l'INR capillaire, d'une part, et les médecins généralistes des patients sous AVK résidents des EHPAD, d'autre part. Les deux types de population ont été interrogés sur leur volonté de remplacer la mesure conventionnelle de l'INR en laboratoire par la surveillance de l'INR capillaire réalisée par le personnel soignant de l'EHPAD (critère de jugement principal).

Le questionnaire à destination du personnel soignant (**annexe 2**) comportait 14 questions divisées en 3 sections. La première décrivait les caractéristiques de la population interrogée (âge, sexe, fonction). La deuxième s'intéressait au déroulement du programme : notion de prise de temps pour réaliser les INR capillaires, perturbation des activités habituelles, difficultés rencontrées dans l'utilisation du dispositif. La troisième concernait le ressenti des soignants par rapport à cette méthode de mesure : amélioration de la communication avec le médecin traitant, du confort du patient, influence sur l'équilibration du traitement par AVK, utilité en général et dans un contexte d'urgence.

Le questionnaire destiné aux médecins généralistes (**annexe 3**) comportait 15 questions divisées en 3 sections. La première décrivait les caractéristiques de la population interrogée (âge, sexe). La deuxième décrivait les caractéristiques des patients sous AVK résidents d'EHPAD suivis par ces médecins (nombre d'établissements, nombre de patients, fréquence de contrôle des INR). La troisième s'intéressait aux connaissances et au ressenti des médecins généralistes par rapport aux dispositifs de mesure de l'INR capillaire utilisés en EHPAD : connaissance de ces dispositifs, amélioration de la communication avec le personnel soignant,

de la qualité de l'anticoagulation du patient, craintes concernant la réalisation des INR capillaires par le personnel soignant des EHPAD.

Les questionnaires ont été envoyés par courrier électronique, accompagnés d'une lettre explicative (**annexe 4**), ou soumis par téléphone à la fin de la période de mesure des INR capillaires. En l'absence de réponse, trois relances ont été effectuées (téléphoniques et/ou par courrier électronique).

3. Aspects éthiques

Nous avons initialement envisagé de réaliser cette étude de faisabilité chez tous les patients traités par AVK et résidents dans les EHPAD sélectionnées. Après avis du Comité de Protection des Personnes du Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre (AP-HP), nous avons choisi de restreindre la population étudiée aux seuls patients sous AVK bénéficiant déjà de prélèvements capillaires réguliers dans le cadre des soins courants, c'est-à-dire les patients diabétiques faisant l'objet d'une surveillance de la glycémie capillaire. Nous avons donc finalement réalisé une étude observationnelle sans intervention sur les soins (puisque chaque patient avait déjà un prélèvement capillaire pour vérifier son équilibre glycémique), n'entraînant pas de modifications thérapeutiques puisque l'adaptation des doses se faisait uniquement à partir des résultats d'INR obtenus par la méthode de référence sur sang veineux. Dans ce cadre, le consentement écrit du patient n'a pas été nécessaire ; l'information orale du patient a cependant été réalisée systématiquement et le prélèvement n'a été effectué qu'en cas d'accord oral du patient.

4. Risques liés à l'étude

La méthode de mesure de l'INR par ponction de sang capillaire expose essentiellement à un risque infectieux théorique, pour le patient ainsi que le personnel responsable du prélèvement, lié à la transmission des virus de l'hépatite C, l'hépatite B et du VIH, comme tout geste en rapport avec le sang humain. Ce risque est réduit à un niveau très faible par l'utilisation de matériel stérile à usage unique pour chaque patient et par le fait que la goutte de sang capillaire analysée reste à l'extérieur du dispositif utilisé. Il existe en théorie un risque

d'infection locale au niveau du site de ponction qui n'a pas été étudié avec les dispositifs d'automesure de l'INR mais qui n'a pas été mis en évidence dans les études portant sur l'analyse de la glycémie capillaire.

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels Microsoft Excel et StatView : statistiques descriptives (moyenne, médiane, taille et pourcentage) et analytiques (calcul du coefficient de corrélation de Pearson entre les 2 méthodes de mesure de l'INR capillaire et veineux).

RÉSULTATS

La mesure de l'INR capillaire en EHPAD s'est déroulée sur une période de 9 mois (décembre 2011 à août 2012) au sein de 3 centres investigateurs sélectionnés après contact avec le médecin coordonnateur de l'établissement (**tableau 5**).

Le dispositif de mesure capillaire de l'INR utilisé était le CoaguChek® XS Pro (Roche Diagnostics), mis à disposition par le Laboratoire Roche (**annexe 5**).

Tableau 5. Caractéristiques des 3 centres investigateurs.

	Nom	Lieu	Nombre de résidents	Personnel soignant
Site 1	Résidence Lanmodez, (Fondation Caisse d'Épargne et des Solidarités)	Saint-Mandé (94)	72	21 soignants, dont 2 infirmières diplômées d'état et 0,4 ETP* médecin coordonnateur
Site 2	Résidence Arthur Gardiner (Fondation Caisse d'Épargne et des Solidarités)	Dinard (35)	109	35 soignants, dont 2 infirmières diplômées d'état et 0,4 ETP* médecin coordonnateur
Site 3	Résidence Saint-Joseph	Cachan (94)	165	40 soignants, dont 3 infirmières diplômées d'état, 1 médecin salarié temps plein et 0,5 ETP* médecin coordonnateur

* ETP : équivalent temps plein.

1. Etat des lieux de la prescription d'AVK en EHPAD

Les résultats de cette enquête figurent dans le **tableau 6**.

Parmi les 346 résidents des trois centres investigateurs, 48 étaient traités par AVK, soit une prévalence de 13,9%. L'âge moyen était de 88,7 ans et l'âge médian de 90 ans (extrêmes : 70-99 ans). Le sex ratio était de 1.

L'indication des AVK était dans la majorité des cas une arythmie complète par fibrillation auriculaire (n=36), suivie par la maladie thrombo-embolique veineuse (n=15) et les valvulopathies (n=3). Pour un même patient, il pouvait exister plusieurs indications.

La molécule la plus fréquemment prescrite était la fluindione (n=25), suivie par la warfarine (n=19) et l'acénocoumarol (n=4), avec de fortes disparités selon les centres : la warfarine, absente des centres 1 et 2, était majoritaire dans le centre 3 (n=19, 83%).

La valeur cible d'INR figurait dans le dossier du patient dans 43 cas soit 90%. L'INR était majoritairement contrôlé de façon mensuelle (n=31) ou bimensuelle (n=14) à l'équilibre du traitement. L'écart entre deux INR consécutifs ne dépassait pas un mois.

Des complications liées au traitement par AVK étaient survenues chez 7 patients, en grande majorité des complications hémorragiques (n=6, 86%) dont 3 ayant nécessité la transfusion de culots globulaires.

Tableau 6. Caractéristiques des patients sous AVK dans les 3 EHPAD étudiées.

		Site 1	Site 2	Site 3	Total
Nombre de résidents		72	109	165	346
Nombre de résidents sous AVK		8	17	23	48
Sexe (F/ H)		6/2	11/6	7/16	24/24
Age* (ans)		90 (73-95)	92 (70-99)	89 (75-90)	90 (70-99)
Indication des AVK**	ACFA	7	12	17	36
	Valvulopathie	2	-	1	3
	TVP, EP***	1	6	8	15
Molécule prescrite	Acénocoumarol	3	-	1	4
	Fluindione	5	17	3	25
	Warfarine	-	-	19	19
Valeur cible d'INR renseignée	Oui/Non	3/5	17/0	23/0	43/5
Rythme de surveillance de l'INR	1 fois / semaine	2	1	0	3
	2 fois / mois	5	8	1	14
	1 fois / mois	1	8	22	31
	< 1 fois / mois	-	-	-	-
Accidents liés aux AVK	Hémorragiques	2	4	-	6
	Thrombotiques	1	-	-	1

* Résultat exprimé en valeurs médiane et extrêmes.

** Plus d'une réponse possible.

*** TVP : thrombose veineuse profonde. EP : embolie pulmonaire.

2. Mesure de l'INR capillaire en EHPAD par le personnel soignant

2.1. Population

Dans les trois sites investigateurs, 10 patients diabétiques sous AVK étaient éligibles. Une patiente a été exclue en raison d'une agitation majeure empêchant la réalisation des prélèvements capillaires. Neuf patients ont donc été inclus dans le protocole de mesure de l'INR capillaire en EHPAD par le personnel soignant : leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 7. Deux patients sont décédés en cours d'étude.

La grande majorité de ces patients était traitée pour une fibrillation auriculaire par de la fluindione (44%) ou de la warfarine (56%). Le rythme des contrôles d'INR à l'équilibre était bimensuel (n=3) ou mensuel (n=7).

Tableau 7. Caractéristiques des patients diabétiques sous AVK inclus dans le protocole.

		Centre 1	Centre 2	Centre 3	Total
Effectif		2	2	5	9
Sexe (F/ H)		1/1	1/1	3/2	5/4
Age (ans)*		88	87	89	89
Indication des AVK**	ACFA	2	2	5	9
	Valvulopathie	-	-	1	1
	TVP, EP***	-	-	1	1
Molécule prescrite	Acénocoumarol	-	-	-	0
	Fluindione	2	2	1	5
	Warfarine	-	-	4	4

* Résultat exprimé en valeur médiane.

** Plus d'une réponse possible.

*** TVP : thrombose veineuse profonde. EP : embolie pulmonaire.

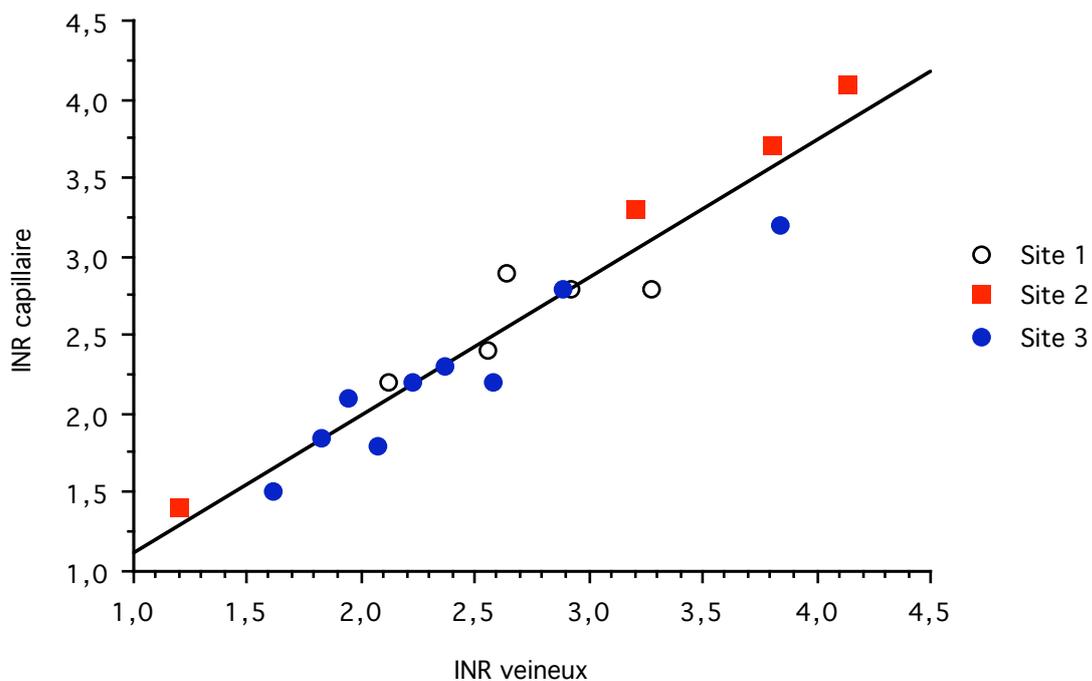
2.2. Résultats

2.2.1. INR capillaires

Au total, 18 INR ont été réalisés par la méthode capillaire parallèlement à la méthode classique par ponction veineuse (**figure 2**).

Les valeurs moyennes d'INR étaient de 2,62 par la méthode capillaire et de 2,53 par la méthode de référence sur sang veineux. Le coefficient r de corrélation entre les INR veineux et capillaires était de 0,959.

Figure 2. Corrélation entre les INR capillaires et veineux dans notre étude.



$$\text{INR capillaire} = 0,24 + 0,874 \text{ INR veineux}$$

$$r^2 = 0,919$$

2.2.2. Acceptabilité du dispositif par le personnel soignant

Dans les 3 EHPAD sélectionnés, 12 soignants ont utilisé le dispositif de mesure de l'INR capillaire. La totalité des soignants ont répondu à la première sollicitation par téléphone (n=9) ou par mail (n=3). Il s'agissait pour la grande majorité de femmes (n=10) ayant dans 50% des cas entre 35 et 55 ans. 42% étaient âgés de moins de 35 ans et 8% de plus de 55 ans. Leur fonction au sein de l'établissement était : infirmier dans plus de 90% des cas (diplômé d'état, n=9 ; faisant fonction d'infirmier, n=1 ; infirmier coordonnateur, n=1) ou médecin coordonnateur (n=1).

Parmi les soignants interrogés, plus de 90% ne connaissaient pas les dispositifs de mesure de l'INR capillaire avant de participer à notre étude. Aucun n'était inquiet à l'idée de les utiliser. La totalité des répondants seraient prêts à les utiliser au long cours dans leur établissement si on leur en donnait la possibilité.

L'utilisation de ces dispositifs en EHPAD a été jugée globalement positive (**figure 3**). Aux yeux des soignants, la mesure de l'INR capillaire en EHPAD présente l'avantage d'améliorer le confort du patient (92%), et pourrait être utile dans le cadre de l'urgence, en cas d'hémorragie ou de chute (83%). Elle permettrait de faciliter l'équilibration du traitement par AVK (83%) et d'améliorer la communication avec le médecin traitant (67%).

83% des personnes interrogées considéraient que la mesure de l'INR capillaire ne prenait que peu de temps, et 92% estimaient qu'elle ne perturbait pas leurs activités habituelles.

Si 75% n'ont pas trouvé le maniement de l'appareil difficile, près de 7 soignants sur 10 ont rencontré des difficultés dans le déroulement du programme (**figure 4**). Celles-ci étaient essentiellement liées à la réalisation du prélèvement capillaire (70%) et à l'ergonomie du dispositif (80%). La taille de la goutte de sang capillaire nécessaire était décrite comme devant être plus importante que pour l'analyse de la glycémie capillaire, et le dépôt de cette goutte de sang sur la bandelette a été décrit comme plus difficile et moins intuitif en raison de l'ergonomie du dispositif. Enfin, plusieurs lots de bandelettes ont été inutilisables après quelques mesures et ont dû être remplacés en cours d'études par des lots de bandelettes neuves.

Figure 3. Opinion des soignants ayant utilisé le dispositif sur l'intérêt d'une mesure de l'INR capillaire en EHPAD par les professionnels de santé.

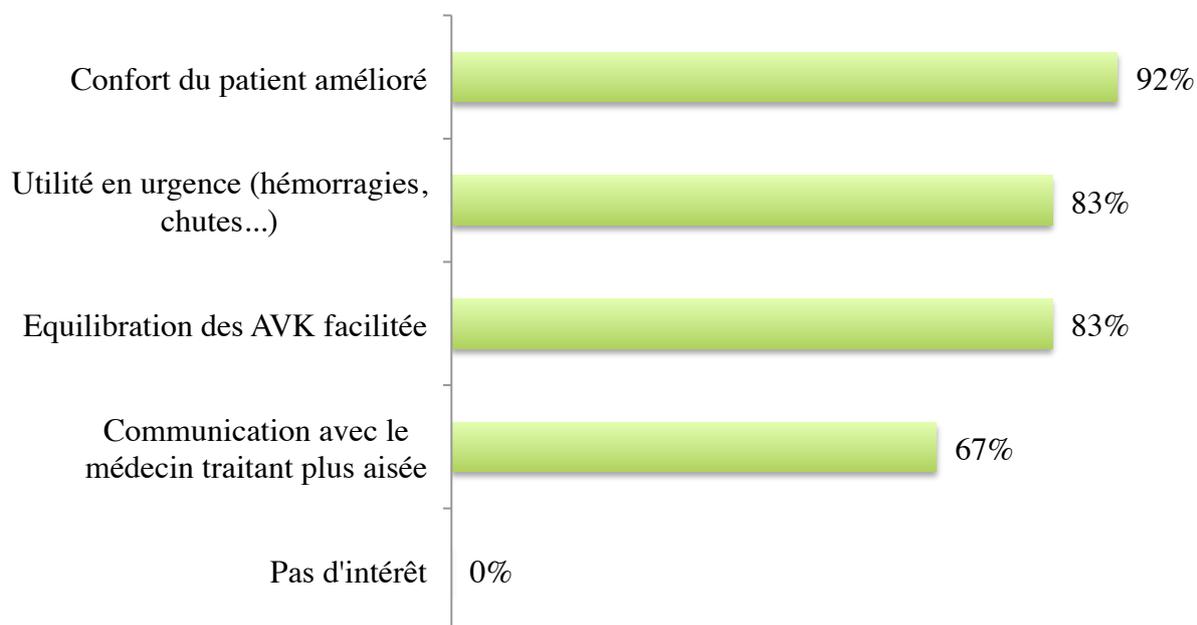
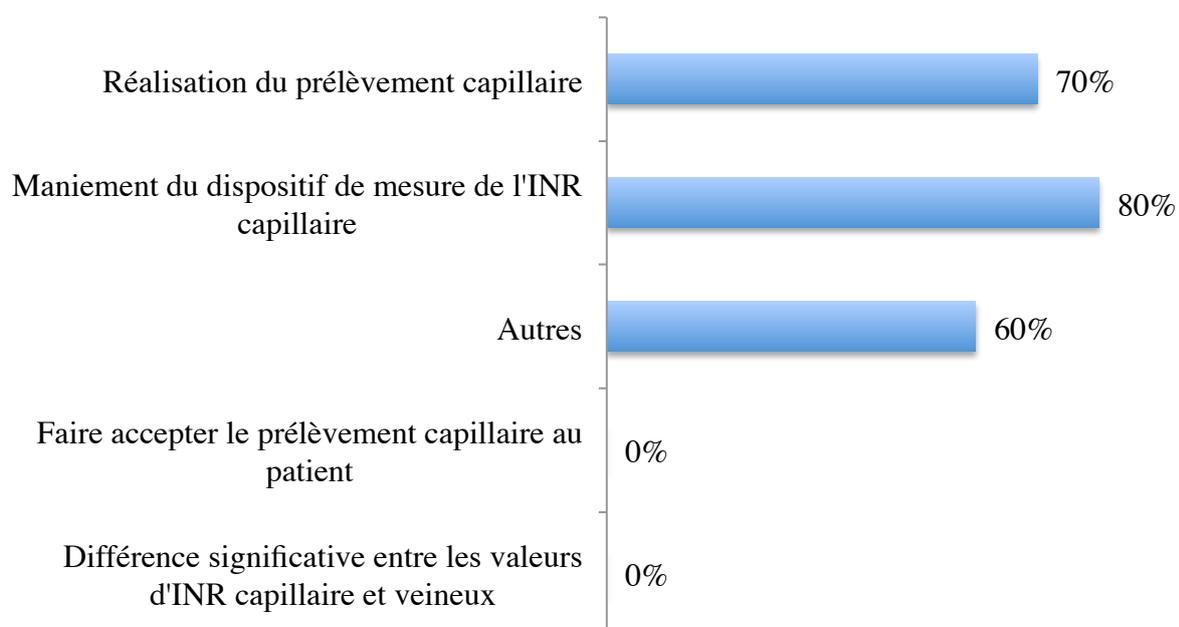


Figure 4. Difficultés de réalisation de la mesure de l'INR capillaire rencontrées par le personnel soignant au cours de l'étude.



2.2.3. Acceptabilité du dispositif par les médecins traitants

Les 48 patients sous AVK des 3 centres investigateurs étaient suivis par 24 médecins. Parmi ces patients, 62% (n=28), regroupés en majorité dans 2 centres, étaient pris en charge par des médecins généralistes extérieurs à l'établissement. Dans le dernier centre, un médecin gériatre salarié assurait le suivi du traitement pour 20 des 23 patients sous AVK, soit 48% de la population de personnes âgées sous AVK des 3 EHPAD étudiées.

Les 24 médecins responsables de l'équilibration du traitement anticoagulant oral ont été sollicités, d'abord par téléphone, puis par courrier électronique (n=4) ou par fax (n=2) pour ceux qui en avaient exprimé le souhait. Deux médecins étaient partis à la retraite lors du premier contact téléphonique. Au total, 19 médecins ont répondu au questionnaire après un total de 3 relances téléphoniques et/ou par courrier électronique, soit un taux de réponse de 79%. Deux médecins sont restés injoignables, 1 a refusé de répondre par manque de temps.

Les répondants étaient des hommes dans la quasi totalité des cas (n=17, 89%) âgés pour la plupart de 35 à 55 ans (n=10, 53%). Aucun n'avait moins de 35 ans. Ils travaillaient avec plusieurs EHPAD, généralement entre 2 et 5 établissements (n=15, 79%) au sein desquels ils assuraient le suivi de plus de 20 patients dans plus de la moitié des cas (n=11, 58%). Seuls 16% des médecins interrogés suivaient moins de 10 patients en EHPAD.

La proportion de cette patientèle résidente d'EHPAD sous AVK était inférieure à 25% dans la majorité des cas (n=13, 68%), et comprise entre 25 et 50% dans 6 cas. Le rythme de surveillance de l'INR à l'équilibre était mensuel dans la grande majorité des cas (89%) et bimensuel dans 11% des cas.

Les médecins interrogés connaissaient les dispositifs de mesure de l'INR capillaire (automesure ou utilisation par le personnel soignant) dans 42% des cas.

Leur avis sur l'utilisation de ces dispositifs en EHPAD est globalement positif : la totalité des répondants serait prête à remplacer la mesure conventionnelle de l'INR veineux par une surveillance de l'INR capillaire pour leurs patients résidents d'EHPAD. Aux yeux des médecins, les avantages de cette méthode de mesure seraient une meilleure équilibration du traitement par AVK, une surveillance de l'INR facilitée et une communication plus aisée avec le personnel soignant ; les avis sont plus contrastés concernant le gain de temps pour le médecin (**figure 5**). Leurs principales craintes ne concernent pas tant la réalisation de cette surveillance par le personnel soignant de l'EHPAD que la possible perte d'information dans le dossier du résident. Par ailleurs, près de 40% des répondants ont exprimé des doutes quant à la fiabilité du résultat obtenu avec un dispositif de mesure capillaire de l'INR (**figure 6**).

Figure 5. Intérêts d'une mesure de l'INR capillaire en EHPAD par les professionnels de santé selon les médecins assurant le suivi des résidents d'EHPAD sous AVK.

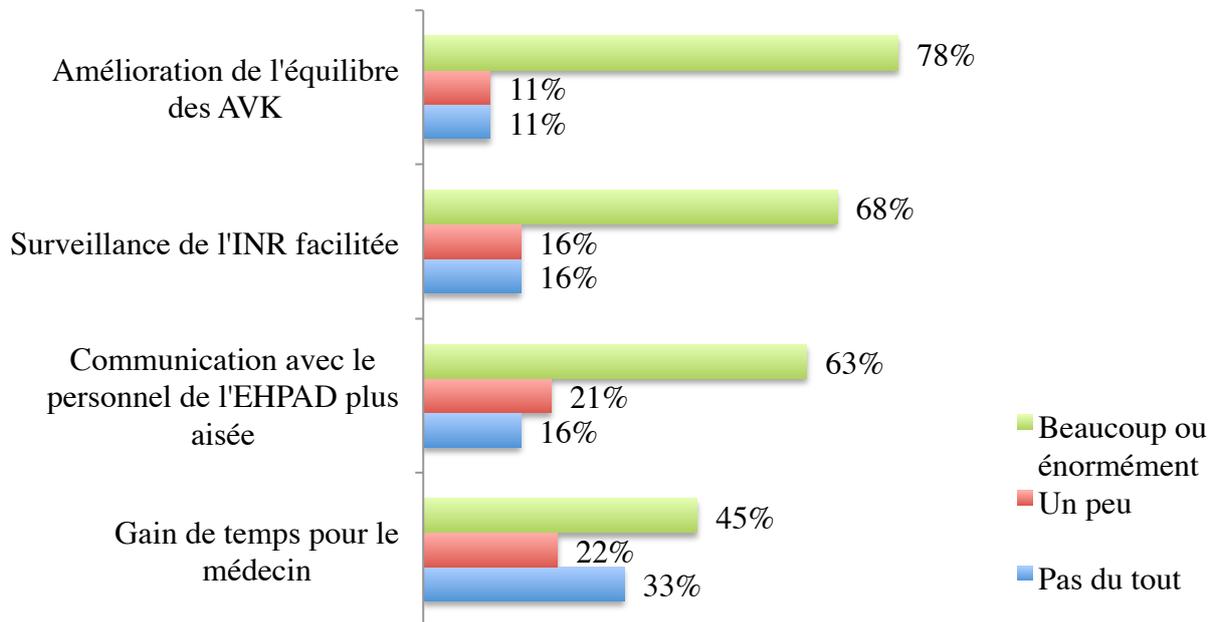
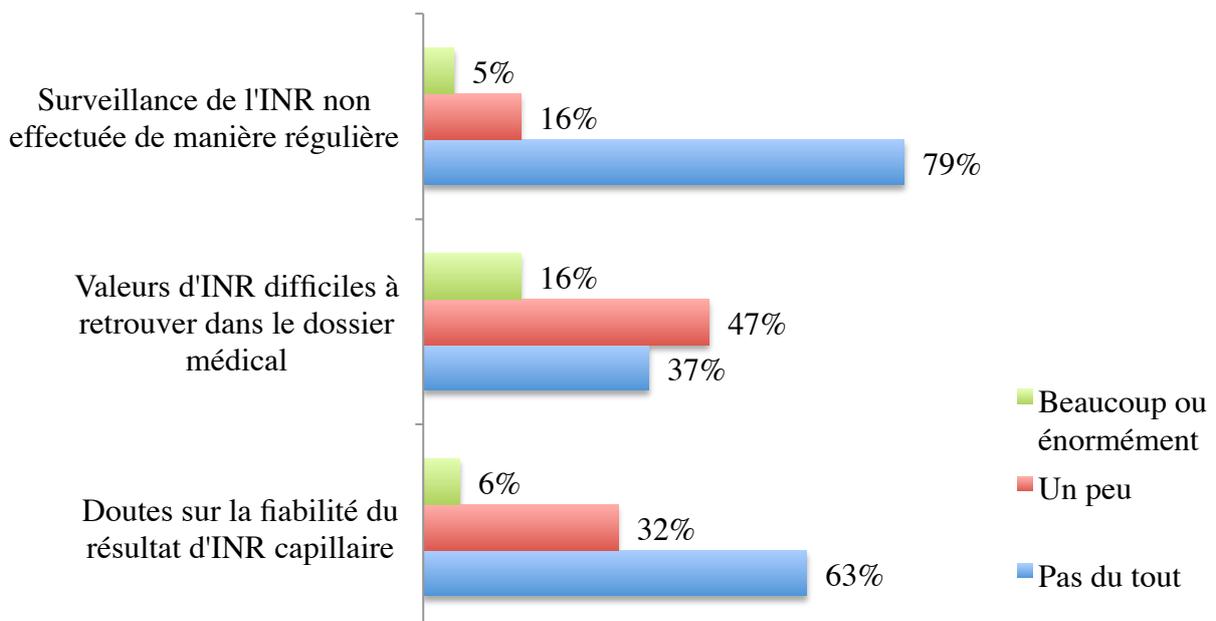


Figure 6. Craintes des médecins assurant le suivi des résidents d'EHPAD sous AVK concernant la mesure de l'INR capillaire en EHPAD par les professionnels de santé.



DISCUSSION

1. Données originales apportées par notre étude

1.1. Epidémiologie de la prescription d'AVK en EHPAD

Dans notre étude, la prévalence de patients sous AVK résidents d'EHPAD est de 13,9%. Cette proportion est évaluée par les médecins interrogés à moins de 25% du total de leur patientèle résidente d'EHPAD. Ces deux valeurs sont en accord avec les dernières estimations de l'ANSM, qui font état en 2011 de 12% de prescription d'AVK chez les patients âgés de plus de 75 ans (9).

L'indication principale des AVK est une arythmie complète par fibrillation auriculaire dans 3 cas sur 4, suivie par la maladie thrombo-embolique veineuse (31,3%) et le port de prothèse valvulaire cardiaque mécanique (6,3%). Les valeurs rassemblées par Neidecker *et al.* dans une revue systématique de la littérature portant sur la prescription de warfarine au sein d'unités de long séjour gériatriques sont similaires : les AVK étaient prescrits pour une fibrillation auriculaire dans 74% des cas, une phlébite ou une embolie pulmonaire dans 26% des cas (114). Cette revue, publiée en 2012, rassemblait les données de 22 études majoritairement anglo-saxonnes s'échelonnant de 1995 à nos jours. Peu de publications françaises s'intéressent à cette thématique. Une thèse de médecine datant de 2011 retrouve des valeurs comparables aux nôtres concernant les indications des AVK chez des patients âgés institutionnalisés (115) (*cf* p.57) : fibrillation auriculaire dans 70% des cas, loin devant la maladie thrombo-embolique veineuse (24%) et les valves cardiaques mécaniques (6%). A notre connaissance, la seule publication disponible sur l'épidémiologie des résidents d'EHPAD en France, parue en 2006, s'intéresse aux pathologies des patients âgés institutionnalisés et à leurs prises médicamenteuses en général sans détailler la part des différentes classes thérapeutiques ; sur 4500 résidents, 23% présentaient un trouble du rythme cardiaque, dont la nature n'était pas précisée (111).

Notre travail reflète la tendance française privilégiant la fluindione par rapport aux autres AVK disponibles, mais elle est moins marquée que dans la population générale : dans notre étude, cette molécule est prescrite dans 52% des cas (58% dans la thèse de médecine sus-citée (115)), contre 70% à 80% des prescriptions d'AVK au niveau national. Rappelons que la grande majorité des essais cliniques sur les AVK ont été menés avec la warfarine, molécule

de référence de cette classe thérapeutique. Bien que sa part ait progressé au cours des dernières années en France, passant de 3% en 2000 (36) à 9,5% en 2011 (9), celle-ci reste très largement inférieure aux 40% retrouvés dans notre étude. Ceci s'explique vraisemblablement par l'organisation particulière du site n°3, dans lequel un médecin gériatre assure le suivi des AVK pour 20 patients (48% de la population étudiée) ; or la pratique gériatrique courante favorise l'instauration de la warfarine en première intention chez les patients âgés, principalement en raison de sa plus grande stabilité.

Les 62% restant sont suivis par des médecins généralistes extérieurs à l'EHPAD, conformément à ce qui se fait dans la majorité des établissements en France. La part de la collaboration des praticiens de soins primaires avec les EHPAD est non négligeable, puisque 79% des médecins interrogés travaillent avec 2 à 5 établissements différents, au sein desquels ils assurent le suivi de plus de 20 patients dans 58% des cas.

La surveillance de l'INR à l'équilibre est mensuelle dans 64,6% des cas, conformément aux recommandations de l'AFSSAPS ; étonnamment, 89% des médecins interrogés disent surveiller l'INR une fois par mois lorsque l'équilibre thérapeutique est atteint. Cette différence est peut-être due à un biais déclaratif, la plupart des médecins ayant été interrogés par téléphone. L'autre hypothèse est la réalisation d'INR en dehors de toute prescription médicale par le personnel des EHPAD.

1.2. Validité de la mesure de l'INR capillaire chez les sujets âgés

Dans notre travail, malgré le faible nombre de mesures, la corrélation des valeurs d'INR capillaires et veineux était excellente ($r=0,959$) sur une échelle d'INR entre 1 et 4.

La grande majorité des études s'intéressant à la corrélation des INR capillaires et veineux concerne des populations ambulatoires relativement jeunes. Ainsi, en 2003, McBane *et al.* (116) ont testé les performances du CoaguChek® sur une cohorte de 94 patients âgés en moyenne de 59 ans (extrêmes : 27-84 ans) suivis au sein d'une même CAC. La concordance entre les valeurs d'INR capillaires et veineux était de 53% à $\pm 0,2$ unités d'INR, et de 82% à $\pm 0,4$ unités d'INR ; le CoaguChek® avait tendance à sous-estimer les valeurs d'INR par rapport à la méthode conventionnelle, mais ceci n'aurait pas influencé la décision thérapeutique dans près de 90% des cas. Dans une étude multicentrique publiée en 2000 (117), Cosmi *et al.* ont montré que la concordance entre les valeurs d'INR capillaires et veineux était également opérateur-dépendante. Au sein de 4 CAC italiennes, 78 patients âgés en moyenne de 53,7 ans

(extrêmes : 18 -75 ans) ont procédé à une automesure de l'INR à 3 reprises avec le CoaguChek® Mini après avoir été formés par le personnel soignant de la CAC. L'INR veineux était prélevé au cours de la même journée. La concordance globale entre les 2 méthodes de mesures était correcte (76% à $\pm 0,4$ unités d'INR) mais variait fortement selon les centres (de 66 à 85%).

Une thèse de médecine soutenue en 2011 s'est intéressée à l'utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire chez des patients âgés institutionnalisés (115). Cette étude monocentrique a été réalisée dans un hôpital gériatrique de la région parisienne regroupant trois unités : gériatrie aiguë, soins de suite et de réadaptation, et soins de longue durée. Pendant un mois, 53 patients âgés en moyenne de 83 ans (extrêmes 64-102 ans) ont bénéficié de prélèvements d'INR capillaire (n=161) par le CoaguChek® XS Pro réalisés par un médecin le jour du prélèvement veineux pour la mesure classique de l'INR. La valeur moyenne d'INR veineux était de 2,687 (écart-type 1,445) pour un INR capillaire moyen de 2,680 (écart-type 1,331), avec une forte corrélation entre les deux méthodes de mesure ($r=0,974$; $p<0,001$). Cette corrélation restait bonne quel que soit l'âge du patient, l'unité d'hospitalisation, le type d'AVK prescrit ou l'indication des AVK. Pour l'ensemble des INR, la concordance entre la méthode de mesure capillaire et la mesure classique sur ponction de sang veineux était meilleure que dans les travaux de McBane et Cosmi (64% à $\pm 0,2$ unités d'INR ; 88% à $\pm 0,4$ unités d'INR), et diminuait lorsque l'INR augmentait : elle n'était plus que de 33% à $\pm 0,2$ unités d'INR, et de 67% à $\pm 0,4$ unités d'INR pour des valeurs supérieures à 4,5. Ce travail, mené à partir d'un échantillon plus important que dans notre étude, indique que la mesure de l'INR capillaire chez des sujets âgés institutionnalisés est fiable et corrobore nos résultats.

1.3. Faisabilité de la mesure de l'INR capillaire par les soignants en EHPAD

1.3.1. Oui, la mesure de l'INR capillaire est possible en EHPAD

D'après notre étude, la mesure de l'INR capillaire en EHPAD est tout à fait faisable : la totalité des soignants ayant utilisé le dispositif et des médecins interrogés serait prête à utiliser les coagulomètres portables au long cours pour le suivi des AVK chez leurs patients. Cette méthode de mesure de l'INR ne perturbe pas les activités habituelles des soignants amenés à réaliser le prélèvement, et ne leur prend que peu de temps. Médecins et soignants paraissent convaincus de l'utilité d'un tel dispositif en EHPAD, qui pourrait contribuer à améliorer la communication entre eux (qui passe aujourd'hui par divers fax et conversations téléphoniques,

représentant autant de sources d'erreur dans la gestion des AVK), mais surtout faciliter la surveillance de l'INR voire améliorer l'équilibre thérapeutique des AVK. Sachant qu'en unité de long séjour, le pourcentage de temps où l'INR se situe dans l'intervalle thérapeutique n'est que de 48% en moyenne et au mieux de 55% selon les auteurs (114), toute méthode pouvant contribuer à améliorer cet état de fait mérite notre attention. Les autres avantages cités par les médecins interrogés étaient la rapidité d'obtention du résultat et la responsabilisation du personnel de l'EHPAD.

Le confort des patients s'en trouverait amélioré pour 92% des soignants interrogés, ce qui a été démontré chez les patients pratiquant l'automesure (73) ou l'autocontrôle de l'INR (59) ainsi que pour la mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé chez des patients ambulatoires non sélectionnés (82). Cet avantage serait peut-être encore plus important chez les sujets âgés, dont le capital veineux est souvent altéré. Ainsi, dans la thèse de médecine sus-citée (115), sur 193 tentatives de ponction veineuse pour mesure de l'INR, seules 168 ont été couronnées de succès, parmi lesquelles 45 considérées comme difficiles par le personnel soignant. Ces prélèvements difficiles concernaient 27 patients soit plus de la moitié de la population incluse dans l'étude (51%), avec jusqu'à 6 tentatives pour le même patient. Par ailleurs, un prélèvement capillaire est plus facile à réaliser qu'un prélèvement veineux chez un patient agité ou opposant, ce qui est souvent le cas au sein d'une population gériatrique institutionnalisée : près de 28% des résidents d'EHPA présentent des troubles du comportement (111).

1.3.2. Difficultés pratiques

Dans notre étude, 70% des soignants ont rencontré des difficultés à réaliser le prélèvement capillaire, essentiellement liées à l'obtention d'une goutte de sang de taille suffisante. Ceci a également été décrit par Cosmi *et al.* en 2000 : 21% des patients ambulatoires ayant pratiqué l'automesure de l'INR par le CoaguChek® Mini (n=78) ont rapporté des difficultés de réalisation de l'automesure, dont 12% étaient liées à une taille insuffisante de la goutte de sang capillaire (117). Il peut paraître étonnant que le pourcentage de difficultés liées à la réalisation du prélèvement capillaire soit si élevé dans notre étude, qui concerne des professionnels de santé habitués à la réalisation de prélèvements capillaires pour la surveillance de la glycémie. Mais c'est peut-être là que réside l'explication, les habitudes étant difficiles à modifier ; d'autre part, malgré le soin apporté à la préparation de la séance de

formation destinée au personnel soignant amené à utiliser le dispositif, celle-ci n'a peut-être pas été suffisante. Par contraste, aucune difficulté n'a été décrite concernant la réalisation du prélèvement capillaire dans la thèse de médecine sus-citée, où les INR capillaires étaient réalisés exclusivement par des médecins (115).

Les autres difficultés mentionnées par les soignants ayant utilisé le dispositif concernent sa taille, jugée peu ergonomique et gênant le dépôt de sang capillaire sur la bandelette. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de telles constatations, mais peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux difficultés pratiques de réalisation de la mesure de l'INR capillaire par les soignants. Dans l'étude de Cosmi *et al.* (117), seuls 1,8% des patients mentionnaient des difficultés liées au placement de la goutte de sang capillaire sur la bandelette ; mais le dispositif utilisé, le CoaguChek[®] Mini, est vraisemblablement plus maniable car de taille plus réduite que le CoaguChek[®] XS Pro (respectivement 138 x 78 x 28mm contre 231 x 97 x 43mm).

Parallèlement à ces considérations d'ordre pratique, remarquons que près de 2 médecins sur 5 ont émis des doutes quant à la fiabilité du dispositif. Ce chiffre est à interpréter à la lumière des 58% qui ne connaissaient pas cette méthode de mesure de l'INR avant de participer à notre étude, et ne disposaient donc pas des connaissances théoriques nécessaires à une réponse éclairée. Soulignons par ailleurs que la totalité des soignants ayant participé à l'étude ne connaissait pas non plus ces dispositifs, qui existent pourtant depuis la fin des années 1980 et sont utilisés à grande échelle dans plusieurs pays, où ils ont fait la preuve de leur fiabilité et de leur non infériorité (voire leur supériorité) par rapport à la méthode de surveillance classique en laboratoire. Ces deux chiffres reflètent la situation française actuelle, où la mesure de l'INR capillaire reste confidentielle.

1.3.1. Aspects financiers

Actuellement, dans la plupart des EHPAD situés sur le territoire français, les prélèvements sanguins réalisés chez les résidents sont pris en charge par la Sécurité Sociale à la manière des patients non institutionnalisés, mais il est question que tous les EHPAD évoluent au cours des prochaines années vers un financement global incluant les frais d'analyses de biologie médicale. Aujourd'hui, un INR veineux est facturé 5,40€ par les laboratoires d'analyses médicales (code B20) (118). Le prix de vente au public d'une boîte de 24 bandelettes pour le CoaguChek[®] étant de 114€, une mesure d'INR capillaire revient à 4,75€ sans tenir compte

de l'amortissement du coût du dispositif (790€). Dans notre étude, 48 patients étaient sous AVK ; dans l'hypothèse d'un traitement équilibré où l'INR serait contrôlé une fois par mois, le coût de la surveillance des AVK en laboratoire s'élèverait donc à 3110,40€ par an contre 2736€ par an pour une surveillance de l'INR capillaire, soit une économie de 374,4€ par an. Le dispositif CoaguChek® lui-même est facturé 790€ ; son coût serait donc amorti au bout de 2 ans. Dans l'hypothèse d'une mesure hebdomadaire de l'INR capillaire, tel que cela est recommandé dans l'autosurveillance de l'INR, cette stratégie serait plus coûteuse que la surveillance classique mensuelle en laboratoire d'analyses (12 312€ par an). Notons toutefois que ces projections ne prennent pas en compte le coût engendré par certains prélèvements réalisés en urgence (nuit, week-ends et jours fériés), la nécessité de répéter les prélèvements jugés non conformes par les laboratoires d'analyses et le temps infirmier, plus long en cas de ponction veineuse que pour un prélèvement capillaire. A plus grande échelle, on pourrait penser que les dispositifs de mesure de l'INR capillaire sont une stratégie coût-efficace par la réduction des complications des AVK, à l'origine d'un coût sociétal important ; aucune étude de ce genre n'a été menée en France, et il est difficile d'extrapoler à partir des études étrangères en raison de l'influence du contexte organisationnel des soins sur les résultats. L'étude 4A (*Apport d'un Appareil d'Automesure de la Coagulation*), première grande étude française d'évaluation médico-économique des appareils de mesure de l'INR capillaire, devrait contribuer à alimenter le débat, bien qu'elle ne concerne pas directement leur utilisation par les professionnels de santé. Il s'agit d'une étude multicentrique nationale prospective sur l'automesure de l'INR chez des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique cardiaque (n=872) ; ses résultats devraient être connus prochainement.

1.3.2. Difficultés réglementaires

A ce point de notre analyse, il faut s'attarder sur la législation française, qui à l'heure actuelle complique l'implantation d'une mesure de l'INR capillaire par les soignants, en EHPAD ou ailleurs. Il a déjà été souligné que le prélèvement capillaire par un professionnel de santé pour la mesure de l'INR était assimilé à un acte de biologie médicale, placé à ce titre sous la responsabilité exclusive d'un biologiste médical (*cf p.33*). L'ordonnance du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale distingue deux situations où le monopole des biologistes peut être écarté dans le cadre d'actes de biologie délocalisée, mais dont aucune ne s'applique parfaitement à la surveillance de l'INR en EHPAD.

Il s'agit d'une part des cas où la phase analytique de l'examen est « rendue nécessaire par une décision thérapeutique urgente » (article L6211-18 du Code de la Santé Publique) : celle-ci sera alors réalisée « soit dans un établissement de santé ; soit, pour des motifs liés à l'urgence, dans des lieux déterminés par décret en Conseil d'Etat » (119). A notre connaissance, il n'existe pas à l'heure actuelle de décret relatif à ces lieux, ce qui limite les possibilités aux seuls établissements de santé dont les EHPAD ne font pas partie *stricto sensu*. Par ailleurs, hormis certaines situations bien particulières telles que la survenue d'une hémorragie ou d'une chute, soulignons que la mesure de l'INR capillaire ne rentre pas dans le cadre défini par l'article L6211-18 du Code de la Santé Publique : la surveillance régulière de l'INR pour évaluer l'équilibre thérapeutique des AVK administrés au long cours ne constitue pas une situation d'urgence.

La deuxième situation est exposée par l'article L6211-13 du Code de la Santé Publique : « lorsque la totalité ou une partie de la pré-analytique d'un examen de biologie médicale ne peut être réalisée dans le laboratoire de biologie médicale, elle ne peut l'être que dans un établissement de santé, au domicile du patient, ou dans des lieux permettant la réalisation de cette phase par un professionnel de santé, sous la responsabilité d'un biologiste médical et conformément aux procédures qu'il détermine » (120). L'article L6211-14 du Code de la Santé Publique indique que ces procédures seront déterminées par une convention, qui devra être signée par le professionnel de santé concerné et le représentant légal du laboratoire (121). D'autre part, selon l'article L6211-17 du Code de la Santé Publique, « lorsque le prélèvement d'un échantillon biologique est réalisé par un auxiliaire médical au domicile du patient, le biologiste médical détermine au préalable les examens à réaliser et les procédures applicables » (122). Il n'est pas prévu de cas de prélèvement sanguin par un auxiliaire médical en dehors du domicile du patient ; or il n'existe pas de disposition législative qualifiant les EHPAD de domicile des résidents.

Ainsi, en tout état de cause, un professionnel de santé non biologiste pratiquant la mesure de l'INR capillaire pour ses patients en dehors de toute habilitation conventionnelle engage sa responsabilité personnelle pour exercice illégal de la profession de biologiste médical. A ce titre, il encourt deux ans d'emprisonnement et 30 000€ d'amende, ainsi que des mesures de publicité, d'interdiction totale ou partielle d'exercice et/ou la fermeture temporaire ou définitive du laboratoire, conformément aux articles L6242-2 (123) et L6242-4 (124) du Code de la Santé Publique. Ainsi que le souligne G. Tami pour l'Institut Droit et Santé, « cette situation visant à limiter l'usage d'un dispositif d'automesure de l'INR au seul patient lui-même est d'autant plus paradoxale que d'autres dispositifs sont accessibles aux professionnels

de santé comme les lecteurs de glycémie pour les patients atteints de diabète ou le dispositif de diagnostic du VIH » (125). Bien que le fait de placer tout acte de biologie médicale sous la responsabilité d'un biologiste médical soit un gage de qualité permettant d'attester la validité du résultat obtenu, force est de constater que le cadre législatif français ne favorise pas la généralisation de la mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé.

1.3.3. Perspectives : vers une mesure de l'INR capillaire par les soignants en ville ?

Plusieurs médecins nous ont fait part de leur intérêt pour l'utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire dans leur pratique quotidienne, notamment lors des visites à domicile. Notons que cela se fait déjà dans d'autres pays (*cf* p.31) au sein de CAC ou dans les cabinets de médecine générale, sans que l'équilibre des AVK en soit affecté. Or, d'après une étude française réalisée en Bretagne auprès d'infirmiers libéraux, de médecins généralistes et de biologistes (126), près de 65% des prélèvements d'INR réalisés en ville ne respectent par les recommandations du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) : prélèvements dans des tubes inadaptés dans 5,5% des cas, acheminés au froid dans 9% des cas, délais d'acheminement du domicile au laboratoire trop important (> 2h dans 50% des cas en secteur urbain et 71% en milieu rural), thromboplastines de sensibilité insuffisante (ISI moyen de 1,62). Puisque 40% des prélèvements d'INR en France sont réalisés au domicile des patients (36), il apparaît que les conditions de surveillance des AVK sont largement perfectibles. Le même raisonnement pourrait vraisemblablement être appliqué aux EHPAD, qui disposent rarement d'un laboratoire d'analyses de biologie médicale en leur sein ; ainsi, bien qu'aucune étude n'ait été réalisée sur le sujet, il est probable que la plupart des prélèvements d'INR réalisés en EHPAD ne parviennent pas au laboratoire dans les 2 heures qui suivent, contrairement aux recommandations du GEHT (127).

2. Forces et faiblesses de l'étude

A notre connaissance, l'étude que nous avons réalisée est la seule s'intéressant à la mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé chez les patients résidents d'EHPAD, dont nous avons montré qu'ils représentent une population cible intéressante à plus d'un titre. En effet, les patients très âgés sont généralement absents des essais cliniques sur la mesure de l'INR capillaire, à quelques exceptions près. Parmi celles-ci, la thèse de médecine ayant

validé la mesure de l'INR capillaire en pratique gériatrique (115) est celle qui s'approche le plus de notre travail. Mais il s'agit d'un essai monocentrique en milieu hospitalier, dont on peut penser que le personnel est plus familier des essais cliniques ; d'autre part, la mesure était effectuée par des médecins. Dans notre étude multicentrique, ce sont les infirmières des EHPAD elles-mêmes qui ont réalisé le prélèvement, ainsi que ce serait le cas dans l'hypothèse où cette méthode se généraliserait au sein de ces structures tel que le suggère la HAS dans son rapport de 2008 (96). Médecins et infirmières sont unanimes : tous seraient prêts à l'utiliser, et pensent que cela pourrait contribuer à améliorer les conditions de surveillance de l'équilibre des AVK au sein de cette population fragile. Nos résultats, bien que non extrapolables en raison de la faible taille et l'absence de représentativité de l'échantillon constitué, n'en donnent pas moins un aperçu de l'intérêt que pourrait représenter une telle approche, conduite sur un large échantillon représentatif. Notre enquête de faisabilité a surtout permis de mettre en évidence les freins au développement de cette méthode de mesure de l'INR en EHPAD. Ainsi, le fort pourcentage de difficultés rencontrées pendant l'étude ne constitue pas à notre sens un obstacle insurmontable à l'implémentation de cette méthode de mesure, mais indique au contraire quels sont les points à améliorer à l'avenir. Il s'agit ici essentiellement de la formation du personnel amené à utiliser le dispositif, en insistant sur la réalisation du prélèvement capillaire et le maniement de l'appareil.

Le faible effectif de notre étude constitue à nos yeux son défaut principal. Nos résultats sont donc à interpréter avec prudence. Les sites investigateurs ayant été choisis d'après leur intérêt pour cette méthode de mesure, on ne peut exclure un biais de sélection qui expliquerait en partie les réponses fortement positives des soignants interrogés ; il serait intéressant de mener cette étude à plus grande échelle au sein de centres non sélectionnés afin d'évaluer l'adhésion du personnel soignant à la mesure de l'INR capillaire. D'autre part, nous n'avons pas effectué de contrôle qualité externe du dispositif utilisé, bien que cela soit recommandé par les sociétés savantes. Cependant, le critère de jugement principal de notre étude n'était pas de démontrer la corrélation entre les valeurs d'INR capillaires et veineux.

3. La mesure de l'INR capillaire ou veineux, bientôt obsolète ?

Depuis quelques années, de nouvelles stratégies se développent qui relègueront peut-être au passé la mesure de l'INR, qu'elle soit capillaire ou veineuse. Ce sont par exemple l'élaboration d'une méthode permettant de mesurer les phénomènes de coagulation sans prélèvement sanguin, mais surtout la mise au point de nouvelles molécules anticoagulantes, actives par voie orale, qui pourraient à terme remplacer les AVK eux-mêmes.

3.1. Mesure non invasive de la coagulation

Les fondements théoriques de la mesure non invasive des phénomènes de coagulation sanguine ont été exposés dans un article datant de mai 2011 (128). Une équipe israélienne a testé les performances cliniques d'un dispositif de mesure non invasive de la coagulation chez des patients de gériatrie (129). Ce dispositif, appelé Thrombo-Monitor, utilise la diffraction lumineuse par l'infrarouge proche (à la manière des oxymètres de pouls) pour détecter les modifications de viscosité sanguine induites par une stase capillaire temporaire. Cette stase est obtenue en appliquant à proximité du site de mesure, généralement un doigt, une pression supra-systolique interrompant le flux sanguin, comme cela est effectué pour la mesure non invasive de la pression artérielle. L'appareil mesure donc la coagulabilité sanguine, c'est-à-dire la tendance à former des caillots. Il est formé d'un sphygmomanomètre, qui applique pendant 25 secondes à la base du doigt une pression constante réglable par l'opérateur, et d'un capteur. Le résultat est exprimé par le Thrombo-Monitor Index (TMI).

Dans cet essai clinique monocentrique, 115 patients âgés de plus de 65 ans (extrêmes : 67-98 ans) hospitalisés en soins de suite gériatrique ont été divisés en 4 groupes selon les traitements anticoagulants qu'ils recevaient : un groupe témoin (n=32), un groupe warfarine (n=35), un groupe enoxaparine (n=24) et un groupe antiagrégant plaquettaire (aspirine et/ou clopidogrel, n=6). Les patients du groupe warfarine bénéficiaient d'une mesure du TMI au maximum une heure après avoir subi un prélèvement veineux d'INR ; la pression appliquée sur le doigt était de 240mmHg, et chaque mesure de TMI était contrôlée 6 fois. Après ajustement statistique par la méthode jackknife, la corrélation entre les valeurs d'INR veineux (comprises entre 1,1 et 5,0) et de TMI était correcte ($r=0,64$; $p<0,00001$). Les auteurs ont ensuite calculé le TMI pour les autres groupes à partir de la calibration effectuée avec le groupe warfarine ; les résultats mettent en évidence une influence non négligeable de l'énoxaparine et de l'aspirine

sur les valeurs de TMI. Le coefficient r de corrélation entre les valeurs d'INR et de TMI entre le groupe warfarine et l'ensemble des autres groupes était de 0,55 ($p < 0,00001$).

Cette méthode de mesure non invasive de la coagulation paraît intéressante ; cependant, son développement n'en est qu'à un stade préliminaire et ces résultats doivent donc être confirmés. D'autre part, soulignons que cette méthode ne permet pas de mesurer directement l'effet anticoagulant des AVK mais s'intéresse à l'ensemble des phénomènes de coagulation, qui font intervenir un grand nombre de facteurs eux-mêmes éminemment sujets à variation. D'autres études de plus grande ampleur sont nécessaires afin de statuer sur la validité de cette méthode et sur son intérêt dans la surveillance du traitement par AVK.

3.2. Nouveaux anticoagulants oraux

3.2.1. Présentation

Au milieu des années 2000 sont apparus de nouveaux anticoagulants oraux inhibant directement la thrombine ou le facteur X activé (Xa). Les molécules commercialisées en France figurent **tableau 8**. En 2011, d'après l'ANSM, les patients ayant reçu au moins une fois un nouvel anticoagulant représentaient 2% de la totalité des patients exposés aux anticoagulants, soit 53 000 personnes (9). Ces patients sont plus jeunes que la population traitée par AVK : leur âge moyen était de 66,5 ans contre 72,5 ans pour les utilisateurs d'AVK ($p < 0,001$) (9).

Tableau 8. Nouveaux anticoagulants oraux disponibles en France.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Date de commercialisation
Anti Xa	Rivaroxaban	Xarelto [®] 10mg	2009
		Xarelto [®] 15mg	
		Xarelto [®] 20mg	
	Apixaban	Eliquis [®] 2,5mg	2012 (prévision)
Inhibiteur direct de la thrombine	Dabigatran étexilate	Pradaxa [®] 75mg	2008
		Pradaxa [®] 110mg	
		Pradaxa [®] 150mg	

3.2.2. Efficacité, indications et avantages potentiels

Les nouveaux anticoagulants oraux présentent des caractéristiques séduisantes par rapport aux AVK. Leur variabilité interindividuelle est moins importante ; ainsi, leur prescription ne nécessite pas de surveillance biologique de la coagulation en pratique de routine, et la posologie varie essentiellement en fonction de l'indication.

Initialement utilisés en prophylaxie des évènements thrombo-emboliques veineux chez des adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, les nouveaux anticoagulants oraux ont vu leurs indications s'élargir suite à deux études cliniques de grande ampleur. En 2009, l'essai randomisé ouvert multicentrique RELY (*Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) ayant inclus 18 113 patients présentant une fibrillation auriculaire au sein de 44 pays, a montré qu'une administration biquotidienne de dabigatran à la dose de 110mg et 150mg était aussi efficace que la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques (130). En 2011, l'étude randomisée multicentrique ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), menée en double aveugle chez 14 624 patients au sein de 45 pays, a démontré la non infériorité du rivaroxaban à la dose de 20mg /jour (15mg en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) par rapport à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux en cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire sans atteinte valvulaire (131).

Les indications françaises actuelles, qui varient en fonction du type de molécule et du dosage, sont présentées **tableau 9**.

Tableau 9. Indications des nouveaux anticoagulants oraux en France.

Indication	Molécule
Prophylaxie de la maladie veineuse thrombo-embolique chez l'adulte dans le cadre d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	Dabigatran 75mg et 110mg Rivaroxaban 10mg Apixaban 2,5mg
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques dans l'arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire	Dabigatran 110mg et 150mg Rivaroxaban 15mg et 20mg
Traitement curatif de la thrombose veineuse profonde et prévention des récurrences veineuses thrombo-emboliques	Rivaroxaban 15mg et 20mg

3.2.3. Risque hémorragique et inconvénients d'emploi

Les anticoagulants oraux inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa sont de nouvelles molécules. A ce titre, le recul sur leur sécurité d'emploi en pratique courante est limité. Ainsi, le ximelagatran, premier inhibiteur direct de la thrombine oral, a été retiré du marché en 2006 deux ans après sa commercialisation suite à la survenue de plusieurs cas de toxicité hépatique fatale. C'est suite à une alerte des autorités japonaises, à l'été 2011, concernant des cas d'hémorragies fatales survenus chez des patients âgés de faible poids traités par dabigatran, que l'ANSM a modifié le résumé des caractéristiques produit de cette molécule ; sa prescription nécessite désormais un contrôle préalable de la fonction rénale. D'une manière générale, ces médicaments font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance. Dans le cadre du suivi post autorisation de mise sur le marché, l'ANSM indiquait en juillet 2010 un taux de notification d'effet indésirable de 0,88 pour 1000 patients traités par dabigatran, et de 0,8 pour 1000 patients traités par rivaroxaban, sur une période de 17 mois (9). Celles-ci concernaient essentiellement les accidents hémorragiques, dont 42% d'hémorragies graves sous rivaroxaban. Il faut souligner que ces chiffres sont antérieurs à l'élargissement des indications à la prévention thrombotique dans la fibrillation auriculaire, qui concerne classiquement une population plus âgée avec co-prescriptions fréquentes et traitée au long cours par anticoagulant.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants chez les sujets âgés, généralement absents des études cliniques. Or, comme tout anticoagulant, les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa entraînent une majoration du risque hémorragique. Les études RELY (130) et ROCKET AF (131) ont respectivement montré que le taux d'accidents hémorragiques graves était similaire pour le dabigatran et la warfarine, d'une part (2,71% par an pour le dabigatran 110mg, 3,11% pour le dabigatran 150mg et 3,36% pour la warfarine), et le rivaroxaban et la warfarine, d'autre part (3,60% par an contre 3,45%).

De même que pour les AVK, un certain nombre d'interactions médicamenteuses, ayant le plus souvent pour résultat d'augmenter l'intensité de l'effet anticoagulant, ont été décrites avec les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa (aspirine, AINS, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, immunosuppresseurs, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, rifampicine et antiarythmiques tels la dronédarone, la cordarone ou le vérapamil).

Il convient de souligner que l'élimination des nouveaux anticoagulants oraux se fait majoritairement par voie rénale. Or l'insuffisance rénale est plus fréquente chez les sujets âgés : 50% des patients de la cohorte EPICA, la plus importante publiée à ce jour de patients très âgés sous AVK, présentaient une altération de la fonction rénale (clairance selon Cockcroft < 50ml/min) (109).

Par ailleurs, les nouveaux anticoagulants posent des problèmes spécifiques en cas de survenue d'une hémorragie ou de nécessité d'une intervention chirurgicale urgente. D'une part, il n'existe pas de test biologique validé tel que l'INR permettant de mesurer l'effet anticoagulant obtenu ; si cette caractéristique allège considérablement leur suivi en pratique de routine, elle constitue un désavantage indéniable dans le cadre de l'urgence. Certains examens biologiques permettent d'estimer l'intensité de l'anticoagulation du dabigatran (temps de thrombine calibré, temps d'écarine ou temps de céphaline activé), du rivaroxaban (tests quantitatifs anti-Xa étalonnés, temps de Quick) et de l'apixaban (tests quantitatifs anti-Xa étalonnés) mais ils ne sont pas standardisés et leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. D'autre part, à la différence des AVK, l'absence d'antidote connu des nouveaux anticoagulants oraux ne permet pas d'antagoniser leur action en cas d'accident hémorragique grave. En cas de surdosage en dabigatran, il faudra recourir si besoin à l'épuration extrarénale ; l'absorption du rivaroxaban peut être diminuée par l'administration de charbon activé, ainsi que celle de l'apixaban en théorie (mais cela n'a pas été documenté chez l'homme). L'administration de concentrés prothrombiniques ou de facteur VII activé n'a été que très peu étudiée dans ce contexte.

Enfin, leur coût est pour l'instant dix à vingt fois supérieur à celui des AVK.

L'ensemble de ces arguments nous semble limiter considérablement l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux au sein d'une population de sujets âgés, polymédiquée, à la fonction rénale souvent altérée, soumise à un risque hémorragique particulier lié notamment à la fréquence des chutes. Les AVK constituent encore aujourd'hui la classe thérapeutique de référence dans le traitement et la prévention des accidents thrombotiques et sont responsables d'une iatrogénie conséquente. A ce titre, toute méthode pouvant contribuer à améliorer leurs conditions d'utilisation, notamment l'utilisation de dispositifs de mesure capillaire de l'INR, mérite d'être envisagée.

CONCLUSION

L'utilisation des appareils de mesure de l'INR capillaire chez les patients âgés résidents d'EHPAD traités par AVK présente plusieurs avantages. La fréquence de leurs indications augmentant avec l'âge, les AVK sont souvent prescrits au sein de cette population fragile soumise à un risque hémorragique important résultant de différents facteurs (polymédication, comorbidités, risque de chutes). La mesure de l'INR capillaire en EHPAD permettrait d'améliorer le confort de ces patients, la communication entre le personnel des EHPAD et les médecins traitants et les conditions de surveillance de l'INR ; c'était notre hypothèse de départ, confirmée par cette étude de faisabilité menée dans 3 établissements différents qui a montré que la totalité des soignants et des médecins interrogés y étaient favorables. Nos résultats indiquent donc que sa mise en place est tout à fait faisable et qu'elle mérite d'être envisagée, tant sur un plan médical que financier, à condition de bien former le personnel soignant amené à utiliser les coagulomètres portables. Ces conclusions devront naturellement être confirmées par une étude de plus grande ampleur, notamment dans des centres non sélectionnés.

Notre étude s'inscrit dans une démarche globale visant à améliorer l'équilibre thérapeutique des AVK pour l'ensemble des patients suivant ce traitement au long cours. En effet, malgré les efforts des pouvoirs publics pour éduquer patients et professionnels de santé, les AVK restent à la première place de la iatrogénie médicamenteuse avec une mortalité annuelle supérieure à celle des accidents de la route. Parmi les méthodes développées pour améliorer leur équilibre thérapeutique, la mesure de l'INR capillaire, par le patient lui-même (adaptant ou non la posologie en fonction du résultat) ou par les professionnels de santé, a fait la preuve de sa fiabilité et présente des avantages certains, dont le plus remarquable est la diminution des récives thrombotiques sans majoration du risque hémorragique chez des patients éduqués pratiquant l'autosurveillance de l'INR. Ces dispositifs sont utilisés à grande échelle dans de nombreux pays, mais leur diffusion reste confidentielle en France. L'apparition de nouveaux anticoagulants oraux censés remplacer les AVK à terme pose de nouveaux problèmes ; dans l'attente de leur résolution, les AVK restent largement prescrits et il est de notre devoir de soignant de chercher à améliorer leurs conditions d'utilisation par tous les moyens possibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Schéma commun des autorisations de mise sur le marché des spécialités antivitamine K (AVK). Saint-Denis: AFSSAPS; 2011.
<http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/%28offset%29/2> [dernière consultation 30/05/2012]
2. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. CHEST. 2004 Sep 1;126(Suppl 3):287S–310S.
3. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb 6;141(2 suppl):e44S–e88S.
4. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Archives of internal medicine. 2005;165(10):1095–106.
5. Organisation Mondiale de la Santé. Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Série de rapports techniques, N°687. 1983.
6. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. Canadian Medical Association Journal. 2008 Jul 29;179(3):235–44.
7. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb 6;141(2 suppl):e576S–e600S.

8. EMIR: Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux ; 2007.

<http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/> [dernière consultation 30/05/2012]

9. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. ANSM ; 2012.

<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/%28offset%29/2> [dernière consultation 30/07/2012]

10. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of Study Setting on Anticoagulation Control: A Systematic Review and Metaregression. *Chest*. 2006 May 1;129(5):1155–66.

11. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. In: The Cochrane Collaboration, Heneghan CJ, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003839.pub2>

12. Heneghan CJ, Ward AM, Perera R, and The Self-Monitoring Trialist Collaboration. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):322–34.

13. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. 1994 Jan 1;89(1):432–49.

14. Campbell H, Roberts W, Smith W, Link K. Studies of the hemorrhagic sweet clover disease: I. The preparation of hemorrhagic concentrates. *The Journal of Biological Chemistry*. 1940;136:47–55.

15. Butt H, Allen E, Bollman J. A preparation from spoiled sweet clover [3,3'-methylenebis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood:

preliminary report of experimental and clinical studies. *Proc Staff Meet, Mayo Clin.* 1941;16:388–95.

16. Link K. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation.* 1959;19:97–107.
17. Pollock B. Clinical experience with warfarin (coumadin) sodium, a new anticoagulant. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 1955;159:1094–7.
18. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorft P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 1974;71:2730–3.
19. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2008 Nov 25;65(4):365–75.
20. Visser L, Van Schaik R, Van Vliet M, Trienekens P, De Smet P, Vulto A, et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thrombosis and Haemostasis.* 2004;92(1):61–6.
21. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(22):2285–93.
22. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica.* 2006;91(12):1621–7.
23. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet.* 1996;348(9025):423–8.
24. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Annotation. British Journal of Haematology.* 2001 Aug;114(2):271–80.

25. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005 Apr 3;3(34):692–4.
26. van Walraven C, Hart R, Singer D, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral Anticoagulants vs Aspirin in Nonvalvular Atrial Fibrillation: An Individual Patient Meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2002 Nov 20;288(19):2441–8.
27. Broekmans A, Bertina R, Loeliger E, Hofman V, Klingemann H. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1983;49(3):251.
28. Grimaudo V, Guissaz F, Hauert J, Sarraj A, Kruithof E, Bachmann F. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S. *British Medical Journal*. 1989;298(6668):233–4.
29. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jul 6;333(1):5–10.
30. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(7):631–9.
31. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;78(6):1438–43.

32. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antivitamines K (AVK). Saint-Denis : AFSSAPS; 2009.
<http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/%28offset%29/2> [dernière consultation 30/05/2012]
33. Herreros-Herz M. Prévalence des patients sous antivitamine K en médecine générale, modalités et type de prise en charge. Th. D : Médecine : Paris VII : 2009.
34. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les médicaments antivitamine K (AVK). Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement. Étude de 2000. Saint-Denis : AFSSAPS; 2004.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Etudes-et-enquetes-sur-les-AVK/%28offset%29/4> [dernière consultation 30/05/2012]
35. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les médicaments antivitamine K (AVK). Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement. Étude de 2003. Saint-Denis : AFSSAPS; 2004.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Etudes-et-enquetes-sur-les-AVK/%28offset%29/4> [dernière consultation 30/05/2012]
36. Mahé I, Bal Dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann J. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante. Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *La Presse Médicale*. 2006;35(12):1797–803.
37. Union Régionale des Caisses d'assurance maladie d'Île-de-France. Surveillance des patients sous antivitamine K en Île-de-France. Paris : URCAM Île-de-France; 2004.
<http://ars.sante.fr/Surveillance-des-patients-sous.56971.0.html> [dernière consultation 22/06/2012]
38. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs J, Bégaud B, the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions : a cross sectional study in medical departments. *British Medical Journal*. 2000;320:1036.

39. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les médicaments antivitamine K (AVK). Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque. Saint-Denis : AFSSAPS; 2004.
<http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Etudes-et-enquetes-sur-les-AVK/%28offset%29/4> [dernière consultation 30/05/2012]
40. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Dossier thématique AVK – informations pour les patients.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-les-patients-10-questions-pour-eviter-un-accident/%28offset%29/1> [dernière consultation 30/07/2012]
41. Quizz sur les anticoagulants de la famille des antivitamine K: dix questions pour éviter les accidents.
<http://www.automesure.com/Pages/avertisset.htm> [dernière consultation 20/07/2012]
42. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: Reduction of Oral Anticoagulant-related Adverse Events After Patient Education: A Prospective Multicenter Open Randomized Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2008 Jun 20;23(9):1441–6.
43. Leger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H, Cambus JP. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2003;15(6):288–90.
44. Boneu B, Léger P, Cambus JP, Boccalon H. The first anticoagulation clinic in France: organisation, promises and difficulties. 17th international congress on thrombosis, Bologne, Italy, October 26-30 2002. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2002;32(Suppl 2):10.
45. Etude «COMPARE» relative à la comparaison des résultats cliniques obtenus chez des patients traités par antivitamines K (AVK) en fonction du mode de surveillance : réseau spécialisé ou réseau conventionnel. Coordination: Pr Henri BOCCALON, Médecine vasculaire – Pôle cardio-vasculaire et métabolique – CHU Toulouse. [non publiée]

46. Bocalon H, Bura Rivière A, Cambus J-P, Mismetti P, Laporte S. Comparaison de deux méthodes de gestion d'un traitement antivitaminé K: clinique des anticoagulants (CAC) versus suivi conventionnel: étude randomisée de 1005 patients. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2007 Sep;32:59–60.
47. Chatellier G, Colombet I, Degoulet P. An overview of the effect of computer-assisted management of anticoagulant therapy on the quality of anticoagulation. *International journal of medical informatics*. 1998;49(3):311–20.
48. Poller L, Keown M, Ibrahim S, Lowe G, Moia M, Turpie AG, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Jun;6(6):935–43.
49. Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral anticoagulation guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. *Archives of internal medicine*. 1989;149(11):2509.
50. Ansell J, Hugues R. Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *American Heart Journal*. 1996 Nov;132(5):1095–100.
51. Schiach C, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point of care prothrombin time testing in a community clinic: a randomised crossover comparison with hospital laboratory testing. *British Journal of Haematology*. 2002;119:370–5.
52. Christensen T, Larsen T. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(2):251–60.
53. Murray ET, Fitzmaurice DA, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now? *British Journal of Haematology*. 2004 Nov;127(4):373–8.

54. Stavelin A, Meijer P, Kitchen D, Sandberg S. External quality assessment of point-of-care International Normalized Ratio (INR) testing in Europe. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;50(1):81–8.
55. Gadisseur A, Breukink-Engbers W, Van Der Meer F, Van Den Besselaar A, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Archives of internal medicine*. 2003 Nov 24;163(21):2639–46.
56. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 1998 Jan;5 Suppl 1(3):19–24.
57. Körtke H, Minami K, Breymann T, Seifert D, Baraktaris A, Wagner O, et al. INR self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial). *Zeitschrift für Kardiologie*. 2001;90(Suppl 6):118–24.
58. Sidhu P, O’Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(5):1523–7.
59. 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. *British Journal of Haematology*. 2004 Aug;126(4):557–64.
60. Völler H, Glatz J, Taborski U, Bernardo A, Dovifat C, Heidinger K. Self-Management of oral Anticoagulation in nonvalvular Atrial Fibrillation (SMAAF study). *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005 Mar;94(3):182–6.
61. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133(9):687–95.

62. Christensen TD, Maegaard M, Sørensen HT, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management versus conventional management of oral anticoagulant therapy: A randomized, controlled trial. *European Journal of Internal Medicine*. 2006 Jul;17(4):260–6.
63. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *The Lancet*. 2000 Jul;356(9224):97–102.
64. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee K, Allan T, Hobbs F. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *Journal of Clinical Pathology*. 2002;55(11):845–9.
65. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery J, Hussain S, et al. Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ*. 2005 Nov 5;331(7524):10572639–46.
66. Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *British Journal of Haematology*. 2005 Jan;128(2):242–7.
67. Kaatz S, Elston-Lafata J, Gooldy S. Anticoagulation therapy home and office monitoring evaluation study. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2001;12:111¹.
68. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. *Annals of internal medicine*. 2005;142(1):1–10.
69. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1999;281(2):145–50.

¹ Etude non publiée, référence fournie par les méta-analyses de Garcia-Alamino *et al.* et Heneghan *et al.*, introuvable sur Medline et sur le site du *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*.

70. Siebenhofer A, Rakovac I, Kleespies C, Piso B, Didgeit U. Self-management of oral anticoagulation reduces major outcomes in the elderly. A randomized controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Dec;100(6):1089–98.
71. Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Carter C, Chambers K, Davies C, et al. A randomized trial of patient self-managed versus physician-managed oral anticoagulation. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2004;20(11):1117–23.
72. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, Woodruff Jr DE, Leftgoff L. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. *Annals of internal medicine*. 1989;111(9):730–7.
73. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1608–20.
74. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart M, Choudhry N. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2006 Nov 27;166:2307–13.
75. Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvelier B, Geoffroy E, Dauphin C, Dubray C, et al. Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio. *The Journal of heart valve disease*. 2011 Sep;20(5):518–25.
76. Giles MT, Parker V, Bevan H, Wright IM. Comparing Point of Care International Normalised Ratio testing with laboratory testing methods in a cardiac inpatient population. *Journal of Clinical Nursing*. 2010 Nov;19(21-22):3085–91.
77. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Point-of-care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. A multicenter clinical experience. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. *American Journal of Clinical Pathology*. 2001 Feb;115(2):288–96.

78. Rattanabannakit C, Nilanont Y, Komoltri C, Prayoonwiwat N, Pongvarin N. Accuracy and clinical utility of a portable coagulometer in an emergency setting. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2011;94(Suppl 1):S89–93.
79. Yelland LN, Gialamas A, Laurence CO, Willson KJ, Ryan P, Beilby JJ. Assessing agreement between point of care and pathology laboratory results for INR. *Pathology*. 2010 Feb;42(2):155–9.
80. Celenza A, Skinner K. Comparison of emergency department point-of-care international normalised ratio (INR) testing with laboratory-based testing. *Emergency Medicine Journal*. 2010 May 29;28(2):136–40.
81. Gialamas A, St John A, Laurence CO, Bubner TK, members of the PoCT Management Committee. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: a systematic review. *Family Practice*. 2009 Dec 6;27(1):17–24.
82. Chaudhry R, Scheitel S, Stroebel R, Santrach P, Dupras D, Tangalos E. Patient satisfaction with point-of-care international normalized ratio testing and counseling in a community internal medicine practice. *Managed care interface*. 2004;17(3):44–6.
83. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W, et al. Point-of-Care International Normalized Ratio Testing Accelerates Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke Using Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2009 Aug 20;40(11):3547–51.
84. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Völler 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. *International Journal of Cardiology*. 2005 Mar;99(1):37–45.
85. International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients. www.ismaap.org [dernière consultation 27/07/2012]

86. Direction Déléguée à la Gestion et à l'Organisation des Soins, Direction de l'Offre de Soins, Département des Produits de Santé de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Références juridiques en biologie médicale. DGOS, DOS, DPS; 2011.

<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/vous-former-et-vous-informer/guide-des-references-juridiques-biologie-medicale.php> [dernière consultation 22/07/2012]

87. Article L5221-1 du Code de la Santé Publique, modifié par l'ordonnance n°2001-198 du 1 mars 2001 (J.O. du 3 mars 2001).

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5AB10BCD98127E3F008550DA3E034280.tpdjo10v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690313&dateTexte=20120723&categorieLien=id#LEGIARTI000006690313 [dernière consultation 22/07/2012]

88. Article R5221-10 du Code de la Santé Publique.

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5AB10BCD98127E3F008550DA3E034280.tpdjo10v_1?idArticle=LEGIARTI000006916332&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120723&categorieLien=id [dernière consultation 22/07/2012]

89. Norme ISO 17593:2007. Clinical laboratory testing and in vitro medical devices - Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy.

http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=36872 [dernière consultation 22/07/2012]

90. Article L6211-1 du Code de la Santé Publique, modifié par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021708781&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120731&oldAction=rechCodeArticle> [dernière consultation 21/07/2012]

91. Article L6211-7 du Code de la Santé Publique, modifié par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=B44FB6D04046B3A4E5B32D910A98C8AF.tpdjo09v_3?idArticle=LEGIARTI000021708761&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120731 [dernière consultation 21/07/2012]

92. Avis relatif aux tarifs et aux prix limites de vente au public en euros TTC du lecteur d'automesure de l'INR CoaguChek XS et de la bandelette associée visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (J.O. du 4 mai 2012).

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025795386&fastPos=3&fastReqId=1034659163&categorieLien=id&oldAction=rechTexte> [dernière consultation 21/07/2012]

93. Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (J. O. du 24 juin 2008).

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019058107> [dernière consultation 21/07/2012]

94. Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR INRatio de la société Inverness Medical France au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (J. O. du 24 juin 2008).

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019058124&fastPos=2&fastReqId=1182773092&categorieLien=id&oldAction=rechTexte> [dernière consultation 21/07/2012]

95. Arrêté du 16 janvier 2012 portant radiation de dispositifs médicaux de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (J.O. du 24 janvier 2012).

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025193532&dateTexte=&categorieLien=id> [dernière consultation 21/07/2012]

96. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamine K. En vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR. 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_745452/evaluation-de-lautosurveillance-de-linr-chez-les-patients-adultes-traites-par-antivitamines-k [dernière consultation 01/06/2012]
97. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Offre de soins.
<http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2> [dernière consultation 28/07/2012]
98. Hervy M, Salom M. Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Livre Blanc de la Gériatrie. Editions Sepeg International. Paris; p. 167–74.
99. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Population.
<http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2> [dernière consultation 28/07/2012]
100. Prevot J. Les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2007. Etudes et résultats N° 699 ; août 2009.
<http://www.drees.sante.gouv.fr/> [dernière consultation 28/07/2012]
101. Aronow W, Ahn C, Gutstein H. Prevalence of atrial fibrillation and association of atrial fibrillation with prior and new thromboembolic stroke in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44:521–3.
102. Spencer F, Gore J, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Nov;100(5):780–8.
103. Johnson C, Lim W, Workman B. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow-up. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;53(4):655–9.

104. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 1996 Feb 26;156(4):409–16.
105. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Archives of internal medicine*. 2000 Feb 28;160(4):470–8.
106. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G, ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Throm*. 2001 Mar;85(3):418–22.
107. Gage BF, Yan Y, Milligan P, Waterman A, Culverhouse R, Rich M, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. 2006;151:713–9.
108. Lip G, Frison L, Halperin J, Lane D. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jan 11;57:173–80.
109. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment: Results of a Prospective Collaborative Study on Elderly Patients Followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011 Aug 1;124(7):824–9.
110. Copland M, Walker I, Tait R. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2001 Sep 24;161(17):2125–8.
111. Dutheil N, Scheidegger S. Les pathologies des personnes âgées vivant en établissement. *Études et résultats* N° 494 ; juin 2006.
<http://www.drees.sante.gouv.fr/> [dernière consultation 28/07/2012]

112. James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *Journal of clinical pathology*. 1992;45(8):704–6.
113. Chatap G, Chaïbi P, Giraud K, Sadji F, Vincent J. Anticoagulation orale du sujet âgé. Etablissement et validation d'une grille d'adaptation posologique de la warfarine. *La Revue de médecine interne*. 2001 Mar 17;30(10):475–80.
114. Neidecker M, Patel AA, Nelson WW, Reardon G. Use of warfarin in long-term care: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2012 Apr 5;12(1):14.
115. Karami A. Evaluation de la validité et de l'utilité d'un appareil d'automesure de l'INR capillaire en institution gériatrique. Th. D : Médecine : Paris XIII : 2011.
116. McBane II R, Felty C, Hartgers M, Chaudhry R, Beyer L, Santrach P. Importance of Device Evaluation for Point-of-Care Prothrombin Time International Normalized Ratio Testing Programs. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005 Feb;80(2):181–6.
117. Cosmi B, Palareti G, Moia M, Carpenedo M, Pengo V, Biasiolo A, et al. Accuracy of a portable prothrombin time monitor (Coagucheck) in patients on chronic oral anticoagulant therapy: a prospective multicenter study. *Thrombosis research*. 2000;100(4):279–86.
118. INR : Temps de Quick en cas de traitement par AVK. Table Nationale de Codage de Biologie, Nomenclature des Actes de Biologie Médicale.
http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgifiche?p_code_nabm=0127&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI [dernière consultation 15/08/2012]
119. Article L6211-18 du Code de la Santé Publique, créé par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021708853&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120819&oldAction=rechCodeArticle> [dernière consultation 21/07/2012]

120. Article L6211-13 du Code de la Santé Publique, créé par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021708886&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120819&oldAction=rechCodeArticle>

[dernière consultation 21/07/2012]

121. Article L6211-14 du Code de la Santé Publique, créé par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021708878&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120819&oldAction=rechCodeArticle>

[dernière consultation 21/07/2012]

122. Article L6211-17 du Code de la Santé Publique, créé par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=0623993CBA38BF4013449D989A56F07F.tpdjo17v_2?idArticle=LEGIARTI000021708858&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120819 [dernière consultation 21/07/2012]

123. Article L6242-2 du Code de la Santé Publique, créé par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021708943&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120819&oldAction=rechCodeArticle>

[dernière consultation 21/07/2012]

124. Article L6242-4 du Code de la Santé Publique, créé par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - article 1.

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0623993CBA38BF4013449D989A56F07F.tpdjo17v_2?idSectionTA=LEGISCTA000021708633&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120819 [dernière consultation 21/07/2012]

125. Tami G, Institut Droit et Santé. Dispositifs d'automesure de l'INR. IDS ; Paris, 2011.

126. Chiron B, Le Reste J, Mansourati J, Bensassi M, Claux F, Cadier S. Enquête sur les conditions de réalisation des prélèvements d'INR à domicile. Pile ou face? *Exercer*. 2011;95:4–9.
127. Recommandations - Variables préanalytiques: prélèvements destinés aux tests d'Hémostase. Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose ; 2007.
http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/Variables-Preanalytiques/Recommandations-Variabes-preanalytiques_69_722.html [dernière consultation 17/08/2012]
128. Kuznik BI, Fine IW, Kaminsky AV. A Noninvasive Method of Examination of the Hemostasis System. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;1–3.
129. Lerman Y, Werber M, Fine I, Kemelman P. Preliminary clinical evaluation of a noninvasive device for the measurement of coagulability in the elderly. *Journal of Blood Medicine*. 2011 Aug;113.
130. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
131. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

ANNEXES

1. Annexe 1 : Document à destination du personnel soignant des EHPAD expliquant le déroulement de l'étude et le mode d'emploi du CoaguChek® XS Pro.

L'EHPAD dans laquelle vous travaillez participe à une étude s'intéressant à un mode de mesure de l'INR peu connu en France : la mesure de l'INR sur prélèvement de sang capillaire (aussi appelée automesure de l'INR quand le patient réalise lui-même le prélèvement, à la manière des patients diabétiques qui surveillent leur dextro). Cette étude doit avoir lieu dans 3 EHPAD. Elle constitue le projet de thèse de doctorat en médecine d'une interne en médecine générale à la faculté de médecine Paris Descartes (Paris V), que vous pouvez joindre pour toute question ou problème rencontré concernant cette étude.

Type d'étude

Etude observationnelle enregistrée à l'AFSSAPS sous le numéro ID RCB 2011-A00692-39

Déroulement de l'étude

1) Patients inclus : diabétiques sous AVK

.....
.....
.....

2) Le jour du prélèvement sanguin classique pour la mesure de l'INR : réalisation d'un prélèvement capillaire par le personnel soignant de l'EHPAD pour mesure de l'INR par méthode capillaire à l'aide du dispositif CoaguChek® XS Pro (soit environ 1 mesure tous les 15 jours ou tous les mois).

3) Noter le résultat d'INR obtenu avec le CoaguChek® XS Pro dans le classeur prévu à cet effet. L'équilibration du traitement par AVK reste faite par le médecin traitant, en fonction de la valeur rendue par le laboratoire à partir du prélèvement veineux (et non pas selon le résultat obtenu avec le CoaguChek® XS Pro : étude sans intervention sur les soins).

4) A la fin de l'étude (durée prévue : deux mois) : questionnaire de satisfaction à remplir par le personnel ayant utilisé le dispositif et le médecin généraliste du patient.

En pratique : technique de mesure de l'INR avec le CoaguChek XS Pro®

1) Étalonner le lecteur CoaguChek® XS Pro

Chaque lot de bandelette correspond à une puce d'étalonnage spécifique, le lecteur doit donc être étalonné avec cette puce afin de fonctionner correctement.

Pour étalonner le lecteur : introduire la puce dans le lecteur et vérifier que le numéro affiché est le même que celui figurant sur la boîte de bandelettes, puis confirmer en appuyant sur la touche M et laisser la puce dans le lecteur.

Avant chaque utilisation, vérifier que la puce d'étalonnage correspond bien au lot de bandelettes utilisées (risque de résultat faussé en cas de non respect de la procédure d'étalonnage).

2) Placer le lecteur sur une surface plane (ou le tenir à l'horizontale).

3) Placer une bandelette dans le lecteur

La bandelette doit être utilisée dans un délai de 10 minutes après avoir été extraite de son contenant. Reboucher immédiatement le contenant une fois la bandelette sortie.

Les bandelettes se conservent à température ambiante ou au réfrigérateur.

4) Faire un prélèvement capillaire

Chaque prélèvement se fait avec une lancette à usage unique (changer de lancette pour chaque patient). Le site de piqûre correspond à la **dernière phalange des 3 derniers doigts** (jamais le pouce ni l'index), sur le côté du doigt (jamais la pulpe). Il convient de varier les sites de piqûre. **La goutte de sang doit être de taille suffisante (un peu plus importante que pour un dextro).**

Il ne faut pas utiliser de désinfectant, alcool etc... On peut éventuellement procéder au lavage des mains du patient au savon doux et à l'eau chaude, puis bien les sécher, mais ce n'est pas obligatoire. Pour le personnel qui réalise le prélèvement, un lavage des mains au savon doux et à l'eau ou avec une solution hydro-alcoolique sera réalisé.

5) Déposer le sang capillaire sur la bandelette dans un délai de **15 secondes après piqûre du doigt**. Passé ce délai, le résultat sera faussé à cause de l'activation des mécanismes de coagulation.

6) Attendre 1 minute sans retirer la bandelette du lecteur : le résultat d'INR s'affiche.

2. Annexe 2 : Questionnaire destiné au personnel soignant des EHPAD.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cette étude. Remplir ce questionnaire ne vous prendra que quelques minutes. Merci de répondre à l'ensemble des questions, et de ne le remplir qu'une fois, afin de me permettre d'analyser au mieux vos réponses. Je ne manquerai pas de vous informer des résultats.

Pour toute question, n'hésitez pas à me contacter.

Vous êtes :

- un homme une femme

Votre âge :

- Moins de 35 ans Entre 35 et 55 ans 55 ans et plus

Votre fonction :

- Infirmier diplômé d'état Aide-soignant
 Médecin coordonnateur Autre :

Avant de participer à ce programme, connaissiez-vous les dispositifs de mesure de l'INR capillaire (aussi appelés dispositifs d'automesure de l'INR) ?

- Oui Non

Avant de commencer ce programme, étiez-vous inquiet à l'idée de jouer un rôle dans l'équilibration du traitement par AVK ?

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Maintenant que ce programme est fini, ces craintes vous paraissent-elles justifiées ?

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Trouvez-vous le maniement de l'appareil difficile pour mesurer l'INR ?

- Oui Non

Si oui, pourquoi ?.....

Globalement, la mesure de l'INR vous a-t-elle pris du temps ?

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Globalement, ce programme a-t-il perturbé vos activités habituelles ?

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Avez-vous eu à gérer des difficultés dans le déroulement du programme ?

- Oui Non

Si oui, lesquelles (plusieurs réponses possibles) ?

- Difficultés liées à la réalisation du prélèvement capillaire
 Difficultés à faire accepter au patient un prélèvement capillaire
 Difficultés liées au maniement de l'appareil
 Différence significative entre la valeur d'INR obtenue par l'appareil et par le laboratoire
 Autre :

Pensez-vous que l'utilisation de ce dispositif en EHPAD (plusieurs réponses possibles) :

- Améliore la communication avec le médecin traitant
 Améliore le confort du patient en évitant de réaliser des bilans sanguins supplémentaires
 Facilite l'équilibration du traitement par AVK pour un patient donné
 Peut être utile en urgence (hémorragie, chute...)
 N'a pas d'intérêt

Si on vous en donnait la possibilité, seriez-vous prêt à utiliser les dispositifs de mesure de l'INR sur prélèvement de sang capillaire au long cours dans votre établissement ?

Oui

Non

N'hésitez pas à me faire part de vos commentaires.

N'oubliez pas de cliquer sur "envoyer". Merci encore!

3. Annexe 3 : Questionnaire destiné aux médecins généralistes.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cette étude. Remplir ce questionnaire ne vous prendra que quelques minutes. Merci de répondre à l'ensemble des questions, et de ne le remplir qu'une fois, afin de me permettre d'analyser au mieux vos réponses. Je ne manquerai pas de vous informer des résultats.

Pour toute question, n'hésitez pas à me contacter.

Vous êtes :

- un homme une femme

Votre âge :

- Moins de 35 ans Entre 35 et 55 ans 55 ans et plus

Combien de patients en EHPAD suivez-vous ?

- Moins de 10 Entre 10 et 20 Plus de 20

Avec combien d'EHPAD travaillez-vous ?

- 1 Entre 1 et 5 Plus de 5

Parmi vos patients en EHPAD, combien sont sous anticoagulation orale ?

- Moins de 25% Entre 25 et 50%
 Entre 50 et 75% Plus de 75%

A quelle fréquence moyenne surveillez-vous l'INR de vos patients sous anticoagulants ?

- 1 fois par semaine 1 fois tous les quinze jours
 1 fois par mois 1 fois tous les 2 mois

Avant de participer à ce programme, connaissiez-vous les dispositifs de mesure de l'INR capillaire (aussi appelés dispositifs d'automesure de l'INR) ?

- Oui Non

Vous pensez que l'automesure simplifie la communication entre le personnel soignant de l'EHPAD et vous :

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Vous pensez que l'automesure permet de mieux surveiller l'équilibre du traitement anticoagulant chez votre patient :

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Vous pensez que l'automesure peut améliorer la qualité de l'anticoagulation du patient :

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Vous pensez que vous allez gagner du temps avec une mesure de l'INR réalisée en EHPAD avec un dispositif d'automesure :

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Vous craignez que la surveillance ne soit pas faite de manière régulière par le personnel de l'EHPAD :

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Vous craignez de ne pas pouvoir retrouver facilement l'information dans le dossier du résident :

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Vous doutez de la fiabilité de la mesure de l'INR par les dispositifs :

- Pas du tout Un peu
 Beaucoup Enormément

Si on vous en donnait la possibilité, seriez-vous prêt à remplacer la mesure conventionnelle de l'INR en laboratoire par la surveillance de l'INR sur prélèvement de sang capillaire réalisée par le personnel soignant de l'EHPAD ?

- Oui Non

Si oui : pourquoi ?.....

Si non : pourquoi ?.....

N'hésitez pas à me faire part de vos commentaires.

N'oubliez pas de cliquer sur "envoyer". Merci encore!

4. Annexe 4 : Courrier électronique explicatif à destination des médecins généralistes.

Bonjour,

Je vous remercie d'avoir accepté de me consacrer votre attention. Votre participation ne vous prendra que quelques minutes, et elle est capitale pour me permettre de mener à bien mon projet de thèse.

Actuellement interne en médecine générale à la Faculté René Descartes - Paris 5, je réalise ma thèse d'exercice sur la mesure de l'INR par méthode capillaire en EHPAD sous la direction du Dr François-Xavier Blanc, pneumologue au CHU Bicêtre.

Il s'agit d'une mesure capillaire de l'INR, à la manière d'un dextro pour mesure de la glycémie capillaire, donc moins invasif qu'un prélèvement veineux, qui donne un résultat en quelques secondes. Ces dispositifs de mesure capillaire de l'INR sont utilisés à grande échelle dans d'autres pays européens, comme l'Allemagne, le plus souvent par des patients pratiquant l'automesure à domicile et dont certains procèdent eux-mêmes à l'adaptation des doses d'AVK après avoir reçu une éducation thérapeutique appropriée, exactement comme les diabétiques adaptent leurs doses d'insuline.

Différentes études ont montré la fiabilité de ces dispositifs par rapport à la méthode de référence de mesure de l'INR sur sang veineux, et également que les patients étaient mieux équilibrés avec cette méthode, passant plus de temps dans la zone thérapeutique, avec moins de récurrences thrombo-emboliques.

Ces dispositifs ont très peu été étudiés chez les personnes âgées.

Peu connus en France, ils ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale, qui s'est basée sur un avis de la HAS recommandant dans un premier temps de renforcer l'éducation thérapeutique de nos patients.

L'étude que constitue mon projet de thèse est une petite étude de faisabilité chez des patients sous AVK résidents d'EHPAD, dont votre patient M.

En plus de la méthode classique de mesure de l'INR veineux, le personnel soignant réalise des INR capillaires aux patients diabétiques sous AVK. Ensuite, j'interroge les soignants ayant utilisé les dispositifs et les médecins généralistes des patients sous AVK de ces EHPAD, dans le but de montrer que cette technique est applicable à cette population.

Je vous sollicite donc à ce sujet. Je vous serai extrêmement reconnaissante de bien vouloir répondre à ce questionnaire en ligne :

<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dEZXR3o2VUxxdWI2OGVJaFFKS k4taGc6MQ#gid=0>

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, en vous remerciant encore une fois de votre participation, bien cordialement,

Charlotte Rachline

5. Annexe 5 : Le CoaguChek® XS Pro (Roche Diagnostics)

