



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**EVALUATION DE L'AUTOSURVEILLANCE DE
L'INR CHEZ LES PATIENTS ADULTES TRAITES
PAR ANTIVITAMINES K**

*EN VUE DE LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE DES
DISPOSITIFS D'AUTOMESURE DE L'INR*

OCTOBRE 2008

Service Evaluation des Dispositifs

Service Evaluation Economique et Santé Publique

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis-la-Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en décembre **2008**.

© Haute Autorité de santé – **2008**

L'EQUIPE

Ce dossier a été réalisé par :

- Estelle PIOTTO : chef de projet, service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 72, e-mail : e.piotto@has-sante.fr, responsable du projet.

- Isabelle BONGIOVANNI : chef de projet, service évaluation économique et santé publique, tel : 01 55 93 38 09, e-mail : i.bongiovanni@has-sante.fr.

L'analyse de la littérature médicale a été réalisée par Agnès SOUDRY-FAURE, chargée de projet.

La recherche et la gestion documentaires ont été effectuées par Christine DEVAUD, documentaliste et Renée CARDOSO, assistante-documentaliste.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Sandrine PRUNIER (tél. : 01 55 93 37 54 ; e-mail : s.prunier@has-sante.fr).

Avec nos remerciements à Philippe BLANCHARD et Anne-Françoise PAUCHET-TRAVERSAT, chefs de projet, service des recommandations professionnelles.

.....
Chef du service évaluation des dispositifs : Dr Catherine DENIS.

Adjointe au chef de service : Anne JOSSERAN.

Adjointe du directeur, Direction évaluation médicale, économique et santé publique et Chef du service évaluation économique et santé publique : Catherine RUMEAU-PICHON.

Chef du service documentation – information des publics : Frédérique PAGÈS.

LE GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail était composé des professionnels suivants :

Dr François BECKER, Médecin vasculaire, Chamonix

Pr Alain BERNARD, membre référent de la CEPP, Chirurgien Thoracique et Cardio-vasculaire, Hôpital du Bocage, Dijon

Stéphane BLACHIER, Biologiste, Laboratoire d'analyses médicales Clinilab, Saint-Martin-d'Hères

Dr Elisabeth BORREL, Cardiologue, Centre de rééducation cardiaque « Les petites roches », Saint-Hilaire du Touvet

Dr Pascal CHEVALET, Gériatre, Hôpital Bellier, Nantes

Dr Jean-Philippe COLLET, Cardiologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Jean-Jacques CRAPPIER, Médecin généraliste, Le Mans

Pr Charles DE RIBEROLLES, Chirurgien Thoracique et Cardio-Vasculaire, Groupe hospitalier Saint-Jacques, Clermont-Ferrand

Pr Ludovic DROUET, Hémobiologiste, Hôpital Lariboisière, Paris

Richard FABRE, Biologiste, Laboratoire d'analyses médicales Bio-pôle, Toulouse

Pr Dominique FARGE-BANCEL, Médecin interniste, Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Brigitte JUDE, Hémobiologiste, CHRU, Lille

Dr Dominique LASNE, Hémobiologiste, Hôpital Necker, Paris

Dr Philippe NICOLINI, Chirurgien Vasculaire, Clinique du grand large, Decines

Pr Isabelle QUERE, Médecin Vasculaire, CHU, Montpellier

Pr Raymond ROUDAUT, Cardiologue, CHU, Bordeaux

Dr Marcel RUETSCH, Médecin généraliste, Dessenheim

Jean-Marie SCHNELLER, Biologiste, Laboratoire d'analyses médicales des coquets, Mt St Aignan

L'Afssaps (DEDIM) a également participé aux réflexions du groupe de travail.

Conformément au décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du Code de la Sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un fabricant. Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site de la HAS et lors de la présentation en CEPP et en CEESP de la position du groupe de travail. Deux membres parmi les dix-huit composant le groupe de travail ont déclaré un conflit considéré comme « non majeur » selon les critères du *Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits* de la HAS. Selon ce même guide, un intérêt est considéré comme non majeur lorsque le risque d'engendrer un conflit d'intérêt est présumé faible et susceptible de n'avoir qu'un impact très limité sur l'évaluation. De plus, il est à noter qu'un expert a déclaré être investigateur coordinateur d'un STIC (soutien aux techniques innovantes et coûteuses) et un autre expert être investigateur principal d'un PHRC (programme hospitalier en recherche clinique) portant sur deux dispositifs d'automesure de l'INR chez les patients adultes.

Le groupe de travail a été constitué sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées.

La position du groupe de travail présentée dans ce dossier a été validée par chacun de ses membres.

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE	3
LE GROUPE DE TRAVAIL	4
TABLE DES MATIERES	5
SYNTHESE	6
LISTE DES ABREVIATIONS	11
LE CADRE GENERAL DU REMBOURSEMENT DES PRODUITS DE SANTE PAR L'ASSURANCE MALADIE	12
INTRODUCTION	13
CONTEXTE	14
I. SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICOAGULANTS ORAUX	14
II. ETAT DES LIEUX DU TRAITEMENT PAR ANTIVITAMINES K EN FRANCE	15
III. LES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE EN FRANCE	22
METHODE DE TRAVAIL	25
I. METHODE GENERALE	25
II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE EFFECTUEE	25
EVALUATION – ANALYSE DES DONNEES	30
I. RAPPORTS D'ÉVALUATION	30
II. GUIDELINES	33
III. ETUDES EVALUANT LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE	35
IV. ETUDES EVALUANT L'INTERET CLINIQUE DES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE DE L'INR PAR RAPPORT A LA STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE HABITUELLE	38
V. AUTRES ANALYSES	44
VI. SYNTHSE DES DONNEES CLINIQUES	48
VII. DONNEES ECONOMIQUES	49
VIII. ETUDES FRANÇAISES EN COURS	62
DISCUSSION DES RESULTATS ET POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	63
CONCLUSION GENERALE – AVIS DE LA HAS	68
ANNEXE 1. ETAPES DE SELECTION DES ARTICLES	69
ANNEXE 2. QUALITE METHODOLOGIQUE DES ETUDES CLINIQUES	71
ANNEXE 3. TABLEAUX SUR LES CARACTERISTIQUES DES ETUDES ANALYSEES	72
ANNEXE 4. TABLEAUX SUR LES RESULTATS DES ETUDES ANALYSEES	78
ANNEXE 5. DEFINITION ET GENERALITE	99
REFERENCES	101

SYNTHESE

Contexte

L'utilisation au long cours d'un traitement anticoagulant est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital. Une surveillance biologique régulière, reposant sur la mesure de la coagulation du sang exprimée en International Normalized Ratio (INR) est indispensable.

En France, la population traitée par antivitamines K (AVK) en 2008 est estimée à 900 000, soit plus de 1 % de la population française. Le contrôle de l'INR est effectué dans des laboratoires d'analyses médicales à partir d'une prise de sang et l'interprétation des résultats est réalisée par les médecins qui effectuent ensuite l'ajustement thérapeutique nécessaire. Selon l'Afssaps, les contrôles doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal d'un contrôle par mois.

Les médicaments antivitamines K sont à l'origine du plus fort taux d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 % des hospitalisations pour effet iatrogène en 2007). Les enquêtes françaises réalisées chez les patients traités par AVK ont notamment montré que le manque d'information et d'éducation des patients sur leur pathologie et leur traitement anticoagulant impacte sur la surveillance de leur traitement : un quart des patients ne réalisent pas leur test INR au moins une fois par mois, environ 40 % des patients déclarent ne pas connaître leur INR cible, plus de la moitié ne connaît pas les signes annonciateurs d'un surdosage et le pourcentage de temps passé en dehors de la zone thérapeutique est d'environ 40 %. La recommandation française relative aux surdosages du traitement AVK n'a pas identifié d'indication spécifique du traitement par AVK pour laquelle les hémorragies seraient les plus fréquentes.

Les dispositifs d'automesure de l'INR sont des lecteurs qui permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient, à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt qui est appliquée sur une bandelette puis insérée dans le lecteur. L'utilisation des dispositifs permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR. Dans le cadre d'une surveillance en automesure, le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé. Dans le cadre d'une surveillance en autocontrôle, le patient ajuste en plus la posologie de son traitement en fonction du résultat du test. L'autosurveillance concerne à la fois l'automesure et l'autocontrôle. Ces dispositifs peuvent également être utilisés par le professionnel de santé ; toutefois ce mode d'utilisation sort du cadre de l'autosurveillance.

En avril 2007, une demande de remboursement des dispositifs d'automesure de l'INR, chez les enfants traités par AVK au long cours, a été déposée par deux sociétés savantes, le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et la Filiale de Cardiologie Pédiatrique (FCP), de la Société Française de Cardiologie (SFC). La population des enfants traitée par AVK est très particulière : entre 500 et 1 000 enfants, très encadrée médicalement en milieu hospitalier, et pour laquelle les prélèvements sanguins sont difficiles à réaliser (refus de certains laboratoires d'analyses médicales de réaliser les prélèvements). La Commission d'Evaluation des Produits et Prestation (CEPP) a rendu un avis favorable pour la prise en charge des deux dispositifs d'automesure CoaguChek XS et INRatio, afin de permettre l'automesure chez les enfants traités par AVK au long cours, avec des modalités d'encadrement définies. Cet avis favorable a été suivi d'une décision de prise en charge par la Ministre en juin 2008.

L'évaluation détaillée dans ce rapport concerne les patients adultes traités par AVK et a été effectuée suite à une autosaisine de la CEPP.

Méthode de travail

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt, dans le système de santé français, de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK utilisant un dispositif d'automesure de l'INR, en vue d'une éventuelle prise en charge de cette technologie par l'assurance maladie.

La méthodologie retenue repose sur l'analyse de la littérature médicale et économique et l'avis de professionnels de santé multidisciplinaires réunis dans un groupe de travail. Le groupe de travail a été constitué sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées. Les membres du groupe ont déclaré leurs éventuels conflits d'intérêt en début et en fin de projet.

Une recherche documentaire a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, la Cochrane library, National guideline clearinghouse et HTA database). Une synthèse des données de la littérature a été rédigée à partir d'une lecture critique et homogène de la littérature.

Ce rapport regroupant les conclusions issues de l'analyse de la littérature et la position du groupe de travail, a été évalué par la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et la commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) puis a été validé par le Collège de la HAS.

Evaluation - Analyse critique de la littérature

Performance diagnostique

Parmi 106 références, 22 études prospectives non contrôlées ont été retenues. Les conclusions des études ont indiqué que la précision, la concordance technique et clinique de la majorité des appareils d'automesure étaient satisfaisantes.

Intérêt clinique des dispositifs d'automesure par rapport à la prise en charge habituelle

Parmi 256 références, 29 études ont été retenues (2 méta-analyses portant sur 10 et 14 essais contrôlés randomisés, 21 essais contrôlés randomisés, 4 études de cohorte et 2 études cas-témoins). L'analyse des données a mis en évidence que, dans les conditions de réalisation des études cliniques (éducation du patient au traitement anticoagulant et au dispositif d'automesure, structure adaptée à la formation et au suivi des patients, fréquence des tests majoritairement hebdomadaire), l'utilisation d'un appareil d'automesure a amélioré l'efficacité de la surveillance de l'anticoagulation orale dans le cadre d'une autosurveillance. Cette efficacité se traduisait par une amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique ainsi qu'une diminution significative du risque d'hémorragie majeure, d'incident thromboembolique majeur et de décès. La diminution significative de la variabilité des mesures de l'INR par rapport à la surveillance habituelle a été démontrée dans le cadre de l'autocontrôle.

Concernant l'utilisation des dispositifs d'automesure par les professionnels de santé, aucune étude n'a évalué l'incidence des complications et la variabilité des mesures de l'INR. Les résultats évaluant la période passée dans la zone thérapeutique ne permettaient pas de conclure, par rapport à la mesure habituelle en laboratoire.

Les résultats des études qui comparaient la qualité de vie des patients sous traitement anticoagulant à long terme en autosurveillance par rapport à la surveillance habituelle ne permettaient pas de conclure.

D'autres mesures de bénéfice liées à l'utilisation d'un dispositif d'automesure ont été citées dans la littérature : amélioration de l'autonomie des patients avec la possibilité de réaliser le test à domicile, de leur confort avec la diminution des temps d'attente et des délais d'obtention des résultats du test, la réduction des prélèvements veineux, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins chez les patients à haut risque hémorragique ou pour les patients dont l'accès veineux est de mauvaise qualité.

Contexte organisationnel

Dans les pays où l'autosurveillance est mise en place, l'utilisation des dispositifs est couplée à un programme de formation et d'éducation des patients au suivi de leur traitement (sélection des patients par des professionnels de santé, entraînement à l'utilisation des dispositifs d'automesure, évaluation de leur capacité d'autogestion et de suivi de leur traitement, etc.). Dans ces pays, la formation et l'éducation des patients est réalisée dans le cadre d'une prise en charge globale au sein de structures existantes, généralement en cliniques d'anticoagulants. En règle générale, deux ou trois sessions de deux heures étaient nécessaires.

Aspects économiques

Parmi 69 références identifiées, 14 études ont été retenues. La rigueur méthodologique des études d'évaluation économique était faible.

Les résultats montraient que le coût de la surveillance en automesure et en autocontrôle était plus élevé que le coût des autres stratégies de surveillance envisagées.

L'efficacité peut être définie comme le rapport entre l'amélioration de l'état de santé apportée par l'utilisation d'une technologie et le surcoût engendré pour la collectivité. Les résultats des études qui évaluaient simultanément le coût et l'efficacité des stratégies de surveillance alternatives n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de l'autosurveillance que ce soit dans le cadre d'une surveillance en automesure ou en autocontrôle ou en utilisation partagée par les professionnels de santé dans le contexte organisationnel considéré dans les études.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer du point de vue du système de santé français, le différentiel entre le coût lié à la mise en place de l'autosurveillance (coûts d'investissement, de fonctionnement, de formation et d'éducation du patient au suivi et à l'ajustement du traitement) et le coût d'une meilleure efficacité de l'autosurveillance en termes de recours aux soins évités (coûts d'hospitalisation liés à la prise en charge des complications, consultations médicales, temps de contact avec les professionnels de santé, coûts de transports, etc.).

Validité des résultats des études cliniques et économiques

Les études comportaient certains biais qui limitent la portée des résultats : définition des complications majeures variable en fonction des études et méthode d'évaluation non précisée ; intervalles thérapeutiques variables selon les études et parfois non renseignés, fréquence du test de détermination de l'INR en majorité plus élevée dans le groupe autosurveillance (hebdomadaire) par rapport au groupe en surveillance habituelle (mensuelle), patients inclus dans le groupe intervention éduqués sur leur maladie et leur traitement ainsi que sur le dispositif d'automesure. En outre, aucune étude n'a été réalisée dans le contexte organisationnel français. Deux études chez les patients traités par AVK porteurs de prothèse valvulaire mécanique sont en cours de réalisation en France.

Les résultats des études étrangères ne permettaient pas d'évaluer l'impact clinique de l'utilisation de ces dispositifs indépendamment d'une meilleure éducation des patients au suivi de leur traitement. L'interprétation des résultats était ainsi fortement dépendante du contexte organisationnel dans lequel l'étude avait été mise en œuvre.

Position du groupe de travail

Le groupe de travail souligne l'intérêt clinique de l'utilisation des dispositifs d'automesure (diminution significative des hémorragies majeures et de la mortalité) et souhaite le développement de cette stratégie de surveillance en France. L'intérêt de l'utilisation des dispositifs en termes de confort et de commodité d'emploi pour le patient est également noté par le groupe. La stratégie de surveillance fondée sur l'automesure semble, dans un premier temps, plus facile à instaurer que l'autocontrôle. Cependant, ces stratégies de surveillance sont conditionnées par une éducation du patient sur le traitement anticoagulant et sur l'utilisation des dispositifs d'automesure, avec un suivi tout au long du traitement.

Le groupe souligne également l'intérêt des dispositifs d'automesure dans le cadre d'une utilisation par les professionnels de santé, bien que cette stratégie sorte du cadre de l'autosurveillance (notamment

pour les 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 (EHPAD)).

Concernant la population potentiellement concernée par l'autosurveillance, le groupe définit cette population à l'ensemble des patients traités par AVK pendant plus d'un an, soit environ 900 000 patients en France. Aucun autre critère justifiant une délimitation de la population n'a été retenu (en fonction de l'indication du traitement anticoagulant ou critères socio-démographiques comme l'âge).

Le groupe a également proposé d'améliorer la qualité de la stratégie de surveillance actuelle, notamment par la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique chez l'ensemble des patients traités par AVK.

Les freins au développement des dispositifs d'automesure identifiés par les professionnels du groupe étaient organisationnels et financiers : absence d'éducation des patients au suivi de leur traitement et de financement pour la formation du formateur et des patients, le temps de coordination pluriprofessionnelle, d'animation des séances et de suivi du patient, la nécessité de mettre en place une prise en charge globale et coordonnée des patients sous AVK.

En conclusion, le groupe de travail est 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, avec la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique.

Conclusion – Avis de la HAS

La gravité des accidents hémorragiques liés aux antivitamines K (AVK) à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effets indésirables a conduit la HAS à s'autosaisir sur l'intérêt du remboursement des dispositifs d'automesure de l'INR chez les patients adultes.

Les études cliniques étrangères ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation des dispositifs d'automesure par rapport à la surveillance habituelle (amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique et diminution significative du risque d'hémorragie majeure, d'incident thromboembolique majeur et de décès, dans le cadre d'une autosurveillance de l'INR). Les études d'évaluation économique n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la technologie, que ce soit dans le cadre d'une surveillance en automesure, en autocontrôle ou en utilisation partagée par les professionnels de santé dans le contexte organisationnel considéré dans les études.

Dans les études cliniques et économiques, l'utilisation des dispositifs d'automesure était associée à une meilleure éducation des patients au suivi de leur traitement.

Le groupe de travail est 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, avec la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique.

Toutefois, dans la majorité des pays concernés par les études, l'éducation des patients était réalisée dans le cadre de leur prise en charge globale au sein de structures autonomes, généralement en clinique d'anticoagulants. Ces structures sont peu développées en France et leur mode de fonctionnement est différent de celui des autres pays (pas de prise en charge globale du patient, rôle complémentaire à celui du médecin ou du laboratoire).

En France, plus de 1 % de la population française est potentiellement concernée par l'autosurveillance et tous les patients ne bénéficient pas actuellement d'une éducation sur leur pathologie et leur traitement.

En outre, les enquêtes réalisées en France sur les patients traités par AVK mettaient en évidence que le manque d'information et d'éducation de ces patients impactait fortement sur le suivi de leur traitement.

D'autre part, l'offre de soin concernant les laboratoires d'analyses médicales en France ne peut pas être considérée comme une problématique justifiant le développement de l'utilisation de dispositifs d'automesure de l'INR comme cela peut être le cas dans d'autres pays (Allemagne, Canada, Finlande, etc.).

En conséquence, la priorité, au vu du contexte français, concerne l'éducation thérapeutique pour l'ensemble des acteurs concernés (patients et professionnels). Son objectif est d'impliquer le patient dans la gestion de son traitement, de favoriser la coordination entre les professionnels et d'améliorer les pratiques professionnelles. Elle permettra notamment d'éduquer les malades utilisant les AVK (valeur cible de leur INR, contraintes liées au traitement, modalités de surveillance, etc.). En effet, l'autosurveillance ne pourra être efficace que chez les malades capables non seulement d'effectuer une automesure mais de prendre en charge de manière globale leur traitement. L'impact médico-économique de la mise en place du programme d'éducation thérapeutique devra être évalué avant d'envisager une éventuelle prise en charge des dispositifs d'automesure en France.

Dans les conditions actuelles, la HAS ne recommande pas la prise en charge des dispositifs d'automesure de l'INR par l'assurance maladie, dans le cadre d'une autosurveillance des patients adultes traités par AVK.

LISTE DES ABREVIATIONS

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ATO	Anticoagulation orale
AVK	Antivitamines K
CAC	Clinique d'anticoagulants
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPP	Commission d'évaluation des produits et prestations
CEPS	Comité économique des produits de santé
ECR	Essai comparatif randomisé
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation auriculaire
HAS	Haute Autorité de Santé
IM	Infarctus du myocarde
INR	International Normalized Ratio
ISI	Indice international de sensibilité des thromboplastines
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
MG	Médecins généralistes
NA	Non applicable
NP	Non précisé
NR	Non renseigné
QALY	Quality adjusted life years
RR	Risque relatif
TE	Thromboembolie veineuse
TP	Taux de prothrombine
TVP	Thrombose veineuse profonde
VM	Valve mécanique

LE CADRE GENERAL DU REMBOURSEMENT DES PRODUITS DE SANTE PAR L'ASSURANCE MALADIE

Le remboursement par l'Assurance maladie des produits de santé, autres que les médicaments, et des prestations de service est subordonné à leur inscription sur la liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), visée à l'article L. 165-1 du Code de la Sécurité Sociale. Les produits de santé concernés sont essentiellement des dispositifs médicaux à usage individuel, des tissus, des cellules et dérivés issus du corps humain. Les prestations de service visées sont celles associées à l'utilisation de produits de santé à domicile et concernent notamment la fourniture de dispositifs médicaux nécessaires pour le traitement à domicile.

La décision de l'admission au remboursement, revient au Ministre chargé de la Sécurité Sociale après avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP).

La CEPP, commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé (HAS), est chargée de l'évaluation médicale des demandes d'inscription, de renouvellement d'inscription, de modifications des conditions d'inscription des produits et prestations sur la LPPR. Elle évalue le Service Attendu ou Rendu des produits de santé et des prestations.

Elle émet un avis consultatif transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour fixation du tarif de remboursement.

INTRODUCTION

Suite à un dépôt de dossier de demande de remboursement, un avis favorable a été rendu par la Commission d'Evaluation des Produits et Prestation (CEPP) en avril 2007 pour la prise en charge de deux dispositifs d'automesure, CoaguChek XS et INRatio, chez les enfants traités par AVK au long cours, avec des modalités d'encadrement définies.

L'évaluation détaillée dans ce rapport concernant les patients adultes traités par AVK a été effectuée suite à une autosaisine de la CEPP.

L'utilisation au long cours d'un traitement anticoagulant est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital. Une surveillance biologique régulière, reposant sur la mesure du temps de Quick exprimé en INR (International Normalized Ratio) est indispensable.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt, dans le système de santé français, de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K (AVK) utilisant un dispositif d'automesure de l'INR.

La méthodologie retenue repose sur l'analyse de la littérature médicale et économique, et sur l'avis d'un groupe de travail composé de professionnels multidisciplinaires.

Ce rapport a été évalué par la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et la commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) puis a été validé par le Collège de la HAS.

CONTEXTE

L'objectif de ce contexte est d'établir un état des lieux sur les modalités de suivi des patients traités par des anticoagulants oraux en France : organisation de la surveillance, données épidémiologiques relatives au traitement par AVK, résultats d'enquêtes réalisées auprès de patients ou de professionnels de santé.

I. SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICOAGULANTS ORAUX

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite, de la variabilité et de la sensibilité individuelle ainsi que des interactions médicamenteuses et alimentaires. Elle repose notamment sur la mesure du temps de Quick exprimé en INR. Le contrôle de l'INR est effectué dans des laboratoires d'analyses médicales à partir d'une ponction veineuse au pli du coude. En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1. La marge thérapeutique des AVK varie en fonction des indications. Un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 signifie que l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5. Un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante, un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation. Une surveillance insuffisante de l'INR peut être à l'origine de complications thromboemboliques ou, à l'inverse, à un risque hémorragique élevé pouvant engager le pronostic vital.

Des contrôles réguliers de l'INR doivent ainsi être réalisés. Les contrôles doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal d'un mois (1).

L'interprétation des résultats de l'INR est réalisée par les médecins qui effectuent ensuite l'ajustement thérapeutique nécessaire.

En France, la plupart des prescriptions initiales d'AVK sont effectuées par un médecin spécialiste (en général, le cardiologue) alors que l'information des patients sur leur traitement et leur suivi sont assurés dans plus de 90 % des cas par des médecins généralistes (2). Il n'y a pas de programme d'éducation thérapeutique lié à la prise en charge de cette pathologie.

Certains pays ont développé des structures de soins spécialisées dans le suivi des patients sous traitement anticoagulant appelées cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centres de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA). Initialement créées par les Pays-Bas en 1949, ces structures généralement localisées dans les hôpitaux, se sont notamment développées en Amérique du Nord, au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie et en Allemagne afin de réduire les complications liées au traitement en améliorant le suivi des patients.

En France, la première structure spécialisée dans la surveillance des traitements antithrombotiques a été conçue au CHU de Toulouse en 1998 conjointement par un service clinique et un service de biologie. Depuis, environ une dizaine de cliniques ont été créées. Leur rôle est double : d'une part, la gestion des traitements anticoagulants avec adaptation de la posologie (utilisation de logiciels qui permettent l'adaptation de la posologie de l'AVK et proposent la date du prochain contrôle de l'INR) ; et, d'autre part, l'éducation du patient.

Dans la plupart des pays, les CAC sont des structures autonomes au sein desquelles les patients traités par AVK sont totalement pris en charge : contrôle de l'INR (prélèvement) et consultation (ajustement du traitement).

En France, le patient effectue le contrôle de l'INR dans son laboratoire de proximité, le résultat est transmis à son médecin traitant qui adapte la posologie et fixe la date du prochain contrôle. Dans ce modèle organisationnel, la fonction de la CAC est complémentaire à celle du médecin et du laboratoire : les résultats biologiques sont transmis en temps réel à la CAC (partenariat établi avec les biologistes libéraux intégrant le respect de critères de qualité) qui communique au médecin traitant l'adaptation de la posologie de

l'AVK à partir de logiciels d'aide à la prescription et propose la date du prochain contrôle. La CAC ne se substitue pas au médecin traitant qui reste responsable de son patient et libre de suivre ou pas les propositions relatives à la gestion du traitement.

En France, au 31 décembre 2006, l'ordre national des pharmaciens biologistes dénombrait 4 243 laboratoires d'analyses de biologie médicale exerçant à titre libéral sur le territoire.

Parallèlement au contrôle de l'INR effectué en laboratoire d'analyses médicales à partir d'un prélèvement veineux, un autre mode de test s'est développé dans certains pays fondé sur l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR, réalisant le contrôle de l'INR à partir d'un prélèvement capillaire (Etats-Unis, Canada, Allemagne, Royaume-Uni, Belgique, etc.). Le suivi des patients qui utilisent ces dispositifs s'effectue alors soit dans le cadre d'une clinique spécialisée (CAC) soit par le médecin de ville ou bien encore en milieu hospitalier. Le développement de leur utilisation nécessite une éducation spécifique comprenant une formation sur leur maladie et le traitement anticoagulant ainsi qu'une formation à la réalisation de la mesure et à l'interprétation de l'INR, avec un suivi adapté tout au long de leur traitement. Dans ces pays, ce programme de formation et de suivi est réalisé le plus souvent dans des structures spécialisées et notamment dans le cadre de CAC si elles existent.

L'utilisation de dispositifs d'automesure permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR :

- automesure (ou self-testing/self-monitoring) : le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé ;
- autocontrôle (ou self-management/self-controlling) : le patient réalise lui-même le test (automesure) et ajuste la posologie de son traitement en fonction de l'interprétation du résultat du test ;
- mesure de l'INR par les professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure.

II. ETAT DES LIEUX DU TRAITEMENT PAR ANTIVITAMINES K EN FRANCE

L'état des lieux est réalisé à partir de l'analyse de données épidémiologiques et de bases de données concernant les patients traités par antivitamines K (AVK) en France.

Selon l'Afssaps, on peut estimer à environ 900 000 le nombre de patients traités par antivitamines K en 2008, ce qui représente plus de 1 % de la population française¹.

II.1. Morbidité du traitement par antivitamines K

D'après une enquête réalisée en 1998 par le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif de services de médecine et de spécialités médicales d'établissements hospitaliers publics, les accidents hémorragiques liés aux AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes. Les effets indésirables médicamenteux dus aux complications hémorragiques des AVK concernaient 13 % des hospitalisations soit environ 17 000 entrées par an (3,4). Ils concernent 12,3 % des effets indésirables pour effet iatrogène d'après les derniers résultats de l'enquête menée en 2007 par le CRPV¹.

Une étude réalisée par le réseau des CRPV en 2000 a quantifié le nombre de patients atteints d'hémorragie cérébroméningée ou médullaire associée à un traitement anticoagulant par AVK et hospitalisés dans les services de neurochirurgie des hôpitaux publics en France

¹ Afssaps. Communiqué de presse du 25 septembre 2008. http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/fiche_presse_avk_emir.pdf.

métropolitaine. Sur environ 4 700 admissions dans 40 services de neurochirurgie sur des périodes de 15 jours, plus de 800 hémorragies du système nerveux central (SNC) ont été enregistrées (soit 17 % des entrants) ; près de 8 % de ces hémorragies concernaient des patients traités par AVK (4).

Une double enquête observationnelle a été réalisée en France par l'institut Louis Harris Médical sur la période juillet-décembre 2001 auprès de 70 établissements hospitaliers français concernant la prise en charge des surdosages en AVK (5). Sur un total de 2 826 jours renseignés, 789 patients en surdosage par AVK ont été recensés :

- 63 % en surdosage absolu : INR au-delà de la limite supérieure de la zone thérapeutique, avec ou sans hémorragie avérée ;
- 37 % en surdosage relatif : patients en zone thérapeutique mais ayant une hémorragie spontanée ou provoquée, ou devant bénéficier d'un acte invasif l'exposant à un risque hémorragique.

La deuxième enquête, réalisée chez les patients qui avaient reçu un traitement substitutif, en sus de la réduction ou de l'arrêt du traitement AVK, a montré que les patients avaient un âge moyen de 70 ans, avec un ratio hommes/femmes de 1. L'indication du traitement AVK était dans 94 % relatif à une indication cardiologique (fibrillation auriculaire (FA) : 39 %, prothèse valvulaire : 16 %, cardiopathie valvulaire : 7 %, infarctus du myocarde (IM) : 6 %) ou relatif à une indication de maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde (TVP) : 23 %, embolie pulmonaire (EP) : 17 %). Si la durée de traitement est en moyenne de 4,5 ans, 28 % des patients sont traités depuis moins de 3 mois et 54 % depuis moins d'un an.

II.2. Modalités de prescription des anticoagulants, connaissance des patients sur leurs traitements et suivi biologique

Une mise au point a été réalisée par l'Afssaps sur le bon usage des traitements par AVK en 2004, suite aux résultats des enquêtes réalisées en France (6) :

- l'utilisation des AVK ne se conçoit que dans les indications validées et après évaluation individuelle du risque thrombotique et du risque de complication hémorragique, ainsi que des fonctions cognitives, du contexte psychologique et social du patient en raison des contraintes liées au traitement ;
- l'INR est le seul test biologique de surveillance à utiliser : l'adaptation de dose s'effectue en contrôlant l'INR tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation sur 2 contrôles successifs. Quand l'INR cible est atteint et stabilisé, un contrôle doit être fait au moins une fois par mois ;
- les interactions médicamenteuses sont des facteurs de risque hémorragique majeurs. Il est indispensable de vérifier toute coprescription et de contrôler l'INR 3-4 jours après toute modification, mise en route ou arrêt d'un traitement associé. Toute prise d'aspirine et d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, doit être évitée ;
- tout patient doit être correctement et suffisamment informé et éduqué.

- **Etudes réalisées auprès de laboratoires d'analyses médicales**

L'Afssaps a réalisé deux enquêtes épidémiologiques auprès d'un échantillon de laboratoires d'analyses médicales en 2000 et 2003.

- Etude réalisée en 2000 (7) :

Sur 436 laboratoires tirés au sort, l'analyse a porté sur 255 questionnaires exploitables concernant 2976 patients.

L'analyse des INR des patients inclus dans l'étude montrait que 28,8 % se situaient en dehors de toute zone thérapeutique (< 2 ou > 4,5).

L'analyse de l'INR en fonction de la cible spécifique à chaque indication montrait que :

-
- lorsque l'INR cible était compris entre 2 et 3 (N = 675), 43 % des patients avaient un INR correct (25 % avaient un INR trop faible et 33 % trop élevé dont 5 % avec une valeur > 5) ;
 - lorsque l'INR cible était compris entre 3 et 4,5 (N = 31), 36 % des patients étaient dans la zone thérapeutique (48 % avaient un INR trop faible et 16 % un INR trop élevé).

Chez les patients en phase de suivi thérapeutique, 45 % avaient un INR dans la zone thérapeutique.

L'analyse de la fréquence des délais entre 2 examens montrait qu'une proportion importante des patients ne bénéficiait pas d'un suivi biologique suffisant.

- Etude réalisée en 2003 (8) :

Sur 450 laboratoires tirés au sort, l'analyse a porté sur 209 questionnaires exploitables concernant 2452 patients. Cette enquête a révélé une réduction du pourcentage des INR excessifs exposant à un risque hémorragique, accompagnée d'une augmentation des INR correctement situés dans la zone cible, par rapport aux résultats en 2000. Cette tendance favorable était néanmoins accompagnée d'une augmentation des INR insuffisants. Plus de 50 % des patients restaient avec un INR en dehors de la zone cible, et 28,2 % des patients avec un INR en dehors de toute zone thérapeutique (ce pourcentage était de 28,8 % en 2000). Par rapport aux résultats obtenus en 2000, les biologistes étaient plus nombreux à pouvoir fournir des renseignements sur le traitement, comme l'indication du traitement (66,1 % vs 51 %, $p < 0,0001$) et le nom de la spécialité utilisée par le patient (86,4 % vs 82 %, $p < 0,0001$). Concernant la périodicité des examens, aucune amélioration n'a été observée par rapport à la précédente étude : en particulier, les délais entre 2 examens chez les patients en phase d'équilibration restaient excessifs (>6 jours pour la moitié des patients et > 9 jours pour un quart d'entre eux).

En 2003, un tiers des biologistes n'avait pas connaissance de l'indication du traitement AVK des patients au moment de la mesure de l'INR, contre la moitié en 2000 ;
Lorsque la zone thérapeutique était connue, la valeur de l'INR demeurait en dehors de celle-ci dans 30 % des cas ;
Le délai médian entre deux INR en phase d'équilibration était de 5 à 6 jours alors que le délai recommandé est de 2 à 4 jours. Un quart des patients en phase d'équilibre de traitement ne bénéficiait pas d'une mesure d'INR au moins une fois par mois.

- **Etudes réalisées dans des pharmacies d'officine**

Deux études relatives à la connaissance des patients sur leur traitement ont été réalisées en 2000 et 2003 par l'Association Française des CRPV à la demande de l'Afssaps (9,10). Un questionnaire a été remis aux malades ayant une ordonnance comportant un AVK, dans des pharmacies tirées au sort (512 en 2000, 500 en 2003). Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1. Principaux résultats des enquêtes réalisées en 2000 et 2003

	2000	2003
Nombre de sujets (n)	753	673
Âge moyen (extrêmes)	67,3 (23-99)	67,3 (9-96)
Prescripteur actuel (%)		
Généraliste	72,7	73,6
Cardiologue	18,4	18,7
Autre	5,2	5,2
Non précisé	3,7	2,5
Médicaments associés (nombre moyen ; extrêmes)	4,37 (0-15)	4,52 (0-15)
Association contre-indiquée	/	/
Association déconseillée (n)	31	53
Précaution d'emploi (n)	394	410
À prendre en compte (n)	3	8
Indication connue (%)	52,9	91,2
Ancienneté du traitement (%)		
< 6 mois	12,5	13
> 6 mois	87,5	87
Surveillance biologique		
INR connu	58,5	68,8
Valeurs cibles connues (%)	41,6 (TP ou INR)	33,7 (INR entre 2 et 4,5)
Respect rythme prescription (%)	91,3	92,6
Port d'une carte (%)	45,5	44,5
Carnet de surveillance (%)	34,5	34,9
Notice lue (%)	75,6	81,5
Malade informé (%)	82,7	80,5
Entourage informé (%)	53,8	42,2
Risques surdosage connus (%)	67,9	64,2
Tous signes surdosage connus (%)	6,7	12,5
Risques sous-dosage connus (%)	56,7	57,2
Prise à heure fixe (%)	97,5	98,3
Pas d'oubli de prise (%)	/	69,8
Ne savent pas quoi faire en cas d'oubli (%)	8,4	14,4
Contre-indications et associations déconseillées connues (%) :		
Aspirine	81,2	80,4
AINS	38,3	45,8
Aucun	1,6	1,3
Antalgiques autorisés connus (%)	84,2	82,3
Aliments à éviter en excès connus (%)		
Chou	55,3	60,9
Ne savent pas	28,2	20,5

Si 80 % des patients se déclaraient informés des risques du traitement, plus de la moitié ne connaissait toujours pas les signes annonciateurs d'un surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne) ; Plus de la moitié des patients ne savait pas que l'association du traitement AVK avec les AINS est déconseillée.

- **Etude observationnelle réalisée auprès des médecins généralistes et cardiologues**

Une étude française (11) a été réalisée dans le cadre d'une étude internationale observationnelle rétrospective sur une période de 2001 à 2003 (12). L'objectif était d'évaluer l'utilisation des AVK et la qualité du suivi biologique en pratique courante. Des médecins généralistes et des cardiologues ont sélectionné des patients traités pendant au moins 60 jours au cours des 12 derniers mois par des AVK pour fibrillation auriculaire non valvulaire. Au total, 43 généralistes et 20 cardiologues ont inclus 278 patients, dont 264 qui avaient eu au moins 2 mesures de l'INR pendant la période de l'étude. L'âge moyen des patients inclus était de 73,3 ans. L'initiation du traitement avait été réalisée principalement par un cardiologue (66,7 %), et aussi par le médecin généraliste (21,4 %). Le renouvellement du traitement était principalement réalisé par le médecin généraliste (68,5 %), mais aussi par le cardiologue (31,5 %). Le prélèvement a été initialisé dans un laboratoire d'analyses médicales pour 6 patients sur 10 et par une infirmière au domicile du patient pour 4 patients sur 10. Au cours de la période de l'étude de 1 an, les patients ont passé 59,3 % du temps avec un INR compris dans l'intervalle thérapeutique [2-3] (14 % < 2 et 26,8 % > 3). Concernant les patients, 18 % déclaraient ne pas avoir été informés sur leur traitement, 44 % ne pas connaître leur INR cible et 66 % ne savaient pas qu'un saignement devait les alerter.

Sur une période de suivi d'un an, les patients ont passé 40 % du temps avec une valeur de l'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique. Moins de 20 % des patients déclaraient ne pas avoir été informés sur leur traitement, 44 % ne pas connaître leur INR cible et 66 % ne savaient pas qu'un saignement devait les alerter.

- **Etat des lieux réalisé par l'URCAM Île-de-France**

En ce qui concerne l'articulation entre les différents acteurs du système de soin dans le traitement par AVK, un état des lieux a été réalisé par l'URCAM Île-de-France (13) à partir d'un échantillon tiré au sort de 1954 patients ayant eu au moins une prescription d'AVK délivrée par une officine au cours du mois de décembre 2002. Pour chacun de ces patients, ont été interrogés le médecin prescripteur, le pharmacien d'officine et le biologiste.

Ces 1954 patients (taux de réponse 85,6 %) correspondaient à 1629 médecins différents (taux de réponse 70 %), 1471 pharmacies différentes (taux de réponse 69,5 %) et 1824 questionnaires adressés aux laboratoires d'analyses médicales (taux de réponse 88,2 %). Les réponses aux questions ont été exploitées séparément, sans croisement entre les informations. Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2. Principaux résultats de l'état des lieux réalisé par l'URCAM (2003)

	Résultats (%)
<u>Origine de la prescription (initiale ou renouvellement) :</u>	
médecins généralistes	78,9
cardiologues	15,4
autres spécialistes	4,2
réponses manquantes ou inexploitable	1,5
<u>Connaissance du traitement anticoagulant et de l'INR cible :</u>	
<i>Selon les patients</i>	
- Précautions d'emploi	91,1
Réponses exactes	66,7
- Valeur de l'INR cible	77,3
Réponses cohérentes	54
<i>Selon les médecins</i>	
- Valeur de l'INR cible connue par les patients (toujours, le plus souvent)	91,1
<u>Relation médecin, laboratoire et patient :</u>	
<i>Selon les médecins</i>	
- Pas d'information au laboratoire de l'INR cible du patient	55,8
- Informe le laboratoire systématiquement	14,9
<i>Selon les laboratoires</i>	
- Connaissance de l'INR cible	22,9
<u>Carnet de suivi</u>	
<i>Selon les médecins</i>	
- Distribution du carnet par les médecins à tous les patients	9,4
<i>Selon les patients</i>	
- Disposition d'un carnet de suivi	41,1
<i>Selon les pharmaciens</i>	
- Pas de carnet à proposer aux patients (juillet 2003)	90,6

L'information du patient sur son traitement était donnée, en règle générale, par le médecin traitant. Les résultats montraient cependant que l'information transmise par les médecins traitants n'était pas toujours comprise par les patients.

La communication laboratoire-médecin semblait bonne dans 94,4 % des cas pour la transmission des résultats, et rapide (généralement dans la journée ou en moins de 3h pour les cas urgents), permettant ainsi l'adaptation du traitement. Il est noté que le rendu de résultats se faisait le plus souvent sous la forme de TP et d'INR (83 %) et sous la forme d'INR seul dans 16,4 % des cas, ce qui pouvait générer des difficultés de compréhension des patients.

Invités à faire part de leurs remarques et suggestions, les différents acteurs interrogés préconisaient la systématisation du carnet de suivi, le développement de la communication entre les professionnels (médecins, pharmaciens, biologistes), l'information de l'équipe officinale, ainsi que le développement de l'éducation des patients (séances d'informations, documentation à remettre aux patients, etc.) pour améliorer la sécurité des traitements anticoagulants.

Si 90 % des patients déclaraient connaître les précautions d'emploi de leur traitement anticoagulant, un tiers a rendu des réponses inexactes. La valeur cible était incohérente dans un peu moins de la moitié des cas, alors que 80 % des patients disaient connaître cette valeur. Les informations transmises par les médecins n'étaient donc pas toujours comprises par les patients. La moitié des patients ont déclaré ne pas avoir reçu de carnet AVK.

- **Requête THALES : analyse descriptive des patients traités par Antivitamines K chez les médecins généralistes et les cardiologues libéraux en 2006**

Les objectifs de l'étude étaient de décrire la population des patients adultes traités par AVK par voie orale chez les médecins généralistes et les cardiologues libéraux et d'analyser les caractéristiques de ces patients. Cette analyse a été réalisée sur l'année 2006, à partir de la base de données THALES composée d'un panel de 1 200 médecins généralistes et 100 cardiologues libéraux constituant un échantillon national représentatif. Les résultats ont été extrapolés sur la base de 56 000 médecins généralistes et 3 800 cardiologues libéraux en France.

Selon les données recensées dans la base, le nombre de patients adultes traités au moins une fois dans l'année par AVK par un médecin généraliste était de 871 868 soit environ 16 patients par prescripteur ; le nombre de patients adultes traités au moins une fois dans l'année par AVK par un cardiologue était de 402 179 patients soit environ 106 patients par prescripteur. Un patient traité plusieurs fois dans l'année par un traitement anticoagulant a pu ainsi être comptabilisé plusieurs fois dans les données de la base.

La part des patients sous AVK était de 1,22 % (0,05 % – 6,76 %) parmi la patientèle de médecins généralistes, et de 7,7 % (1,9 % – 19,8 %) parmi la patientèle de cardiologues.

Le nombre de nouveaux patients traités par AVK, définis par le nombre de patients traités pour la 1^{re} fois par AVK depuis 2 ans chez le prescripteur et hors nouveaux patients, correspondait à 21,9 % de la patientèle des médecins généralistes et 25,6 % de la patientèle de cardiologues.

Le profil signalétique des patients était de l'ordre de 60 % d'hommes et 40 % de femmes. Dans la patientèle des médecins généralistes, l'âge moyen était de 69,8 ans, dont 25,2 % de patients âgés plus de 80 ans ; dans la patientèle des cardiologues, l'âge moyen était de 73,4 ans, dont 31,2 % de patients âgés de plus de 80 ans.

Parmi les prescriptions d'AVK réalisées par des médecins généralistes et cardiologues respectivement, 33,3 % et 59,7 % concernaient une fibrillation auriculaire, 41,2 % et 15,4 % une phlébite, prévention de phlébite, thrombose ou embolie pulmonaire ; 10,2 % et 12,1 % une valvulopathie (prothèse valvulaire) et 15 % et 7,2 % une maladie coronarienne.

Les principales comorbidités des patients traités par AVK étaient l'hypertension artérielle (respectivement 56,1 % et 54,7 % pour les médecins généralistes et les cardiologues), les dyslipidémies (33,7 % et 23,3 %), les maladies coronariennes, angor et/ou post-infarctus (21,2 % et 28,3 %) et l'obésité définie par un indice de masse corporel supérieur ou égal à 30 (18,5 % et 22,9 %).

Concernant l'origine des prescriptions réalisées par le médecin généraliste, sur un total de 3 millions de prescriptions, 40,6 % ont été initiées par le médecin généraliste et 59,4 % concernaient un renouvellement de prescription par le médecin généraliste.

La durée annuelle moyenne de traitement par patient, calculée en cumulant pour chaque patient traité au moins une fois par AVK, les ordonnances reçues dans l'année, était de 233,8 jours et de 161,2 jours pour les ordonnances émanant des médecins généralistes et des cardiologues respectivement.

Parmi les patients traités par AVK chez le médecin généraliste, 66,8 % (582 665/871 868) ont consulté régulièrement leur médecin (au moins une fois par semestre sur une période rétrospective de suivi de 2 ans) et 22,1 % (192 583/871 868) ont été traités sans interruption

de traitement. Parmi les patients qui ont été traités par AVK sans interruption de traitement, 51,5 % des patients ont été traités pendant plus d'un an (99 257/192 583).

Concernant les patients traités par AVK chez le cardiologue, 56,7 % (227 985/402 179) ont consulté régulièrement leur médecin et 18 % (72 314/402 179) ont été traités sans interruption de traitement. Parmi les patients qui ont été traités par AVK sans interruption de traitement, 64,2 % des patients ont été traités pendant plus d'un an (46 399/192 583).

L'analyse de cette base de donnée a permis de fournir des données relatives aux caractéristiques des patients traités par AVK dans la patientèle des médecins généralistes et des cardiologues. La principale limite réside dans le fait que les analyses ont été fondées sur le nombre de patients adultes traités au moins une fois dans l'année par AVK par un médecin généraliste ou un cardiologue. Dans la mesure où certains patients ont pu être traités plusieurs fois dans l'année, les patients sous AVK ont été surestimés dans la patientèle des médecins généralistes (871 868 patients adultes traités au moins une fois dans l'année par AVK) et dans la patientèle des cardiologues (402 179 patients adultes traités au moins une fois dans l'année par AVK).

II.3. Conclusion

- Les accidents hémorragiques liés aux AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes (13 % des hospitalisations pour effets indésirables en 1998, 12,3 % en 2007) ;
- plus de la moitié des patients ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage et ne savent pas que l'association du traitement AVK avec les AINS est déconseillée ;
- le pourcentage de temps passé avec une valeur de l'INR en dehors de la zone thérapeutique est d'environ 40 % ;
- le délai médian entre deux INR en phase d'équilibration est de 5 à 6 jours alors que le délai recommandé est de 2 à 4 jours ;
- un quart des patients en phase d'équilibre de traitement ne bénéficie pas d'une mesure d'INR au moins une fois par mois ;
- les informations transmises par les médecins ne sont pas toujours comprises par les patients.

Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'éducation des patients (formation, contrôle des connaissances, suivi adapté tout au long du traitement) afin d'améliorer la prise en charge, le bon usage et le suivi biologique du traitement par AVK auprès des médecins et des patients.

III. LES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE EN FRANCE

III.1. Description

Les dispositifs d'automesure de l'INR sont des lecteurs qui permettent d'afficher la valeur de l'INR du patient. Une goutte de sang, prélevée au bout du doigt, est appliquée sur une bandelette qui est insérée dans le lecteur. Chaque nouveau test nécessite l'utilisation d'une nouvelle bandelette.

Pour être commercialisés en France, les dispositifs d'automesure doivent disposer du marquage CE et doivent être distribués dans les pharmacies d'officine. Les dispositifs d'automesure sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) destinés à être utilisés par le public et sont ainsi soumis au monopole pharmaceutique. L'article L. 4211-1 du Code de la santé publique précise que : « sont réservés aux pharmaciens : la vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* destinés à être utilisés par le public » (14).

Trois dispositifs d'automesure de l'INR disposent du marquage CE (Prottime ITC, Coaguheck XS et INRatio). Deux d'entre eux (Coaguheck XS et INRatio) ont un distributeur en France. Ces dispositifs peuvent donc être commercialisés librement en France, indépendamment de leur prise en charge par l'assurance maladie. Toutefois, leur commercialisation n'est pas effective à ce jour.

Une norme ISO (International Organization for Standardization) intitulée « Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems – Requirements for *in vitro* monitoring systems for self-testing of oral anticoagulant therapy » a été réalisée en 2007 (norme ISO/FDI 17593). Cette norme spécifie les exigences pour les dispositifs d'automesure de l'INR utilisés par les patients traités par anticoagulants oraux. Sont notamment précisés les critères de performance, d'assurance qualité, la nécessité de formation et de sélection des patients.

L'Afssaps est chargée de la surveillance du marché des dispositifs médicaux, et notamment des dispositifs d'automesure. L'article L. 5221-6 du Code de la santé publique précise que compte tenu des précautions d'utilisation et d'interprétation qu'ils exigent, certains DMDIV destinés à être utilisés par le public, et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé et pris sur proposition du directeur général de l'Afssaps ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. À ce jour, aucun dispositif d'automesure n'est concerné par cette restriction de délivrance. L'Afssaps s'est saisie du sujet concernant une éventuelle restriction de la distribution des dispositifs d'automesure de l'INR aux patients ayant une prescription médicale.

III.2. Conditions actuelles de la prise en charge

En avril 2007, une demande de remboursement de deux dispositifs d'automesure de l'INR (INRatio et Coaguheck XS), chez les enfants traités par AVK au long cours, a été déposée par le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et la Filiale de Cardiologie Pédiatrique (FCP), de la Société Française de Cardiologie (SFC).

Cette demande spécifique de prise en charge chez l'enfant se justifiait principalement par les éléments suivants :

- le traitement des enfants par AVK au long cours est principalement caractérisé par une variabilité interindividuelle des doses plus importante que chez l'adulte et par la multiplicité des causes d'interférences (modifications alimentaires, infections, etc.) ;
- les prélèvements sanguins sont fréquents, contraignants, douloureux et difficiles à réaliser chez l'enfant (abord veineux souvent de mauvaise qualité) et certains laboratoires d'analyses médicales de ville refusent de les effectuer ;
- les modalités de suivi sont sources d'absentéisme scolaire pour les enfants et professionnel pour les parents ;
- la population est restreinte (entre 500 et 1 000 enfants) et déjà encadrée médicalement, en milieu hospitalier.

La CEPP avait rendu un avis favorable pour la prise en charge de Coaguheck XS (15) et INRatio (16), en avril 2007, afin de permettre l'automesure de l'INR chez les enfants traités par AVK au long cours, avec des modalités d'encadrement définies.

Les principales modalités de prescription et d'utilisation recommandées sont les suivantes :

- les enfants ou leurs parents doivent avoir reçu une éducation sur le traitement par antivitamines K et une formation à l'automesure ;
- la prescription, la formation et le suivi des patients doivent être assurés par un service de cardiologie ou de pédiatrie ayant une activité cardiopédiatrique congénitale, formé à la prise en charge des traitements anticoagulants et aux dispositifs d'automesure de l'INR. Il doit également disposer d'une astreinte disponible 24 heures/24 ;
- un courrier doit être adressé au médecin traitant ainsi qu'au laboratoire d'analyses médicales qui réalise habituellement les contrôles de l'INR, avec les coordonnées d'un référent hospitalier à contacter ;
- la formation initiale doit comprendre une formation théorique au traitement AVK et au remplissage du carnet de suivi aux AVK et une formation pratique à l'autopiquête et à l'utilisation du dispositif d'automesure ;
- un contrôle avant délivrance des connaissances théoriques et pratiques doit être réalisé par le service référent ;
- un contrôle continu des connaissances doit être réalisé 12 semaines après la première délivrance puis tous les 6 mois ;
- les résultats de l'INR seront transmis au service référent. C'est le médecin du service référent qui fera l'ajustement thérapeutique.

Par arrêté du 18 juin 2008 (JO du 24 juin 2008), l'avis favorable de la HAS pour la prise en charge de Coaguheck XS et INRatio chez les enfants traités par AVK au long cours et selon des modalités d'encadrement définies, a été suivi d'une décision de remboursement par la Ministre (dispositif d'automesure : 1 136 euros, bandelette : 5 euros²).

² JO du 24 juin 2008. Avis relatif aux tarifs et aux prix limites de vente au public en euros (TTC). Coaguheck XS et INRatio.

METHODE DE TRAVAIL

La méthode adoptée est fondée sur :

- l'analyse critique des données de la littérature scientifique et économique ;
- la position des professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

I. METHODE GENERALE

Un groupe de travail multidisciplinaire a été constitué par la HAS, sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse. Un membre de la CEPP a été désigné pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec les chefs de projet de la HAS (service évaluation des dispositifs et service évaluation économique et santé publique). Un chargé de projet a été désigné pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Les chefs de projet ont réalisé et coordonné l'ensemble du travail. Chaque réunion a conduit à l'élaboration d'un compte rendu rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation. Suite aux réunions du groupe de travail, l'argumentaire a été amendé et a fait l'objet d'une validation par les membres du groupe de travail.

Ce rapport regroupant les conclusions issues de l'analyse de la littérature et la position du groupe de travail, a été évalué par la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et la commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) puis a été validé par le Collège de la HAS.

II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE EFFECTUEE

II.1. Sources d'information utilisées

Base de données bibliographiques consultée :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis).

Autres sources :

- Cochrane Library (Grande-Bretagne) ;
- National guideline clearinghouse (États-Unis) ;
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA) ;
- Sites des organismes d'évaluation et sociétés savantes concernés.

II.2. Stratégie et résultats de la recherche bibliographique

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le tableau 3 détaille la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Tableau 3. Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Sujet/Type d'étude	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Dispositifs d'automesure de l'INR : Recommandations		01/1995-04/2008	9
Etape 1	("Coaguheck"[title/abstract] OR "Coaguheck"[title/abstract] OR "Inratio"[title/abstract] OR "In ratio"[title/abstract] OR ("Prottime ITC"[title/abstract] OR ("Anticoagulants"[MeSH] OR "International Normalized Ratio"[MeSH] OR "Anticoagulant*"[title/abstract] OR "Anticoagulation"[title/abstract] OR "INR"[title/abstract] OR "International normalized ratio"[title/abstract]) AND ("Point-of-Care Systems"[MeSH] OR "Self care"[MeSH] OR "Near patient"[title/abstract] OR "Self managed"[title/abstract] OR "Self management"[title/abstract] OR "Self test*"[title/abstract] OR "Self monitoring"[title/abstract] OR "Home monitoring"[title/abstract] OR "Home management"[title/abstract] OR "Home test*"[title/abstract] OR "Coagulation monitor*"[title/abstract]))		
ET			
Etape 2	"Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines"[MeSH] OR "Practice Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guidelines"[MeSH] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences, NIH"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]		
Dispositifs d'automesure de l'INR : Revues systématiques et méta analyses		01/1995-04/2008	11
Etape 1			
ET			
Etape 3	"Meta-Analysis"[MeSH] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR meta analysis[title] OR "Review Literature"[MeSH] OR "systematic review"[title]		
Dispositifs d'auto-mesure de l'INR : Etudes contrôlées		01/1995-04/2008	50
Etape 1			
ET			
Etape 4	"Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials"[MeSH] OR "Randomized Controlled Trials"[MeSH] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]		
Dispositifs d'auto-mesure de l'INR : Autres études cliniques		01/1995-04/2008	78
Etape 1			
ET			
Etape 5	"Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials"[MeSH] OR "Case-Control Studies"[MeSH] OR "Retrospective Studies"[MeSH] OR "Comparative Study"[MeSH] OR versus[title] OR compar*[title]		
Dispositifs d'auto-mesure de l'INR : autres publications		01/1995-04/2008	111
Etape 1			
SAUF			
Etape 6	Etape 2 OR Etape 3 OR Etape 4 OR Etape 5		
Dispositifs d'auto-mesure de l'INR : Etudes de performance du test		01/1995-04/2008	112
Etape 1			
ET			

Etape 7 "Sensitivity and Specificity"[MeSH] OR "Predictive Value of Tests"[MeSH] OR "False Negative Reactions"[MeSH] OR "False Positive Reactions"[MeSH] OR "Diagnostic Errors"[MeSH] OR "Observer Variation"[MeSH] OR "Reproducibility of Results"[MeSH] OR "Reference Standards"[MeSH] OR "Quality control"[mesh] OR "Validation Studies"[Publication Type]

Dispositifs d'auto-mesure de l'INR : Etudes de coûts (y compris études allemandes, italiennes et espagnoles)

Sans limite

78

Etape 1

ET

Etape 8 "Costs and Cost Analysis"[MeSH] OR "Cost Allocation"[MeSH] OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH] OR "Cost Control"[MeSH] OR "Cost Savings"[MeSH] OR "Cost of Illness"[MeSH] OR "Cost Sharing"[MeSH] OR "Health Care Costs"[MeSH] OR "Health Expenditures"[MeSH] OR "Economics, Hospital"[MeSH] OR "Hospital Costs"[MeSH] OR "Budgets"[MeSH] OR "Insurance, Health"[MeSH] OR "Insurance, Health, Reimbursement"[MeSH] OR "Health Care Sector"[MeSH] OR cost[title/abstract] OR costs[title/abstract] OR Economics[mesh]

II.3. Méthodes d'analyse et critères de sélection des études

II.3.1. Pour l'évaluation médicale

L'évaluation de la littérature scientifique a été définie selon deux grandes thématiques, les performances diagnostiques des dispositifs d'automesure et l'intérêt clinique de l'autosurveillance par rapport à la stratégie habituelle (test INR en laboratoire d'analyses médicales).

II.3.1.1. Performances diagnostiques des dispositifs d'automesure

Pour être sélectionnées, les études devaient répondre aux critères suivants :

- **Type de l'étude** : méta-analyses, revues de la littérature, essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ou études d'observations.
- **Population étudiée** : adultes de plus de 18 ans (pas de restriction quant à la prise ou non d'un traitement d'anticoagulation orale).
- **Nouvelle méthode** : INR mesuré par un appareil d'automesure par prélèvement d'une goutte de sang du bout du doigt.
- **Méthode de référence** : INR déterminé au laboratoire d'analyses médicales par prélèvement veineux.
- **Paramètres d'intérêt** :

La fiabilité de la mesure, particulièrement la précision et la variabilité ont été analysées.

L'étude devait examiner au moins l'un des paramètres suivants :

- la précision exprimée par le coefficient de variation ;
 - la variabilité inter-instrumentale (concordance) selon la méthode de Bland et Altman (17);
 - la concordance clinique selon les critères d'Anderson (concordance « standard » et concordance « expanded ») et Douketis (concordance « narrow ») et concordance clinique entraînant une modification de la posologie de l'anticoagulation orale (concordance « posologique »).
- **Critères d'exclusion des études** :

Les séries de cas et les études chez l'enfant (<18 ans) n'ont pas été retenues. Si seul le coefficient de corrélation de Pearson était disponible comme mesure de la variabilité inter-instrumentale, l'étude était rejetée. Les études portant sur la variabilité intra-instrumentale (reproductibilité) ont été écartées. Par ailleurs, concernant la méthode de référence, les études qui ne spécifiaient pas la valeur de la thromboplastine et celles qui avaient un index de sensibilité (ISI) supérieur à 1,2 ont été rejetées, afin de comparer les dispositifs à une méthode de référence se rapprochant de la thromboplastine de référence (ISI = 1).

- **Qualité méthodologique :**

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture réalisées *a priori*.

II.3.1.2. Intérêt clinique des dispositifs d'automesure de l'INR par rapport à la stratégie de prise en charge habituelle

Pour être sélectionnées, les études devaient répondre aux critères suivants :

- **Type d'étude :** méta-analyses, revues de la littérature, essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ou études d'observations.

- **Population étudiée :** adultes de plus de 18 ans soumis à une anticoagulation orale. Aucune restriction quant à l'indication de l'anticoagulation orale, la durée de l'anticoagulation orale ou à la capacité des utilisateurs.

- **Intervention :** surveillance de l'anticoagulation à l'aide d'un appareil d'automesure.

L'automesure (self-testing/self-monitoring) signifie que le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et que l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé ou autre personne désignée. L'autocontrôle (self-management/self-controlling) signifie que le patient réalise lui-même le test et ajuste la posologie de l'anticoagulant en fonction du résultat du test.

Les différents types de surveillance relevés dans les études sont l'automesure, l'autocontrôle ou toute autre stratégie de surveillance utilisant un appareil d'automesure (mesure par un professionnel de santé).

- **Témoin :** surveillance habituelle. Il s'agit d'un prélèvement sanguin par ponction veineuse en vue de la détermination de l'INR au laboratoire d'analyses médicales (privé ou à l'hôpital) dans le cadre de la surveillance exercée soit par une clinique d'anticoagulation, soit par un médecin libéral.

- **Paramètres d'intérêt :**

L'étude devait examiner au moins l'un des paramètres suivants :

- la période où l'INR est dans la zone thérapeutique [2,5-4,5] et/ou la zone cible [variable en fonction des indications] exprimée en pourcentage;

- la stabilité de l'INR exprimée par la variance de l'INR (variabilité, fluctuation, moyenne de la déviation carrée entre l'INR mesuré et l'INR attendu) ;

- le taux d'hémorragies majeures ;

- le taux d'incidents thromboemboliques majeurs ;

- le taux de décès pour des raisons autres que les complications majeures ci-dessus.

- **Critères d'exclusion des études :**

Les séries de cas et les études chez l'enfant (<18 ans) n'ont pas été retenues. S'il s'agissait d'un compte rendu en double, des résultats préliminaires dont l'étude a été publiée intégralement par la suite, l'étude était rejetée. Les lettres à l'éditeur, les éditoriaux et les correspondances ont été écartés.

- **Qualité méthodologique :**

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture réalisées *a priori*.

II.3.1.3. La qualité de vie

Les études retenues pour l'évaluation de l'intérêt clinique des dispositifs d'automesure de l'INR ont été examinées afin de relever celles étudiant la qualité de vie chez les patients soumis à une anticoagulation orale.

Ces études devaient examiner le paramètre suivant :

- questionnaire de qualité de vie générique ou spécialisé validé.

II.3.1.4. Organisation des soins

Les études retenues pour l'évaluation de l'intérêt clinique des dispositifs d'automesure de l'INR ont été examinées afin de relever celles précisant l'organisation des soins mise en place.

Ces études devaient préciser les paramètres suivants :

- patients éligibles, organisation de la formation à l'automesure et l'autocontrôle, organisation du suivi, fréquence de la détermination de l'INR par le dispositif d'automesure.

II.3.2. Pour l'évaluation économique

Les études sélectionnées devaient répondre aux critères suivants :

- **Type d'étude :**

Les études sélectionnées devaient porter sur des évaluations économiques de stratégies de surveillance de l'anticoagulothérapie à l'aide d'un dispositif d'automesure de l'INR (quel que soit le type de dispositif). Les évaluations économiques globales (études de type coût-efficacité indiquant la mesure comparative générale des coûts et des conséquences) et les évaluations économiques partielles (analyse comparative des coûts ou des différences sur le plan des coûts et des conséquences) ont été retenues. Les définitions et généralités des études d'évaluation économique en santé sont détaillées en annexe 5.

- **Population :**

La population d'étude concernait des adultes de plus de 18 ans soumis à une anticoagulation orale. Aucune restriction quant à l'indication de l'anticoagulation orale et la durée de l'anticoagulation n'a été retenue.

- **Présentation des résultats :**

Les études analysées devaient présenter le détail des coûts pris en compte et identifier les sources d'information.

- **Critères d'exclusion des études :**

Ont été exclues les études portant sur l'automesure de l'INR chez les enfants, les études ne donnant aucun détail méthodologique sur le recueil des coûts et celles dont les données étaient exclusivement organisationnelles sans évaluation d'impact économique.

- **Qualité méthodologique :**

La qualité méthodologique des études identifiées a été analysée à partir de critères de sélection inspirés de la grille d'évaluation des articles économiques du Collège des Economistes de la Santé (CES) et de celle de Michaël Drummond (18).

EVALUATION – ANALYSE DES DONNEES

L'intérêt de l'autosurveillance de l'INR a été évalué à partir de l'analyse des rapports d'évaluation technologique, des guidelines ainsi que des données relatives à la performance diagnostique, des données cliniques et économiques.

I. RAPPORTS D'ÉVALUATION

Quatre rapports de langue anglaise ont été identifiés (19-22). Deux rapports ont été réalisés par le Health Technology Assessment Programme en Grande-Bretagne en 1997 et 2007 (20,21). Le rapport le plus récent a été retenu (21).

I.1. Medical Services Advisory Committee, Australie, 2005

Le Medical Services Advisory Committee (MSAC) a publié en mai 2005 un rapport d'évaluation concernant l'utilisation des dispositifs dans le cadre de l'automesure et l'autocontrôle de l'INR, chez les patients traités par des antivitamines K par voie orale (19). L'objectif de ce rapport était d'évaluer l'efficacité de ces dispositifs ainsi que les aspects économiques, comparativement à la méthode usuelle du test INR en laboratoire d'analyses médicales.

La méthode d'évaluation était principalement fondée sur une revue systématique de la littérature et des rapports d'évaluation existants. Les sources et les données étaient décrites, les critères d'inclusion et d'exclusion précisés.

Parmi les références identifiées, deux études ont été sélectionnées (une étude contrôlée randomisée et une série de cas).

Les résultats indiquaient l'absence de différence statistiquement significative en termes de temps passé dans la zone thérapeutique entre l'utilisation des dispositifs pour l'automesure et l'autocontrôle de l'INR et la méthode en laboratoire. L'analyse mettait en évidence le fait que pour des valeurs élevées de l'INR, la performance diagnostique des dispositifs d'automesure semblait incertaine.

Du point de vue du système de santé, le coût de l'utilisation des dispositifs d'automesure a été estimé à 44 millions de dollars de plus par an que la prise en charge usuelle, pour 2,7 millions de tests réalisés chaque année.

Conclusions

Le Medical Services Advisory Committee concluait à une insuffisance de preuves pour recommander l'utilisation des dispositifs pour l'automesure ou l'autocontrôle de l'INR dans la pratique clinique générale. Le ministère de la santé d'Australie a approuvé ces recommandations.

I.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada, 2007

L'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (CADTH) a publié en février 2007 un rapport d'évaluation technologique concernant l'utilisation des dispositifs pour l'automesure ou l'autocontrôle de l'INR chez les patients traités par antivitamines K par voie orale à long terme (plus de 3 mois) (22).

L'objectif de ce rapport était d'évaluer l'efficacité de ces dispositifs pour l'automesure ou l'autocontrôle de l'INR chez les patients sous traitement anticoagulant par voie orale ainsi

que les aspects économiques, comparativement à la méthode habituelle du test INR en laboratoire d'analyses médicales.

La méthode d'évaluation était principalement fondée sur une revue systématique de la littérature et des rapports d'évaluation technologique existants. Les sources et les données étaient décrites, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient précisés.

Parmi les références identifiées, 15 études cliniques contrôlées randomisées ont été sélectionnées. Onze études comparaient l'utilisation des dispositifs pour l'automesure et l'autocontrôle de l'INR à la surveillance habituelle (INR déterminé au laboratoire d'analyses médicales, par prélèvement veineux, et suivi des patients réalisé par un praticien ou une CAC).

Les résultats indiquaient que l'utilisation des dispositifs que ce soit dans le cadre de l'automesure ou de l'autocontrôle diminuait significativement les événements thromboemboliques majeurs et les décès, quelle que soit la cause. Le risque d'hémorragie majeur était similaire entre les deux groupes. Dans toutes les études, le pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique était supérieur chez les patients utilisant les dispositifs d'automesure par rapport à la surveillance habituelle. Dans la discussion des résultats, il était précisé que la fréquence des tests chez les patients utilisant ces dispositifs était supérieure à celle des tests réalisés lors de la surveillance habituelle et il était souligné l'impossibilité de déterminer si la même fréquence des tests en surveillance habituelle permettrait de diminuer, au même titre que la surveillance à l'aide des dispositifs d'automesure, les événements thromboemboliques, les épisodes hémorragiques et la mortalité. Aucune étude comparative utilisait la même fréquence de test entre les deux groupes.

Les aspects économiques ont été étudiés à partir de l'analyse de 6 études. Il était précisé que les résultats des études étaient difficilement comparables en raison de l'hétérogénéité des stratégies de surveillance comparées. Ils montraient cependant que l'utilisation des dispositifs d'automesure dans le cadre de la prise en charge des patients en CAC était une stratégie de surveillance coût-efficace. Une analyse coût-utilité fondée sur un modèle de Markov a été mise en œuvre dans le contexte canadien. L'analyse comparait 3 stratégies de surveillance : le test de l'INR en laboratoire, l'utilisation d'un dispositif d'automesure par les professionnels de santé dans le cadre d'une CAC et l'automesure à domicile. Les résultats de cette modélisation montraient que du point de vue du système de santé, l'automesure à domicile n'était pas une stratégie de surveillance coût-efficace : le passage de la surveillance habituelle à l'automesure génère un coût par QALY de plus de 50 000 \$. Toutefois, dans la perspective sociétale (prise en compte des déplacements, du temps des patients et des professionnels de santé), l'automesure était une stratégie de surveillance coût-efficace.

Conclusions

Les conclusions du rapport soulignaient l'intérêt de l'utilisation de dispositifs en automesure ou autocontrôle chez les patients à risque élevé d'incidents ou de complications thromboemboliques et traités par AVK à long terme (plus de 3 mois). Les résultats du modèle canadien montraient que l'automesure à domicile n'était pas une stratégie de surveillance coût-efficace du point de vue du système de santé, cette stratégie était toutefois coût-efficace lorsque les coûts relatifs aux patients étaient pris en compte. Selon les estimations effectuées, près de 24 % des patients pouvaient bénéficier des dispositifs dans le cadre de l'automesure ou autocontrôle, soit 50 160 patients canadiens. L'acuité visuelle, la capacité cognitive et la dextérité étaient des éléments essentiels à la mise en œuvre de l'automesure. Les conclusions soulignaient également l'importance de l'éducation du patient et du prestataire de soins afin d'optimiser l'utilisation de ces dispositifs.

I.3. Health Technology Assessment Programme, Grande-Bretagne, 2007

Ce rapport d'évaluation a été réalisé par le HTA Programme pour le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (21). La méthode d'évaluation était fondée sur une revue systématique de la littérature. Les sources et les données étaient décrites, les critères d'inclusion et d'exclusion précisés. La qualité méthodologique des études retenues pour l'analyse était étudiée.

L'objectif de ce rapport était d'évaluer l'efficacité des dispositifs pour l'automesure et l'autocontrôle de l'INR chez les patients sous traitement anticoagulant par voie orale ainsi que les aspects médico-économiques (rapport coût/efficacité), comparativement à la méthode habituelle utilisée en Grande-Bretagne pour la surveillance de l'INR (test INR en laboratoire et suivi effectué dans une clinique spécialisée dans le suivi de l'anticoagulation, CAC).

Parmi les références identifiées, 16 études contrôlées randomisées et 8 études non randomisées ont été sélectionnées. Les études randomisées comparaient l'utilisation des dispositifs d'autocontrôle (9 études) ou d'automesure (5 études) ou les deux (1 étude) à la surveillance habituelle : INR déterminé au laboratoire par prélèvement veineux et suivi des patients réalisé par un praticien (6 études) ou une CAC (7 études) ou les deux (2 études). Une étude a comparé l'autocontrôle à l'automesure. L'âge moyen des patients variait de 42 à 75 ans, selon les études.

Les résultats indiquaient une efficacité supérieure (période passée dans la zone thérapeutique) pour les patients en autocontrôle par rapport aux patients ayant une surveillance par leur médecin traitant. Les résultats de l'autocontrôle étaient aussi efficaces que ceux des patients utilisant une méthode de surveillance adaptée dans les cliniques spécialisées de l'anticoagulation (CAC). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'incidents hémorragiques majeurs pour les patients utilisant l'automesure ou l'autocontrôle par rapport à la méthode habituelle en laboratoire. Des analyses poolées ont montré que les patients en automesure ou autocontrôle avaient statistiquement moins d'incidents thromboemboliques que les patients utilisant la méthode conventionnelle (analyse au laboratoire et suivi en CAC ou par un médecin). Dans la discussion des résultats il était souligné le fait que la réduction des complications et des décès n'était pas forcément liée à l'amélioration du contrôle du traitement anticoagulant à l'aide des dispositifs d'automesure de l'INR ; il était probable que cette réduction soit liée à une meilleure éducation et autonomie du patient. En Grande-Bretagne, sur 100 patients éligibles, 24 % seraient favorables à l'utilisation des dispositifs d'automesure, 17 des 24 patients (70 %) seraient capables d'utiliser les dispositifs d'automesure et seulement 14 des 17 patients (80 %) voudraient utiliser l'autocontrôle à long terme.

La revue de la littérature a identifié 7 évaluations économiques de qualité méthodologique variable : 5 études prenaient en compte l'autocontrôle, une étude portait sur l'automesure et une étude comparait à la fois l'automesure et l'autocontrôle à la stratégie de surveillance habituelle. Dans la plupart des études analysées, le taux de complications était le principal déterminant des coûts et la qualité de la stratégie de surveillance des patients sous AVK, évaluée par la période passée dans la zone thérapeutique cible, était directement liée au taux de complications.

Les résultats en termes de coût-efficacité des 5 études qui comparaient l'autocontrôle à la surveillance usuelle de l'INR étaient variables. Les études qui montraient que l'autocontrôle était une stratégie de surveillance coût-efficace se fondaient sur l'hypothèse selon laquelle l'autocontrôle réduisait significativement le nombre de complications majeures. Une étude montrait que dans la perspective des fournisseurs de soins, le coût de l'automesure était supérieur à celui de la surveillance en CAC ; dans la perspective sociétale (prise en compte des coûts liés aux transports et temps perdu par les patients), l'automesure à domicile était une stratégie efficace. Enfin, une étude réalisée à partir des données d'un essai randomisé anglais montrait que l'autocontrôle n'était pas une stratégie coût-efficace par rapport au suivi des patients en CAC du point de vue du système de santé anglais.

Conclusions

Les conclusions précisait que l'autocontrôle était efficace pour les patients traités par des anticoagulants oraux à long terme, sélectionnés et éduqués. Les évaluations économiques analysées n'ont pas permis de montrer l'efficacité de la stratégie de surveillance fondée sur l'autocontrôle par rapport au suivi en CAC dans le cadre du système de santé anglais. L'automesure ou l'autocontrôle pouvaient améliorer la qualité de vie des patients qui se déplacent fréquemment loin de leur domicile ou quand l'accès à la clinique spécialisée est difficile. Les résultats mettaient également en évidence l'importance de la réalisation d'études complémentaires pour le développement potentiel de ces dispositifs que ce soit en automesure ou en autocontrôle.

II. GUIDELINES

Quatre guidelines ou recommandations sur les dispositifs d'automesure de l'INR ont été identifiés (23-26).

En Grande-Bretagne, deux guidelines ont été publiés en 2001 (23) puis en 2005 (24). Les recommandations les plus récentes publiées dans le British Society for Haematology en 2005 précisait que l'évaluation des dispositifs d'automesure par le MHRA, (UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, anciennement MDA, Medical Device Agency) était satisfaisante indiquant une précision acceptable avec des valeurs d'INR dans la zone thérapeutique. Concernant les conditions de prise en charge, le dispositif est à la charge du patient et les bandelettes sont remboursées. Les patients bénéficiant de ces dispositifs doivent avoir suivi un programme de formation.

Les principales recommandations identifiées étaient les suivantes :

- seuls les patients qui ont un traitement à long terme sont éligibles à l'automesure ou autocontrôle. Exceptionnellement, l'automesure peut être réalisée chez un patient traité à court terme (par exemple maladie thromboembolique) ; cependant, 2 à 3 mois peuvent être nécessaire avant que le patient soit complètement accoutumé à l'automesure ;
- seuls les dispositifs qui ont le marquage CE et qui ont été évalués favorablement par une structure indépendante (par exemple, par le MHRA) peuvent être utilisés ;
- les contre-indications à l'automesure et autocontrôle doivent inclure la non-observance des patients (présence à la clinique, prise du traitement anticoagulant) ;
- la stabilité préalable de l'INR n'est pas un prérequis à l'automesure puisque les patients instables peuvent bénéficier d'une meilleure autonomie et augmenter si besoin la fréquence des tests ;
- les patients réalisant l'automesure et l'autocontrôle doivent rester en contact avec un clinicien (le plus souvent un spécialiste en hématologie). Le médecin qui initie le traitement anticoagulant doit être régulièrement informé ;
- la compétence des patients réalisant le test doit être évaluée par un professionnel de santé expérimenté avant de permettre l'automesure ;
- la compétence pour interpréter correctement les résultats de l'INR doit être évaluée par un professionnel de santé expérimenté avant de permettre l'autocontrôle ;
- les patients qui souhaitent réaliser l'autocontrôle doivent avoir eu l'accord de la clinique et doivent donner leur consentement. Ils doivent enregistrer régulièrement leurs résultats et rester en contact avec la clinique. Ils doivent être revus tous les 6 mois par le clinicien responsable ;
- les patients doivent avoir suivi un programme de formation validé. Lors du suivi, des contrôles dans un laboratoire d'analyses médicales peuvent être réalisés tous les 6 mois pour les patients stabilisés. Les résultats d'INR entre la mesure en laboratoire et la mesure à l'aide du dispositif d'automesure ne doivent pas différer de plus de 0,5 unités INR ;

-
- les résultats d'INR situés entre 4 et 8 doivent avoir fait l'objet d'une autre mesure avec le dispositif. Les autres mesures ne doivent pas différer de plus de 0,5 unités INR ;
 - si les résultats de l'INR sont supérieurs à 8, un prélèvement veineux doit être réalisé et analysé dans un laboratoire d'analyses médicales.

En Italie, l'Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA), a émis des recommandations concernant les patients traités par AVK en 2003 (25).

Environ 500 000 patients sont traités par AVK. La surveillance des patients traités par anticoagulants par voie orale est réalisée dans les cliniques d'anticoagulants. Les recommandations soulignent que ces dispositifs permettent une commodité d'emploi et une plus grande autonomie. Cependant, les patients bénéficiant de ce type de dispositifs doivent préalablement suivre un programme de formation afin d'être notamment capable de réaliser correctement la mesure de l'INR. Les recommandations sont les suivantes :

- sélection et éducation des patients (au traitement et au dispositif d'automesure) ;
- réalisation de contrôles périodiques des dispositifs par une institution indépendante (par exemple, les cliniques d'anticoagulants) ;
- mise en place d'un système organisationnel permettant une formation continue, une bonne communication et un suivi régulier des patients.

Des recommandations sur l'aspect organisationnel sont détaillées dans un guide sur le traitement anticoagulant par voie orale, réalisé par l'Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA) (27) : notamment éducation des patients (théorique et pratique), certificat de validation des connaissances, contrôles qualité, modes de suivis des patients et identification des responsabilités selon la stratégie de surveillance adoptée (mesure en CAC ou au cabinet médical, automesure avec ajustement thérapeutique par la CAC ou le cabinet médical, autocontrôle avec un ajustement thérapeutique par le patient).

En Italie, les cliniques d'anticoagulants sont nombreuses (N = 296) et couvrent l'ensemble du territoire. La sélection et l'éducation des patients sont réalisées dans ces cliniques. L'ajustement des doses est réalisé dans le cadre des cliniques d'anticoagulants, par les médecins généralistes qui ont suivi le programme de formation ou par les patients eux-mêmes après obtention d'un certificat de validation des connaissances (autocontrôle). Les CAC sont responsables du contrôle qualité des appareils, elles réalisent également la distribution des appareils d'automesure, des bandelettes et des autopiqueurs.

L'International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulation (ISMAA) a émis les principales recommandations suivantes (26) :

- la fréquence des tests est hebdomadaire voire plus si justifié ;
- les patients doivent avoir été préalablement sélectionnés et éduqués ;
- l'automesure et l'autocontrôle sont des méthodes de surveillance de l'INR peu contraignantes pour les patients traités par AVK à long terme.

Il est souligné qu'en Allemagne, environ 100 000 patients utilisent un dispositif d'automesure pour la surveillance de leur traitement anticoagulant par voie orale, après avoir suivi un programme de formation accrédité établi par l'Association of self Management of Anticoagulation (ASA), à partir de structures existantes (CAC).

D'autre part, des recommandations plus générales sur les « point of care testing (POCT) » ou « near patient testing (NPT) », tests analytiques entrepris par un membre de l'équipe soignante ou un patient en dehors des laboratoires d'analyses médicales, ont été identifiées (28-32). Ces recommandations concernent notamment les dispositifs d'automesure de l'INR qui appartiennent à cette catégorie de techniques. Elles soulignent également la nécessité de la formation des formateurs et des patients, avec la mise en place d'un programme d'éducation validé (formation théorique et pratique, contrôle qualité interne et externe par un laboratoire d'analyses médicales, fréquence des tests à réaliser, évaluation des connaissances, suivi régulier des patients, formation continue, identification des responsabilités, etc.).

III. ETUDES EVALUANT LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE

L'objectif est de comparer les résultats des INR issus des appareils d'automesure à ceux obtenus avec la méthode habituelle en laboratoire.

III.1. Analyse quantitative

La recherche documentaire a permis de recenser 112 références parmi lesquelles 42 articles ont été retenus pour analyse. À la suite de cette analyse, 20 articles ont été rejetés (2 revues de la littérature ne présentant pas de données poolées (33,34), 7 articles dont les paramètres étudiés n'étaient pas appropriés (35-41), 2 articles dont le témoin était inapproprié (42,43), 1 article compte tenu de la faiblesse de sa méthodologie (aucune information sur les critères d'inclusion et d'exclusion) (44), 8 articles avec un ISI supérieur à 1,2 ou non spécifié (45-52)).

Au final 22 études ont été retenues (53-74). Les méthodes d'analyse et les critères de sélection des études ont été définis dans la partie méthodologie (I.3.).

La figure 1 présente les différentes étapes de sélection des études (annexe 1).

III.2. Caractéristiques et qualité méthodologique des études retenues

La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier l'existence de méta-analyses et de revues de la littérature avec des données poolées sur les performances diagnostiques des dispositifs d'automesure comparés à la technique en laboratoire d'analyses médicales. Les études conduites étaient toutes des études prospectives non contrôlées.

Parmi les 22 études retenues, 13 ont été conduites en Europe, 6 en Amérique du Nord, 1 en Israël, 1 en Australie et 1 en Thaïlande. Les sujets inclus étaient traités par anticoagulants oraux ; la durée de traitement et les indications de l'anticoagulation orale variaient selon les études. Cinq études ont également inclus des volontaires sains (55,66,68,70,73). L'âge moyen des participants variait de 45 à 66 ans. Une étude a inclus des sujets adultes et des enfants (63). Aucune étude n'a été réalisée chez des sujets de plus de 65 ans.

Les dispositifs d'automesure étudiés étaient Coaguchek (S, Plus, Mini, Pro), Coumatrak, Protime, TAS (PT-One, PT-NC, PT), ACT II, Hemachron Jr, Avosure (PT Pro), INRatio. La plupart des études portaient sur des dispositifs d'une génération antérieure à celle actuellement commercialisée.

En ce qui concerne la thromboplastine utilisée en laboratoire d'analyses médicales pour déterminer l'INR, deux études ont utilisé la thromboplastine de référence de l'OMS (ISI = 1) (65,73) et 20 études ont utilisé la thromboplastine du laboratoire (ISI<1,2) (53-64,66-72,74). La thromboplastine utilisée dans l'appareil d'automesure pour déterminer l'INR était variable en fonction de l'appareil (ISI de 1 à 2).

III.3. Résultats

III.3.1. Précision (coefficient de variation)

Cinq études ont évalué la précision de la détermination de l'INR avec le dispositif d'automesure (53-55,57,74). Les résultats concernant le coefficient de variation variaient de 2,5 % à 5,5 %.

Ces études sont détaillées dans le tableau 4 (annexe 4).

III.3.2. Concordance technique (Blant Altman)

Seize études ont étudié la concordance selon la méthode de Bland et Altman (54-58,60,62-64,66,67,69,71-74).

Ces études sont détaillées dans le tableau 5 (annexe 4).

La moyenne des différences des INR (biais) entre le dispositif d'automesure et la mesure en laboratoire variait de $-0,70$ à $0,80$. Plus de 80 % des moyennes des différences étaient inférieures à 0,2 unité. Les différents intervalles des INR ayant permis le calcul des différences n'étaient pas précisés dans les études. Deux études précisait l'existence d'un biais positif, sans le quantifier (55,73). Par ailleurs, les conclusions des études précisait que pour des valeurs d'INR supérieur à 3, l'appareil d'automesure a surestimé l'INR comparé au laboratoire dans la moitié des études (54,55,60,65,67,69,72,73), et sous-estimé l'INR pour l'autre moitié des études (56,57,62,63,66,71). Parmi ces études, trois (54,57,60) ont indiqué les résultats des moyennes des différences pour les valeurs d'INR supérieur à 3, elles variaient de $-0,67$ à $0,17$.

Les résultats des deux études qui ont utilisé la thromboplastine de référence de l'OMS (ISI = 1) étaient similaires à ceux des études qui ont utilisé la thromboplastine du laboratoire comme référence (ISI < 1,2) (65,73).

III.3.3. Concordance clinique

Treize études se sont intéressées à la concordance clinique (concordance « standart », « narrow » et « expanded ») (54,56,57,59-62,66-70,73). La concordance clinique se définit par le pourcentage d'accord entre les deux mesures d'INR par rapport à l'intervalle thérapeutique.

Six études ont pris en compte la concordance « posologique » (57,60,62,67,68,70). Cette concordance se définit par le pourcentage d'accord entre les deux mesures d'INR qui n'entraînent pas de modification posologique de l'anticoagulation orale. L'intervalle thérapeutique et la modification posologique variaient en fonction des études.

Les caractéristiques et les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau 6 (annexe 4).

Quelle que soit la définition de la concordance clinique utilisée, la concordance entre l'INR mesuré par l'appareil d'automesure et l'INR mesuré au laboratoire était satisfaisante (de 75 % à 98 %) pour la majorité des dispositifs (CoaguChek, INRatio, Protime 3, Avosure). Pour les autres dispositifs étudiés, la concordance variait de 55 % à 66 % pour le dispositif Protime et de 62 % pour HemoChron Jr.

La majorité des études étudiaient le dispositif CoaguChek (10 études). Parmi ces études, neuf précisait une concordance clinique supérieure à 80 % et dans tous les cas une concordance supérieure à 75 %.

Les résultats comparant un dispositif (CoaguChek) avec un test en laboratoire utilisant une thromboplastine de référence recommandée par l'OMS (d'origine humaine et de lapin) étaient satisfaisants (82-95 % pour la concordance « standard », 82-95 % pour la concordance « narrow » et 89-98 % pour la concordance « expanded ») (73).

III.4. Conclusion

Les conclusions des études ont indiqué que la précision, la concordance technique et clinique de la majorité des appareils d'automesure étaient satisfaisantes. La majorité des études mettait en évidence le fait que pour des valeurs d'INR supérieures à 3, l'appareil d'automesure avait tendance à surestimer ou sous-estimer l'INR par rapport au résultat du test obtenu en laboratoire d'analyses médicales. Toutefois, les dispositifs évalués dans les études étaient en grande majorité d'une génération antérieure à ceux actuellement commercialisés.

IV. ETUDES EVALUANT L'INTERET CLINIQUE DES DISPOSITIFS D'AUTOMESURE DE L'INR PAR RAPPORT A LA STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE HABITUELLE

L'objectif est d'évaluer l'intérêt clinique des appareils d'automesure de l'INR comparativement à la surveillance habituelle (mesure de l'INR en laboratoire d'analyses médicales), chez les patients adultes traités par anticoagulants oraux.

IV.1. Analyse quantitative

La recherche documentaire a permis de recenser 256 références parmi lesquelles 45 ont été retenues pour analyse. À la suite de cette analyse, 16 articles ont été rejetés (4 revues de la littérature ne présentant pas de données poolées (33,75-77), 4 articles dont l'intervention ou le témoin étaient inappropriés (78-81), 1 étude dont la qualité méthodologique était faible (série de cas) (82), 5 études correspondant à des lettres à la rédaction (66,83-86), 1 doublon d'article (87) et 1 doublon d'article inclus dans les méta-analyses (88)).

Au final, 2 méta-analyses (89,90), et 27 études distinctes ont été sélectionnées (49,91-116). Les méthodes d'analyse et les critères de sélection des études ont été définis dans la partie méthodologie (I.3.).

Les deux méta-analyses (89,90) portaient sur 10 et 14 essais cliniques randomisés (81,92,98,100,101,103,105,106,108-111,113,114) et étaient réalisées respectivement sur 2 724 et 3 049 patients.

La figure 2 présente les différentes étapes de sélection des études (annexe 1).

IV.2. Caractéristiques et qualité méthodologique des études retenues

Les caractéristiques générales des deux méta-analyses et des 27 études distinctes sont détaillées dans le tableau 7 (annexe 3).

Les caractéristiques méthodologiques des 29 études sélectionnées sont les suivantes :

- deux méta-analyses récentes (2007 et 2006) de qualité méthodologique satisfaisante (89,90) ;
- vingt et un essais contrôlés randomisés de qualité méthodologique satisfaisante (49,92-94,96,98-103,105-114) ;
- trois études de cohorte (91,95,116) et une étude cas témoin de qualité méthodologique satisfaisante (104) ;
- deux études comportant des biais de sélection importants (une étude cas témoin (97) et une étude de cohorte (115)). Les sujets ont été répartis *a priori* dans le groupe autocontrôle selon leur capacité à réaliser l'autocontrôle.

Les qualités méthodologiques des 27 études distinctes sont détaillées dans le tableau 8 (annexe 2).

Les études étaient hétérogènes concernant le lieu, la période d'observation, l'âge des participants, l'indication et la durée de l'anticoagulation orale. Vingt-deux études ont été conduites en Europe, principalement en Allemagne (7 études) et au Royaume-Uni (6 études), 3 études ont été conduites en Amérique du Nord et 2 en Australie. Aucune étude n'a été réalisée en France. La période d'observation variait de 2 à 45 mois. Une étude avait une durée d'observation supérieure (12 ans) (107). L'âge moyen des participants variait de 42 à 75 ans. Deux études ont été réalisées chez des sujets de plus de 65 ans (92,106).

Concernant l'indication de l'anticoagulation orale, aucune analyse stratifiée n'a été réalisée, en raison des effectifs faibles. Sept études ont inclus des sujets traités par anticoagulation orale pour un remplacement de valve (95,99,104,105,107,108,111). Deux études ont inclus des sujets traités

pour une fibrillation auriculaire (106,115). Une étude (112) n'a pas précisé les indications de l'anticoagulation orale. Les autres études ont inclus des patients traités pour plusieurs indications (fibrillation auriculaire, porteurs de valve mécanique, thromboembolie veineuse, etc.).

La durée de l'anticoagulation orale variait selon les études : les patients étaient traités depuis 2 ans (110), au moins 1 an avec des valeurs d'INR stables les 6 derniers mois (106), au moins 8 mois (93,94), six mois (97,98,100-102,116), trois mois (103,109) ou un mois (91,96,113). Sept études (49,92,95,104,105,107,108) ont recruté des sujets lors de l'instauration de l'anticoagulation orale. Enfin, cinq études n'ont pas indiqué la durée de l'anticoagulation (99,111,112,114,115).

Dans le groupe intervention, les sujets étaient soit en autocontrôle (19 études), soit en automesure avec un ajustement thérapeutique réalisé par un médecin (2 études) ou une personne désignée (coordinateur, coach) (2 études). Dans quatre études, la mesure et l'ajustement ont été réalisés par le professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmière).

Toutes à l'exception d'une étude (114) ont renseigné le type du dispositif d'automesure de l'INR pris en compte : Coaguchek (22 études), Thrombotrak (1 étude), Coumatrack (2 études) et Protime (1 étude).

La fréquence de la mesure de l'INR variait en fonction des études (tous les 2 jours à mensuelle). Elle était, en général, hebdomadaire (13 études), mais également tous les 2 jours (1 étude), bi-hebdomadaire (3 études), toutes les deux semaines (4 études) ou mensuelle (1 étude), en l'absence d'ajustement posologique ou d'événements intercurrents. Cinq études ne précisaient pas la fréquence des mesures. Il n'y avait pas de différence entre automesure et autocontrôle en ce qui concerne le rythme des tests. Par ailleurs, toutes les études ne détaillaient pas les modalités de sélection, formation et d'éducation des patients au suivi de leur traitement, que ce soit dans le groupe intervention ou dans le groupe témoin. L'éducation des patients telle que définie dans ce rapport comprend la formation des patients ainsi que leur suivi tout au long du traitement. L'organisation des soins mise en place pour cette stratégie de surveillance est étudiée dans la partie V.3.

Dans le groupe témoin, les patients ont réalisé le test dans un laboratoire d'analyses médicales et les modalités de surveillance de l'anticoagulation avaient lieu chez le médecin généraliste en ville (N = 16), dans une clinique spécialisée d'anticoagulation en ville (N = 7) ou dans une clinique d'anticoagulation à l'hôpital (N = 4). La stratégie de surveillance habituelle était différente selon les pays, en raison de la disparité des systèmes de soins. La fréquence de la mesure de l'INR variait en fonction des études (hebdomadaire à mensuelle). Elle était, en général, mensuelle (N = 6), mais également hebdomadaire (N = 2) ou toutes les 2 semaines (N = 2), en l'absence d'ajustement posologique ou d'événements intercurrents. Dix-sept études ne précisaient pas la fréquence des mesures des tests en laboratoire d'analyses médicales. Par ailleurs, la majorité des études ne détaillait pas la stratégie de surveillance habituelle (notamment concernant la formation et l'éducation éventuelle des patients au suivi de leur traitement).

Concernant les méta-analyses, la stratégie de surveillance utilisée dans le groupe intervention était l'autocontrôle (10 études) dans la méta-analyse de Christensen (89), et l'autocontrôle (8 études) ou l'automesure (6 études) dans la méta-analyse d'Heneghan (90). Dans ces deux méta-analyses, la stratégie de surveillance utilisée dans le groupe témoin était la surveillance habituelle (test dans un laboratoire d'analyses médicales et surveillance par le médecin en ville ou suivi dans une clinique spécialisée d'anticoagulation ou une clinique d'anticoagulation à l'hôpital).

IV.3. Résultats

IV.3.1. Période où l'INR est compris dans la zone thérapeutique et/ou cible

La période où l'INR est dans la zone thérapeutique et/ou cible a été étudiée dans dix-neuf essais contrôlés randomisés (dont dix inclus dans la méta-analyse de Christensen), trois études de cohortes et deux études cas-témoins. Une seule étude a différencié la zone thérapeutique et la zone cible (116). Les résultats sont exprimés en pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique et/ou cible, ou en pourcentage de valeurs.

Les études incluses dans la méta-analyse ne sont pas détaillées individuellement.

Les résultats de la méta-analyse et des 14 études distinctes sont détaillés dans le tableau 9 (annexe 4).

Concernant l'autocontrôle, la méta-analyse de Christensen (89) a mis en évidence une augmentation significative de la période où l'INR était dans la zone thérapeutique dans le groupe autocontrôle comparé à la surveillance habituelle, RR = 6,53 [2,24-10,8]. Trois études (91,95,99) ont également mis en évidence une augmentation significative de la période où l'INR était dans la zone thérapeutique dans le groupe autocontrôle. Deux études (104,116) ont mis en évidence une proportion de temps ou de valeurs passés dans la zone thérapeutique plus élevée dans le groupe autocontrôle comparé à la surveillance habituelle, sans précision de la significativité. Par ailleurs, en considérant l'INR cible [2 – 3] et non plus l'INR thérapeutique [2,5- 4,5], dans l'étude de Watzke *et al.* (116), il y avait également une augmentation de la période où l'INR était dans la zone cible dans le groupe autocontrôle comparé à la surveillance habituelle, sans précision de la significativité (82,2 % *versus* 68,9 %, p = NP). Une étude (94) n'a pas mis en évidence d'augmentation significative dans le groupe autocontrôle par rapport à la surveillance habituelle. Néanmoins, la proportion de temps passé dans la zone thérapeutique était plus élevée dans le groupe autocontrôle.

Concernant l'auto mesure, deux études (92,105) ont mis en évidence une augmentation significative de la période où l'INR était dans la zone thérapeutique par rapport à la surveillance habituelle. Toutefois, deux études (dont une étude cas-témoins) (97,106) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre l'auto mesure et la stratégie habituelle.

Concernant la mesure de l'INR par un dispositif d'auto mesure utilisé par un professionnel de santé, deux études (49,102) ont mis en évidence une augmentation significative de la période où l'INR était dans la zone thérapeutique dans le groupe mesure à l'aide d'un dispositif d'auto mesure et deux études (96,112) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre la mesure à l'aide d'un dispositif d'auto mesure et la stratégie habituelle.

La principale limite à la comparaison des résultats des études concernait les bornes supérieure et inférieure des zones thérapeutiques et/ou cibles qui étaient différentes en fonction des études et qui variaient en fonction des indications de l'anticoagulation.

En conclusion, dans les conditions de réalisation des études (notamment éducation des patients, fréquence des tests majoritairement hebdomadaire, suivi des patients), la période où l'INR est dans la zone thérapeutique et/ou cible a été améliorée dans le cadre de l'auto mesure ou de l'autocontrôle, par rapport à la stratégie de surveillance habituelle.

Les résultats relatifs à l'utilisation des dispositifs d'auto mesure par les professionnels de santé ne permettaient pas de conclure.

IV.3.2. La variabilité des mesures de l'INR

Cinq études ont étudié la variabilité des mesures de l'INR (INR mesuré par rapport à l'INR attendu) : 3 essais comparatifs randomisés (ECR), 1 étude de cohorte et 1 étude cas-témoins (93,97,109,110,116). Quatre études ont comparé l'autocontrôle *versus* la surveillance habituelle (93,109,110,116) et une étude a comparé l'automesure *versus* la surveillance habituelle (97). Le dispositif utilisé était le Coaguchek.

Les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau 10 (annexe 4).

Concernant l'autocontrôle, trois études ont mis en évidence une diminution significative de la variabilité des mesures de l'INR par rapport à la stratégie habituelle (93,110,116). Une étude (109) n'a pas mis en évidence de diminution significative dans le groupe autocontrôle.

Concernant l'automesure, une étude (97) n'a pas mis en évidence diminution significative de la variabilité des mesures de l'INR par rapport à la stratégie habituelle.

Aucune étude n'a été réalisée dans le cadre d'une utilisation des dispositifs par les professionnels de santé.

En conclusion, dans les conditions de réalisation des études, l'autocontrôle a permis de diminuer la variabilité des mesures de l'INR par rapport à la stratégie habituelle. L'étude réalisée en automesure n'a pas mis en évidence de diminution significative de la variabilité des mesures de l'INR.

Aucune étude n'a été réalisée dans le cadre d'une utilisation des dispositifs par les professionnels de santé.

IV.3.3. Les complications : hémorragies majeures, incidents thromboemboliques majeurs, décès

Les complications ont été étudiées dans quinze essais contrôlés randomisés (dont treize inclus dans les méta-analyses) et une étude de cohorte.

Les études incluses dans les méta-analyses ne sont pas détaillées individuellement.

Les résultats des deux méta-analyses et des trois études distinctes sont détaillés dans le tableau 11 (annexe 4).

Tableau 11. Résultats : Complications de l'anticoagulation orale

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention (Rythme des tests)	Hémorragie majeure	Incidents thromboemboliques majeurs	Décès
Christensen <i>et al.</i> , 2007 (89)	Méta-analyse (10 ECR)	Coaguchek (N=9) Protime (N = 1)	Autocontrôle	RR = 0,59 [0,42-0,81]		RR = 0,48 [0,29-0,79]
Heneghan <i>et al.</i> , 2006 (90)	Méta-analyse (14 ECR)	Coaguchek (N=11) Coumatrack (N=2) Protime (N = 1)	Autocontrôle (N = 8) ou automesure (N = 6)	RR = 0,65 [0,42-0,99]	RR = 0,45 [0,30-0,68]	RR = 0,61 [0,38-0,98]
Eitz <i>et al.</i> , 2008 Allemagne (99)	ECR	Coaguchek	Autocontrôle (tous 2-3 jrs)	$\beta = -0,462 \pm 0,23$, $p = 0,0451$		NP
Koertke <i>et al.</i> , 2007 Allemagne (107)	ECR	Coaguchek	Autocontrôle (fréquence NP)	NP	NP	Amélioration de la survie : 23 % en ITT 33 % en PP
Voeller <i>et al.</i> , 2005 Allemagne (115)	Etude de cohorte	Coaguchek	Autocontrôle (1/sem.)	OR = 0,50 [0,03-8,0]	OR = 1,5 [0,15-14,7]	OR = 2,0 [0,43-9,8]

Concernant le risque d'hémorragies majeures et le risque d'incidents thromboemboliques majeurs, les deux méta-analyses (89,90) ont conclu à une diminution significative du risque de complications dans le cadre de l'autosurveillance (automesure, autocontrôle) comparée à la stratégie de surveillance habituelle. Des analyses en sous-groupe (sous-groupe automesure et sous-groupe autocontrôle) ont été réalisées dans la méta-analyse Heneghan *et al.* (90). Dans le sous-groupe automesure, les analyses ont montré une diminution significative des événements thromboemboliques (OR = 0,57 [0,35-0,93]) et des hémorragies majeures (OR = 0,56 [0,34-0,93]). Dans le sous-groupe autocontrôle, les analyses ont montré une diminution significative des événements thromboemboliques (OR = 0,27 [0,12-0,59]), alors que cette diminution n'était pas significative concernant les hémorragies majeures (OR = 0,93 [0,42-2,05]).

Concernant la mortalité toutes causes confondues, les deux méta-analyses (89,90) ont conclu également à une diminution significative du risque de décès dans le cadre de l'autosurveillance (automesure, autocontrôle) comparée à la stratégie de surveillance habituelle. Des analyses en sous-groupe, réalisées dans la méta-analyse Heneghan *et al.* (90), ont montré une diminution significative du nombre de décès dans le sous-groupe autocontrôle (OR = 0,37 [0,16-0,85]), alors que cette diminution n'était pas significative dans le sous-groupe automesure (OR = 0,81 [0,44-1,49]).

L'étude Koertke *et al.*, (107) qui a suivi un grand nombre de patients sur une longue période (12 ans) a montré une amélioration de la survie (ajustée sur l'âge des sujets et la position de la valve) de 23 % quand l'analyse était effectuée en intention de traiter et de 33 % quand l'analyse était effectuée en per protocole, dans le groupe autocontrôle comparé à la surveillance habituelle. C'est la seule étude qui avait une durée d'observation longue.

Une seule étude (115) n'a pas mis en évidence de différence entre l'autocontrôle et la surveillance habituelle (médecin généraliste) en ce qui concerne le risque d'hémorragies majeures, le risque d'incidents thromboemboliques majeurs et le risque de décès. Cependant cette étude était de qualité méthodologique faible.

Aucune étude n'a été réalisée dans le cadre d'une utilisation des dispositifs par les professionnels de santé.

Dans les conditions de réalisation des études, la stratégie d'autosurveillance (automesure ou autocontrôle) a diminué le risque de complications majeures (hémorragie majeure, incident thromboembolique majeur, décès) par rapport à la stratégie de surveillance habituelle. La stratégie d'automesure a diminué les hémorragies majeures, incidents thromboemboliques majeurs, sans diminution significative de la mortalité. La stratégie d'autocontrôle a diminué les événements thromboemboliques et hémorragiques majeurs et la mortalité. Aucune étude n'a été réalisée dans le cadre d'une utilisation des dispositifs par les professionnels de santé.

IV.4. Conclusion

L'analyse des données a mis en évidence que, dans les conditions de réalisation des études cliniques (éducation du patient au traitement anticoagulant et au dispositif, structure adaptée à la formation et au suivi des patients, fréquence des tests majoritairement hebdomadaire, etc.), l'utilisation d'un appareil d'automesure a amélioré l'efficacité de la surveillance de l'anticoagulation orale dans le cadre d'une autosurveillance (automesure ou autocontrôle). Cette efficacité se traduisait par une amélioration de la période passée dans la zone thérapeutique ainsi qu'une diminution du risque d'hémorragie majeure, d'incident thromboembolique majeur et de décès. La diminution de la variabilité des mesures de l'INR par rapport à la surveillance habituelle a été démontrée dans le cadre de l'autocontrôle.

Concernant l'utilisation des dispositifs d'automesure par les professionnels de santé, aucune étude n'a évalué l'incidence des complications et les résultats évaluant la période passée dans la zone thérapeutique ne permettaient pas de conclure, par rapport à la mesure habituelle en laboratoire.

Les études cliniques comportaient certains biais qui limitent la portée des résultats :

- la définition des complications majeures (hémorragie et incident thromboembolique majeurs) variait en fonction des études et la méthode d'évaluation n'était pas précisée ;
- les intervalles thérapeutiques étaient variables selon les études et parfois non renseignés ;
- la fréquence du test de détermination de l'INR était en majorité plus élevée dans les groupes autocontrôle et automesure (hebdomadaire) par rapport au groupe en surveillance habituelle (mensuelle) ;
- les patients inclus dans le groupe intervention ont bénéficié, en plus de la formation au dispositif d'automesure, d'une formation sur leur maladie et leur traitement, avec un suivi adapté tout au long de leur traitement. Les résultats des études ne permettaient pas d'évaluer l'impact clinique de l'utilisation de ces dispositifs indépendamment de celui d'un meilleur suivi des patients.

L'interprétation des résultats était fortement dépendante du contexte organisationnel dans lequel l'étude avait été mise en œuvre (structure adaptée permettant un apprentissage à l'automesure et autocontrôle ainsi qu'au traitement AVK, un suivi et un encadrement des patients, etc.).

V. AUTRES ANALYSES

V.1. La qualité de vie

L'objectif est d'identifier, parmi les études cliniques analysées, les données relatives à l'évaluation de la qualité de vie des patients dont la stratégie de surveillance de l'anticoagulation était fondée sur l'automesure, l'autocontrôle ou l'utilisation par les professionnels de santé.

V.1.1. Analyse quantitative

Parmi les 27 études cliniques analysées, 6 études fournissaient des données relatives à l'évaluation de la qualité de vie des patients en automesure ou en autocontrôle (91,98,101,106,110,112). L'étude de Jowett *et al.* 2006, réalisée à partir de l'étude clinique conduite par Fitzmaurice *et al.* 2005, a également été retenue (100,117).

Les données issues des études de Ansell *et al.* et Shiach *et al.*, réalisées à partir d'enquêtes de satisfaction (91,112), ont été exclues de l'analyse en raison des biais de sélection des patients.

V.1.2. Caractéristiques méthodologiques des études retenues

- Deux études ont été conduites à partir du même questionnaire de qualité de vie validé pour des patients traités par AVK, réalisé par Sawicki *et al.* (98,110) ;
- une étude a utilisé une échelle de qualité de vie validée pour les patients traités par anticoagulants, le questionnaire générique Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL), et la réalisation d'entretiens à partir d'un questionnaire (101) ;
- une étude a utilisé des échelles génériques Short Form Health Survey (SF-36) et European Quality of Life (EuroQoL), une échelle validée appliquée aux patients traités par anticoagulants et des entretiens conduits par une équipe externe (106) ;
- une étude, réalisée à partir de l'essai contrôlé randomisé de Fitzmaurice *et al.* 2005, a utilisé une échelle générique validée (échelle EQ-5D) (100,117).

V.1.3. Résultats

Parmi les 5 études retenues, seule celle de Khan *et al.* portait sur l'évaluation de la qualité de vie liée à l'automesure ; les autres études concernaient l'autocontrôle. Aucune étude n'a été réalisée dans le cadre d'une utilisation des dispositifs par les professionnels de santé.

L'évaluation de Khan *et al.* conduite auprès de patients âgés de plus de 65 ans ayant reçu la même éducation au suivi de leur traitement ne montrait pas de différence significative en termes de qualité de vie entre les patients utilisant un dispositif d'automesure et ceux testés en laboratoire. Après 24 semaines de suivi, seule la variable liée à la diminution de l'appréhension affichait une différence significative en faveur de l'automesure (106). Les auteurs mettaient en évidence des différences de perception à l'égard de l'automesure en fonction de l'âge des patients : à la différence des patients plus jeunes pour qui l'utilisation d'un dispositif d'automesure constitue un moyen d'augmenter leur autonomie, les personnes plus âgées tiennent à conserver la fréquence des visites avec les professionnels de santé en laboratoire, établissement de santé ou en CAC.

L'étude de Sawicki, qui portait sur 160 patients suivis pendant 6 mois, a mis en évidence une amélioration globale de la qualité de vie dans le groupe en autocontrôle (110). Les scores relatifs à l'amélioration du suivi du traitement et à la diminution du stress augmentaient dans les deux groupes mais cette augmentation était statistiquement significative pour le groupe en autocontrôle. Les résultats de l'étude de Cromheeke *et al.*, réalisée à partir du même questionnaire auprès de 44 patients montraient également une amélioration globale de la qualité de vie dans le groupe en

autocontrôle, une augmentation significative de l'amélioration du suivi du traitement et une diminution significative des scores liés à l'anxiété et au stress (98).

Dans l'étude de Fitzmaurice *et al.* 2002, l'analyse des résultats issus des échelles de qualité de vie ne montrait aucune différence significative entre les patients éduqués en autocontrôle et les patients éduqués en surveillance habituelle (101). Les entretiens conduits avec les patients en autocontrôle mettaient en évidence 5 thèmes associés à la qualité de vie : l'éducation et l'efficacité du suivi du traitement, l'augmentation de l'anxiété liée à l'ajustement du traitement par le patient, les changements dans les relations entre les patients et les professionnels de santé et les coûts associés à ce mode de surveillance.

Enfin, les résultats de l'étude conduite par Jowett *et al.* 2006 à partir de l'essai contrôlé randomisé réalisé par Fitzmaurice *et al.* 2005, ne montraient pas de différence significative en termes de qualité de vie entre le groupe en autocontrôle et le groupe en surveillance habituelle (100,117).

V.1.4. Conclusion

L'unique étude liée à l'évaluation de la qualité de vie de patients en automesure par rapport à ceux testés en laboratoire portait sur une population particulière (patients âgés de plus de 65 ans) et ne permettait pas de dégager de conclusion généralisable à l'ensemble des patients.

Les études qui évaluaient la qualité de vie des patients en autocontrôle étaient fondées sur des méthodologies variables ce qui rendait la comparaison des résultats entre eux difficile.

Les deux études conduites à partir du questionnaire de qualité de vie validé pour des patients traités par AVK réalisé par Sawicki *et al.* montraient une amélioration globale significative de la qualité de vie pour le groupe en autocontrôle par rapport au groupe en surveillance habituelle (98,110). En revanche, les résultats des deux études conduites à partir d'échelles génériques de qualité de vie ne montraient pas de différence significative relative à la qualité de vie des patients en autocontrôle par rapport au groupe en surveillance habituelle (101,117).

Ces résultats issus des études de qualité de vie semblaient corrélés avec les résultats cliniques obtenus dans ces mêmes études : Sawicki *et al.* et Cromheecke *et al.* montraient une amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique du groupe en autocontrôle par rapport au groupe en surveillance usuelle alors que Fitzmaurice *et al.* 2002 et Fitzmaurice *et al.* 2005 ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes (100,101,117).

Aucune étude n'a été réalisée dans le cadre d'une utilisation des dispositifs par les professionnels de santé.

V.2. Organisation des soins

L'objectif est de détailler, à partir des études cliniques étudiant l'intérêt de l'automesure et de l'autocontrôle par rapport à la surveillance habituelle, l'organisation des soins mise en place (sélection des patients, modalités de formation et de suivis des patients, fréquence des tests réalisés, etc.).

V.2.1. Sélection et acceptabilité des patients

D'une manière générale, dans les 27 études cliniques analysées, l'automesure et l'autocontrôle s'adressaient aux sujets aptes et qui nécessitaient une anticoagulation orale sans restriction d'indication.

Les patients inclus dans les études devaient bénéficier d'un traitement anticoagulant par voie orale à long terme : pendant plus d'un an (100,106,113) ou plus de 6 mois (101). Quatre études précisaient la nécessité d'un traitement à long terme, sans définir la durée de traitement (98,103,111,115). Les autres études ne précisaient pas la durée prévue du traitement anticoagulant.

Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients pour l'automesure ou autocontrôle de l'INR étaient peu voire non définis. Une durée minimale du traitement anticoagulant, de 1 mois à 1 an, pouvait être un critère d'éligibilité des patients.

Certaines études ont exclu les sujets en fonction de l'âge (plus de 85 ans (111), plus de 75 ans (97,103)), à l'inverse d'autres ont inclus des sujets âgés (plus de 65 ans (92,106)).

En règle générale, le candidat apte à l'automesure ou l'autocontrôle était celui qui désirait apprendre, qui possédait les aptitudes motrices, la capacité cognitive, et dont l'acuité visuelle était appropriée (ou le cas échéant avec l'aide d'un tiers). Les patients devaient également être observants de leur traitement.

La proportion de sujets éligibles pour l'automesure et l'autocontrôle variait en fonction des études. Entre 20 % et 60 % des sujets étaient jugés aptes à utiliser un appareil d'automesure, voire 80 % pour des sujets porteurs de valve cardiaque candidats à l'autocontrôle (108). Le niveau d'instruction ne semblait pas être un déterminant de l'autocontrôle (108).

Cependant, quelle que soit l'organisation de l'automesure ou de l'autocontrôle, le taux d'abandon des sujets inclus dans les groupes de formation était de l'ordre de 10 à 20 %. Les raisons les plus fréquentes d'abandons liées à l'utilisation des dispositifs d'automesure étaient d'une part la difficulté à prélever la goutte de sang (autopiquête) et à la déposer sur la bandelette et d'autre part le fait que les patients préféraient que ce soit le médecin qui ajuste le traitement. Certains patients se disaient trop vieux, trop nerveux, ou ne voulaient pas surmonter leur maladie.

V.2.2. Formation et modalités de suivi des patients

Parmi les 27 études cliniques analysées, 17 études fournissaient des données relatives à l'organisation de la formation mise en place (nombre de sessions de formation, durée, intervenant) et les modalités de suivi des patients (91-95,97,98,100,101,103,106,109-111,113,115,116). Les autres études cliniques ne détaillaient pas l'organisation de la formation et du suivi mis en place mais soulignaient la nécessité d'une formation adaptée sur l'utilisation des dispositifs d'automesure.

Le détail des formations ainsi que le rythme des tests réalisés sont détaillés dans le tableau 12 (annexe 4).

V.2.2.1. Organisation de la formation

L'ensemble des études cliniques analysées soulignaient la nécessité d'une éducation des patients : formation des patients sur leur maladie et leur traitement anticoagulant, sur l'utilisation des dispositifs d'automesure avec un suivi adapté tout au long de leur traitement. Les modalités de formation à l'automesure et à l'autocontrôle variaient d'un pays à un autre. Elles étaient peu détaillées dans les études, ce qui a rendu les comparaisons entre les différentes organisations du système de soins mises en place difficiles.

En règle générale, deux ou trois sessions de deux heures individuelles ou composées de petits groupes d'utilisateurs (4-10 personnes) étaient nécessaires. L'objectif de la formation initiale était de fournir aux utilisateurs, d'une part, une connaissance théorique de l'anticoagulation orale et de la surveillance de l'INR et d'autre part, une formation pratique sur l'utilisation du dispositif d'automesure pour obtenir une détermination fiable de l'INR. La formation des patients dont l'objectif final était l'autocontrôle intégrait un module permettant aux participants d'interpréter correctement les résultats de l'INR et d'ajuster leur traitement si la dose d'anticoagulant oral était inappropriée. L'aptitude des patients était évaluée à l'issue des formations.

Le lieu de formation variait en fonction des études (clinique spécialisée d'anticoagulation ou hôpital). La formation était organisée par des professionnels ayant reçu une formation préalable ;

infirmier(e) (91,97,103,109,110), médecin (92,97,103,106,115), pharmacien (114) et/ou technicien (115).

L'autocontrôle commençait immédiatement après la formation (98,101,103,107-111,116) ou après plusieurs semaines d'automesure seule où le patient suggérait le dosage d'anticoagulant oral (93-95,104,113).

Parmi les études qui ne commençaient pas immédiatement l'autocontrôle après la formation, certaines (93-95,104) proposaient de réaliser une automesure journalière pendant trois semaines puis hebdomadaire pendant 24 semaines où progressivement le patient suggérait le dosage de l'anticoagulant oral en fonction des résultats de l'automesure. Après une évaluation à la 27^e semaine, le patient était jugé apte à commencer l'autocontrôle (hebdomadaire). Dans une autre étude (113), il était proposé de réaliser une automesure seule pendant une à deux semaines (rythme non spécifié) puis une automesure hebdomadaire pendant quatre semaines où le patient suggérait la dose de l'anticoagulant oral. Si le patient était apte, l'autocontrôle était réalisé toutes les deux semaines voire une fois par mois si l'INR restait stable entre deux contrôles. Dans ces études, les patients sélectionnés dans le groupe en autocontrôle étaient ainsi entraînés à l'automesure de l'INR et éduqués au suivi et à l'ajustement de leur traitement.

Certaines études soulignaient également la nécessité d'un examen après la formation du patient (94,95,98,103,109,110) qui était indispensable pour pratiquer l'autocontrôle.

V.2.2.2. Modalités de suivi des patients

Les patients, qu'ils soient en automesure ou en autocontrôle, bénéficiaient tout au long de l'étude d'un encadrement adapté (contact régulier avec la CAC, transmission des valeurs de l'INR, des modifications posologiques, effets secondaires, etc.).

Certaines études mettaient en évidence qu'une permanence 24 heures/24 à l'hôpital ou en CAC permettait de remédier aux angoisses des patients et d'évaluer les cas d'urgence, en fonction de la valeur de l'INR constatée (98,111,116).

V.2.3. Conclusion

La mise en place des dispositifs d'automesure impacte sur l'organisation du système de soins. Cette organisation était peu détaillée dans les études. Toutefois, les auteurs soulignaient l'importance d'une formation adaptée sur le traitement anticoagulant et sur les dispositifs d'automesure, avec une vérification de la bonne compréhension des connaissances et la mise en place d'un suivi des patients (réfèrent à contacter, transmission régulière des valeurs de l'INR réalisées à partir du dispositif d'automesure, gestion des effets secondaires, etc.). Un programme de formation et d'amélioration du suivi des patients sous AVK était ainsi mis en place, principalement à partir des structures spécialisées existantes (à l'hôpital ou en CAC).

Les critères d'éligibilité des patients étaient également peu définis. L'aptitude des patients à l'automesure ou l'autocontrôle était évaluée à partir des critères suivants : motivation, aptitudes motrices et psychiques, bonne observance des patients au traitement anticoagulant.

Cependant, quelle que soit l'organisation de l'automesure ou de l'autocontrôle, le taux d'abandon des sujets inclus dans les groupes de formation était élevé (de l'ordre de 10 à 20 %). Les raisons les plus fréquentes d'abandons étaient liées à l'utilisation du dispositif (difficulté à réaliser l'autopiquête ou l'automesure) ou liées aux attentes du patient (certains patients redoutaient la gestion autonome de leur suivi de traitement et préféraient que ce soit le médecin qui ajuste leur traitement).

VI. SYNTHÈSE DES DONNÉES CLINIQUES

Sur le plan de l'efficacité clinique, les études ont mis en évidence une amélioration de la période passée dans la zone thérapeutique et une diminution des complications majeures (hémorragie majeure, incident thromboembolique majeur, décès) dans le cas de la surveillance de l'INR en automesure ou autocontrôle (intervention) par rapport à la surveillance habituelle (témoin). L'intervention ne se limitait pas uniquement à l'utilisation du dispositif d'automesure, elle était associée à une éducation des patients (formation et amélioration du suivi des patients sous AVK), ce qui ne permettait pas d'évaluer l'impact clinique de l'utilisation de ces dispositifs indépendamment de celui d'un meilleur suivi des patients. En outre, les fréquences de test étaient majoritairement plus élevées lors de l'automesure ou autocontrôle (hebdomadaire) par rapport à la surveillance habituelle (mensuelle). Concernant le groupe témoin, toutes les études ne détaillaient pas la stratégie de surveillance habituelle, et notamment la formation ou éducation éventuelle des patients au suivi de leur traitement, cette stratégie pouvant différer en fonction du système d'organisation des soins des pays.

L'organisation des soins mise en place dans le cadre de l'automesure ou de l'autocontrôle était peu détaillée dans les études. Un programme de formation et de suivi des patients était nécessaire ; il était principalement réalisé à partir de structures spécialisées existantes (à l'hôpital ou en CAC). Les critères d'éligibilités et d'aptitudes des patients étaient également peu définis. Les raisons les plus fréquentes d'abandons étaient liées à l'utilisation du dispositif ou aux préférences du patient pour la surveillance habituelle.

Les résultats des études qui évaluaient la qualité de vie des patients en autosurveillance par rapport à la stratégie de surveillance habituelle ne permettaient pas de conclure : aucune amélioration en termes de qualité de vie n'a été constatée pour les patients réalisant l'automesure ; deux études montraient une amélioration globale significative de la qualité de vie et deux études ne montraient pas de différence statistiquement significative pour les patients en autocontrôle.

L'interprétation des résultats était fortement dépendante du contexte organisationnel dans lequel l'étude avait été mise en œuvre, et leur transposabilité à l'organisation du suivi des patients sous AVK en France était donc limitée.

VII. DONNEES ECONOMIQUES

L'objectif est de fournir des éclairages sur l'état des connaissances économiques relatives aux stratégies alternatives de surveillance des patients sous anticoagulants oraux, fondées sur l'utilisation d'un dispositif d'automesure de l'INR : automesure, autocontrôle, mesure de l'INR par des professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure.

Cette analyse a été conduite selon une optique d'aide à la décision concernant le développement de l'autosurveillance (automesure et/ou autocontrôle) chez les adultes traités par AVK en France et une éventuelle prise en charge de cette technologie par l'assurance maladie.

VII.1. Analyse de la littérature

VII.1.1. Analyse quantitative

La recherche documentaire a permis de recenser 69 références parmi lesquelles 15 références étaient conformes aux critères de sélection et portaient sur 14 études distinctes (dont une étude en doublon)(21,101,117-128). Les méthodes d'analyse et les critères de sélection des études ont été définis dans la partie méthodologie (I.3.).

VII.1.2. Caractéristiques des études

– Stratégies de surveillance de l'INR

Parmi les 14 études analysées, 3 prenaient en considération l'automesure (120,122,128) et 7 l'autocontrôle (21,101,117,118,121,125,127). Quatre études portaient sur la surveillance du traitement par anticoagulants fondée sur l'utilisation d'un dispositif d'automesure de l'INR par les professionnels de santé (119,123,124,126).

– Type d'évaluation économique

Les études retenues étaient fondées sur deux types d'évaluations : évaluation économique globale ou partielle.

Six études étaient réalisées à partir d'une évaluation économique globale qui prenait en compte les coûts et les conséquences des stratégies alternatives de surveillance de l'INR comparées (21,117,119,121,122,125).

L'étude de Jowett *et al.* était une analyse coût-utilité qui comparait l'autocontrôle à la surveillance habituelle des patients à partir d'un essai randomisé (100,117). L'étude de Müller comparait également l'autocontrôle à la surveillance habituelle des patients dans le cadre d'une analyse coût-utilité réalisée à partir d'un sous-groupe issu d'une cohorte de 10 000 patients sous AVK suivis pendant 10 ans suite à la mise en place d'une prothèse valvulaire cardiaque (cohorte GELIA, German Intensity Anticoagulation (125,129).

Les études de Connock *et al.*, Lafata *et al.*, et Regier *et al.* étaient des analyses coût-utilité élaborées à partir d'un modèle de Markov (21,121,122). Le modèle de Lafata *et al.* comparait l'automesure à deux autres stratégies de surveillance ; les modèles de Connock *et al.* et Regier *et al.* comparaient l'autocontrôle à la surveillance habituelle des patients sous traitement anticoagulant. Enfin, l'étude de Claes *et al.* évaluait le coût et l'efficacité de différentes pratiques de surveillance de l'INR de médecins généralistes à partir d'un essai randomisé (96). Les coûts estimés de même que les perspectives retenues dans les études étaient variables.

Les 8 autres études analysées comparaient deux ou plusieurs stratégies de surveillance de l'INR sans que les coûts et les conséquences des options envisagées soient examinés simultanément (101,118,120,123,124,126-128). Il s'agissait d'évaluations économiques partielles (comparaison de coûts) fondées sur l'hypothèse implicite que l'efficacité des stratégies comparées était bien établie. Dans les études de McCahon *et al.* (118), Fitzmaurice *et al.* 2002 et 2006 (101,123) et Parry *et al.* (126), les données d'efficacité étaient issues d'essais randomisés. Les coûts estimés étaient variables de même que les perspectives retenues.

L'intérêt de ces études était de comparer les coûts des stratégies alternatives de surveillance de l'INR mais elles n'apportaient pas d'indications relatives à la dimension d'efficacité des différentes stratégies de surveillance comparées.

– Dispositifs évalués

La majorité des études, à l'exception de deux modélisations (21,121) et d'une étude rétrospective (125) indiquait le type de dispositif de mesure de l'INR pris en compte : CoaguChek (8 études), Thrombotrak (2 études), Basel (1 étude), Protime (1 étude)³.

– Indication de l'anticoagulothérapie

La plupart des études portait sur des adultes (population âgée de plus 18 ans) traités par anticoagulants depuis plus d'un an. Certaines études analysées ne renseignaient pas sur la durée de traitement de la population d'étude. Trois études portaient sur des patients sous anticoagulants suite à la mise en place d'une prothèse valvulaire mécanique (101,121,125).

Les caractéristiques globales des études d'évaluation économique sont résumées dans le tableau 13 (annexe 3).

VII.1.3. Qualité méthodologique des études

La validité interne (analyse de la qualité méthodologique des études) et la validité externe (analyse de la possibilité de transposer les résultats des études au contexte français) ont été étudiées pour chaque évaluation.

– Analyse de la validité interne

D'un point de vue global, la rigueur méthodologique des études d'évaluation économique sélectionnées était faible.

Biais de sélection

Les critères d'inclusion des patients dans le groupe intervention (automesure ou autocontrôle) et dans le groupe témoin (surveillance habituelle) étaient explicités de façon plus ou moins précise en fonction des études. Peu d'études précisaient le mode de sélection des sujets : sélection par le médecin traitant, en milieu hospitalier ou dans le cadre de patients pris en charge en CAC. Dans certaines études, des biais de sélection ont été identifiés pour les patients du groupe intervention : patients volontaires, entraînés à l'utilisation du dispositif d'automesure et éduqués au suivi du traitement par anticoagulant (surveillance de l'INR et ajustement du traitement) (101,118,121,125). Concernant le groupe témoin, toutes les études ne précisaient pas les critères de sélection des patients ni leurs caractéristiques notamment concernant leur formation ou éducation au suivi de leur traitement. Enfin, certaines études ne donnaient pas d'informations concernant « la stratégie habituelle » de surveillance de l'INR alors que cette modalité de surveillance peut différer en fonction du système d'organisation des soins des pays.

Perspectives analysées

Les perspectives analysées étaient différentes selon les études. L'étude de Wurster et Doran ne précisait pas la perspective retenue pour l'analyse ce qui limitait la portée des résultats

³ L'étude de Cheung *et al.* prenait en compte deux dispositifs : CoaguChek et Basel (124).

(120). Dans les études de Lafata *et al.* et Ansell *et al.* les résultats étaient analysés selon une perspective sociétale alors que l'ensemble des coûts n'était pas pris en compte (122,128).

L'hétérogénéité des perspectives retenues dans les analyses était une limite à la comparabilité des résultats.

Taille de l'échantillon

Dans 6 des 14 études analysées la taille de l'échantillon était inférieure à 50 patients ce qui limitait la portée des résultats statistiques (101,118,124,127,128).

Évaluation et mesure des coûts, mode de recueil et de valorisation

La majorité des études (11 études sur 14) évaluait uniquement les coûts médicaux directs. Dans le modèle de Lafata *et al.*, les coûts médicaux et non médicaux directs étaient pris en considération (122). Seules deux études estimaient l'ensemble des coûts (coûts directs et indirects) Jowett *et al.* (117) et Muller *et al.* (125).

La nature des coûts retenus était disparate selon l'origine géographique des études : coûts réels, paiement de la part des patients, prise en charge par les organismes d'assurance. Certaines études donnaient peu de précisions quant à la valorisation des coûts pris en compte dans l'analyse.

Positionnement de l'industrie pharmaceutique dans les études

L'industrie pharmaceutique était partie prenante dans la réalisation de 5 études (commandite partielle et/ou valorisation de certaines données de coûts).

– Analyse de la validité externe

À ce jour, il n'existe pas de données cliniques ni économiques issues d'études réalisées en France (2 études actuellement en cours, portent sur l'utilisation de dispositifs d'automesure chez des patients traités par AVK suite à la mise en place d'une prothèse valvulaire mécanique). Les études disponibles ont été réalisées dans des pays différents : 5 au Royaume-Uni, 4 aux Etats-Unis, 2 en Allemagne, 1 au Canada, 1 en Belgique.

La variété des systèmes de santé nationaux, des modalités organisationnelles de suivi des patients sous traitement anticoagulant (médecin de ville, clinique d'anticoagulants, hôpital ou autre), des types de dispositifs distribués, des modalités de prescription, des taux de remboursement des dispositifs constituait un obstacle aux tentatives de comparabilité ou de transposabilité des études au contexte français.

VII.2. Résultats des études comparant l'automesure à une autre stratégie de mesure de l'INR

Sur les 14 études retenues, 3 comparaient l'automesure par le patient à une autre stratégie de mesure : test effectué en laboratoire d'analyses médicales ou test effectué par les professionnels de santé à l'aide d'un dispositif d'automesure (120,122,128). Les caractéristiques et principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau 14 (annexe 4).

L'étude de Lafata *et al.* 2000 (122) était une analyse coût-utilité élaborée à partir d'un modèle de Markov qui comparait trois stratégies de mesure de l'INR aux Etats-Unis :

- automesure par les patients à domicile et suivi en CAC ;
- mesure de l'INR en CAC par des professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure ;
- test effectué en laboratoire d'analyses médicales et suivi en dehors d'une CAC.

L'analyse prenait en considération les coûts médicaux directs associés au traitement par anticoagulant et à la prise en charge des complications (incluant les coûts liés aux soins à domicile) et les coûts non médicaux directs imputés aux patients et aux aidants

(essentiellement coûts de transport et temps d'accès aux soins). Les coûts ont été évalués du point de vue des fournisseurs de soins et du point de vue des patients et aidants.

La fréquence de test annuelle et la prise en charge des complications constituaient les principaux déterminants des coûts. Dans le modèle, la fréquence de test en automesure à domicile était de 52 tests/an, 23 tests/an dans le cas de la mesure en CAC et seulement 14 tests par an dans le cas de la mesure en laboratoire d'analyses médicales. Selon les hypothèses retenues, sur une période de 5 ans, l'automesure à domicile permettrait d'éviter 8,8 complications par rapport à la surveillance en laboratoire et la surveillance en CAC avec dispositif d'automesure 3,7 (hypothèses fondées sur des données cliniques publiées).

L'analyse comparée des coûts médicaux directs à l'horizon de 5 ans montrait que le coût de l'automesure à domicile était supérieur au coût de la mesure en CAC avec dispositif d'automesure et au coût du test effectué en laboratoire : 526 014\$₁₉₉₇ en automesure *versus* 419 514\$₁₉₉₇ pour la mesure en laboratoire et 405 560\$₁₉₉₇ pour la mesure de l'INR en CAC par des professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure (coûts médicaux directs pour 100 patients sur 5 ans).

Les résultats du modèle montraient que la surveillance de l'INR en CAC par des professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure diminuait le coût médical direct sur 5 ans en raison des complications évitées par rapport à la mesure de l'INR en laboratoire (-13 954\$₁₉₉₇ pour 100 patients sur 5 ans). En revanche, l'automesure à domicile augmentait le coût médical direct sur 5 ans du fait notamment de la fréquence de tests (+ 106 500\$₁₉₉₇ pour 100 patients) mais diminuait le coût imputable aux patients et aux aidants en raison des moindres déplacements (-13 510\$₁₉₉₇ pour 100 patients).

En prenant en considération l'ensemble des coûts, le coût de l'automesure à domicile était plus élevé que le coût de la mesure en laboratoire (+ 92 990\$₁₉₉₇ 100 patients sur 5 ans).

Du point de vue des patients et des aidants, les résultats du modèle montraient que l'automesure à domicile était une stratégie coût-efficace à l'horizon de 5 ans par rapport à la mesure en CAC par les professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure en raison de la diminution du risque de complications et des moindres déplacements des patients (coûts et temps de transports).

Dans la perspective des fournisseurs de soins, la mesure de l'INR en CAC par les professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure était coût-efficace à l'horizon de 5 ans par rapport à la mesure en laboratoire en raison de la diminution du risque de complications. Le ratio coût-efficacité de l'automesure à domicile par rapport à la mesure en CAC avec dispositif était évalué à 24 818 \$₁₉₉₇ par complication évitée.

Les résultats du modèle n'étaient pas robustes à une variation de la fréquence de test ni à une variation de la période passée dans la zone thérapeutique.

La portée des résultats de cette modélisation était limitée ; le modèle formalisait le fait qu'une augmentation de la fréquence de test permettait d'accroître la période où l'INR se trouvait dans la zone thérapeutique et de diminuer le risque de complications ce qui se répercutait mécaniquement sur les coûts associés (réduction du coût liée à la prise en charge des complications et augmentation du coût de la surveillance liée au dispositif et à la fréquence de test). Les coûts liés à la formation et à l'éducation des patients à l'automesure n'étaient pas pris en compte. En outre, le modèle ne renseignait pas sur la différence de coûts entre les modes d'organisation liés aux stratégies étudiées (ressources professionnelles et ressources patients). De ce fait, la validité externe du modèle était réduite.

L'étude d'observation de Wurster et Doran réalisée aux Etats-Unis (120) comparait la mesure de l'INR en laboratoire avec ajustement du traitement par le médecin à l'automesure par les patients en CAC avec ajustement du traitement par des infirmiers. Le même groupe de patients a été suivi pendant 2 ans de façon alternative : test en laboratoire la première année et automesure en CAC la deuxième année.

Les résultats montraient que le risque de survenue de complications était moins élevé dans le cas de l'automesure en CAC en raison d'un suivi plus régulier de l'INR (augmentation de

la fréquence de test) ce qui se traduisait mécaniquement sur le coût des hospitalisations : dans le cas de l'automesure par les patients en CAC, les coûts d'hospitalisation étaient quasi nuls alors que dans le cas de la mesure en laboratoire avec ajustement du traitement par le médecin traitant le coût moyen annuel d'hospitalisation était de 2706\$₂₀₀₆ par patient. L'étude montrait qu'en fonction du nombre de patients suivis et de la fréquence de test, l'automesure de l'INR par les patients était un mode de surveillance rentable pour les cliniques d'anticoagulants.

La portée des conclusions était limitée par faiblesse de la qualité méthodologique de l'étude et de sa validité externe : effectifs faibles, comparaison biaisée par rapport à l'ancienneté du traitement par AVK durant la deuxième année et à un meilleur suivi de ces patients dans le cadre d'une CAC, prise en compte des coûts associés aux complications uniquement, absence d'analyse de sensibilité des résultats, absence d'informations relatives à l'impact organisationnel des stratégies étudiées.

L'étude de Ansell *et al.* (128) réalisée aux Etats-Unis, comparait deux stratégies de surveillance alternatives (une semaine sur deux) pour un même groupe de patients : automesure par les patients et suivi en CAC *versus* surveillance habituelle en CAC (test au laboratoire d'analyse de l'hôpital au sein duquel est installée la clinique). Le principal déterminant des coûts était lié aux ressources en personnel évaluées en termes de temps passé par l'infirmier avec le patient.

Les conclusions de l'étude montraient que le coût de la surveillance en automesure dans le cadre d'une CAC était significativement plus faible que dans le cas de la surveillance habituelle en CAC : l'augmentation du coût lié au temps passé par les infirmiers pour l'éducation du patient était plus que compensée par la baisse du coût en termes de temps infirmier lié à la disponibilité immédiate des résultats.

L'évaluation se limitait à la comparaison des coûts en termes de temps infirmier des stratégies alternatives de surveillance. L'interprétation des résultats était fortement dépendante du contexte organisationnel dans lequel a été réalisée l'étude. La validité interne et externe de l'étude était très faible.

Conclusion

Du point de vue des fournisseurs de soins, la modélisation de Lafata *et al.* montrait que le coût de l'automesure à domicile était supérieur au coût de la mesure en laboratoire et à celui de la surveillance en CAC par des professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure. En revanche, l'automesure diminuait les coûts non médicaux directs imputés aux patients et aux aidants. Dans la perspective des fournisseurs de soins, l'automesure n'était pas une stratégie de surveillance efficiente par rapport à la surveillance en laboratoire ou en CAC. En prenant en considération les coûts imputés aux patients et aux aidants, l'automesure était coût-efficace par rapport aux autres stratégies de surveillance, dans les conditions de réalisation de l'étude.

Les études de Wurster et Doran et d'Ansell *et al.*, montraient un avantage économique au développement de l'utilisation des dispositifs d'automesure au sein de cliniques d'anticoagulants par rapport à la mesure de l'INR effectuée en laboratoire. Cependant, les résultats étaient fortement dépendants du contexte organisationnel lié au suivi des patients sous AVK aux Etats-Unis. La validité externe était donc faible.

Dans la modélisation de Lafata *et al.*, comme dans l'étude d'observation de Wurster et Doran les résultats reposaient sur l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la fréquence de test dans le groupe en automesure avait un impact direct sur la diminution des complications thromboemboliques et hémorragiques avec un effet mécanique sur le coût associé (réduction des coûts de prise en charge des complications et augmentation du coût de la surveillance de l'INR par l'utilisation du dispositif de test).

Les évaluations économiques ne prenaient pas en compte le coût lié à l'éducation des patients au traitement par AVK et à l'utilisation du dispositif d'automesure. Aucune étude ne permettait de comparer d'un point de vue économique l'automesure par les patients à une autre stratégie de surveillance de l'INR sur la base d'un suivi identique des patients (fréquence de test et éducation des patients identique dans les deux groupes).

Les études ne permettaient pas non plus d'évaluer l'impact économique lié aux conséquences organisationnelles sur le système de soins du développement de l'utilisation d'un dispositif d'automesure à domicile ou dans le cadre de cliniques d'anticoagulants.

Synthèse des études comparant l'automesure à une autre stratégie de surveillance

Les études disponibles ne permettaient pas de démontrer un intérêt économique au développement de l'automesure par rapport à la mesure de l'INR en laboratoire d'analyses médicales.

VII.3. Résultats des études comparant l'autocontrôle à une autre stratégie de surveillance de l'INR

Parmi les 14 études analysées, 7 d'entre elles comparaient l'autocontrôle (automesure de l'INR et ajustement du traitement par les patients) à une autre stratégie de surveillance : quatre études anglaises (21,101,117,118), une étude canadienne (121) et deux études allemandes (125,127).

Les caractéristiques et principaux résultats des études sont détaillés dans le tableau 15 (annexe 4).

L'étude de Connock *et al.* était une évaluation économique fondée sur une modélisation réalisée dans le cadre d'un rapport d'évaluation technologique pour le NHS (National Health Service) au Royaume-Uni (21). Le modèle comparait l'autocontrôle à la surveillance habituelle (test en laboratoire et suivi par le médecin traitant ou prise en charge dans une clinique d'anticoagulants). Une analyse coût-utilité a été réalisée à partir d'un modèle de Markov dont l'horizon était défini à 5 ans et à 10 ans. Le modèle reposait sur l'hypothèse selon laquelle le risque de survenue d'événements hémorragiques et de complications thromboemboliques était déterminé par la qualité du suivi du traitement par AVK (temps passé dans la zone thérapeutique). Cinq états de santé ont été définis : traitement équilibré, déséquilibre lié à un événement hémorragique majeur, déséquilibre lié à une complication thromboembolique majeure, déséquilibre lié à un événement hémorragique et une complication thromboembolique, décès.

Les données cliniques du modèle ainsi que celles relatives à l'évaluation de la qualité de vie des patients en fonction de chaque état de santé, étaient issues d'études publiées dont les sources étaient clairement renseignées. Seuls les coûts médicaux directs ont été pris en compte. Ils ont été estimés à partir de l'étude de Jowett *et al.* (117) et de données institutionnelles et valorisés pour l'année 2005 (le détail des coûts évalués est détaillé dans le tableau 15).

Une première simulation a été effectuée en intégrant dans la modélisation les résultats de l'essai clinique randomisé SMART conduit au Royaume-Uni par Fitzmaurice *et al.* (100). Sur le plan clinique, les résultats de l'essai n'indiquaient pas de différence significative concernant la période passée dans la zone thérapeutique entre les deux stratégies de surveillance. Le coût incrémental de la surveillance en autocontrôle par rapport à la surveillance habituelle était estimé à 122 365£₂₀₀₅ par QALY à l'horizon de 5 ans et à 63 655£₂₀₀₅ par QALY à l'horizon de 10 ans.

En prenant en considération l'ensemble des résultats poolés des études cliniques à partir desquelles a été construit le modèle, le coût incrémental de la surveillance en autocontrôle

était de 47 387£₂₀₀₅ par QALY après 5 ans et de 19 617£₂₀₀₅ par QALY après 10 ans. Le coût incrémental moyen était estimé après 5 ans à 903£₂₀₀₅ par patient (IC 95 % : 705£-1105£) et après 10 ans à 1004 £₂₀₀₅ par patient (IC 95 % : 712£-1320£). En terme de qualité de vie, l'autocontrôle générait un gain évalué à 5 ans à 0,010 QALY par patient (IC 95 % : -0,079 ; 0,103) et à 10 ans à 0,021 QALY par patient (IC 95 % : -0,132 ; 0,179). Toutefois, l'intervalle de confiance indiquait des valeurs négatives.

A l'horizon de 5 ans, la surveillance en autocontrôle était associée à un coût et une efficacité plus élevés que la surveillance habituelle. À l'horizon de 10 ans, le coût incrémental de la surveillance en autocontrôle était presque deux fois moins élevé que le coût estimé à 5 ans en raison de l'amortissement des coûts d'investissement et de formation et d'éducation des patients.

À l'horizon de 10 ans, la probabilité pour que l'autocontrôle soit une stratégie de surveillance coût-efficace a été estimée à 44 % du point de vue du système de santé anglais. Au Royaume-Uni, le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) considère qu'une valeur de 30 000£ par QALY constitue une limite d'acceptabilité pour l'utilisation des nouvelles technologies médicales (environ 44 100€ par QALY).

Le modèle a également permis d'évaluer le coût additionnel pour le système de santé dans une perspective de généralisation de la surveillance du traitement par AVK en autocontrôle. Le coût incrémental moyen par patient en autocontrôle était estimé à 180,21£₂₀₀₅ par an à l'horizon de 5 ans et à 100,39£₂₀₀₅ par an à l'horizon de 10 ans. À partir d'une estimation des patients éligibles au suivi de leur traitement en autocontrôle, le coût additionnel pour le système de santé de l'autocontrôle était estimé entre 8 et 14,3 millions de livres sterling.

Dans l'hypothèse où le coût du dispositif serait à la charge des patients, le coût additionnel pour le système de santé était diminué (estimé entre 4,6 et 6,8 millions de livres sterling). Dans le contexte du système de santé anglais, les résultats de la modélisation montraient que l'autocontrôle n'était pas une stratégie de surveillance efficiente par rapport à la surveillance habituelle des patients sous traitement AVK (test en laboratoire et suivi par le médecin traitant ou prise en charge globale dans une clinique d'anticoagulants).

L'étude de Jowett *et al.* (117) était une analyse coût-utilité réalisée au Royaume-Uni à partir de l'essai randomisé « SMART » dont la méthodologie a été décrite dans la publication de McCahon *et al.* (130) et les résultats en termes d'efficacité dans celle de Fitzmaurice *et al.* (100). Elle comparait l'autocontrôle de l'INR par les patients à domicile à la surveillance habituelle du traitement par anticoagulants (mesure de l'INR en laboratoire et ajustement du traitement par le médecin traitant ou en milieu hospitalier ou dans le cadre d'une CAC). L'étude a été conduite sur 617 patients traités à long terme par AVK depuis plus d'1 an.

Sur le plan clinique, il n'y avait pas de différence significative concernant la période en pourcentage où l'INR se situait dans la zone thérapeutique entre l'autocontrôle et la surveillance habituelle du traitement par anticoagulants (70 % vs 68 %). Les auteurs concluaient que l'autocontrôle était aussi efficace que la surveillance habituelle de l'INR (100). Dans le groupe en autocontrôle, la fréquence de test était plus élevée que dans le groupe témoin et les patients éduqués au suivi et à l'ajustement de leur traitement.

En termes de qualité de vie, l'étude montrait une différence positive très faible et non significative en faveur de l'autocontrôle.

Sur le plan économique, les coûts ont été évalués du point de vue du système de santé (valorisation des coûts directs médicaux et non médicaux) et dans la perspective sociétale (prise en compte des coûts indirects). Selon ces deux perspectives, le coût total annuel moyen⁴ de la surveillance en autocontrôle par patient était significativement plus élevé que celui de la surveillance usuelle (417£₂₀₀₃ versus 122£₂₀₀₃ par patient et par an, dans la perspective du système de santé ; 463£₂₀₀₃ versus 180£₂₀₀₃ par patient et par an, dans la perspective sociétale).

⁴ Il s'agissait d'un coût de production en capital et fonctionnement dans les deux cas : mise en place du dispositif (investissement, consommables, séances d'entraînement, programme d'éducation au suivi du traitement, contacts téléphoniques, contrôle qualité) et consultations (salaires, équipements, tests de laboratoire, consommables, frais de structure).

Dans la perspective sociétale, le coût pour le patient (évalué en termes de coût de transport et de temps perdu) était significativement plus faible dans le cas de l'autocontrôle mais ce coût ne représentait qu'une faible partie du coût total de cette stratégie de surveillance.

Le coût incrémental de l'autocontrôle par rapport à la surveillance usuelle était de 32 716 £₂₀₀₃ par QALY dans la perspective du système de santé et de 31 437 £₂₀₀₃ par QALY dans la perspective sociétale.

Au seuil de 30 000 £ par QALY, la probabilité pour que la surveillance en autocontrôle soit coût-efficace était de 46 % dans la perspective du système de santé et de 49 % dans la perspective sociétale. Au seuil de 20 000 £ par QALY, la probabilité pour que la surveillance en autocontrôle soit coût-efficace était de 30 % dans la perspective du système de santé.

En conclusion, les résultats de cette analyse coût-utilité tout comme ceux de la modélisation de Connock *et al.* (21) montraient que l'autocontrôle n'était pas une stratégie efficiente par rapport à la surveillance habituelle de l'INR au seuil d'acceptabilité retenu par le système de santé anglais.

L'étude de McCahon *et al.* (118) réalisée dans le prolongement de l'essai randomisé SMART (130) comparait le coût de la surveillance en autocontrôle à celui de la surveillance habituelle au Royaume-Uni (mesure de l'INR en laboratoire et ajustement du traitement par le médecin traitant ou en milieu hospitalier ou dans le cadre d'une CAC). Elle confirmait dans le cadre de l'essai et en dehors des conditions de l'essai (diminution de la fréquence de tests), que le coût de la surveillance en autocontrôle était supérieur au coût de la surveillance habituelle. Dans l'hypothèse d'une durée d'amortissement du coût du dispositif de 10 ans et d'une fréquence de test limitée à une fois par mois en autocontrôle, le différentiel de coût par patient et par an entre les deux stratégies était réduit (164,63 £₂₀₀₃ en autocontrôle *versus* 117,60 £₂₀₀₃ en surveillance habituelle).

L'étude de Fitzmaurice *et al.* 2002 (101) réalisée au Royaume-Uni sur la base d'un essai randomisé comparait le coût de la surveillance en autocontrôle à domicile à celui de la surveillance en CAC par des infirmiers utilisant un dispositif d'automesure et un système automatisé d'ajustement du traitement. La population d'étude concernait des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique. La randomisation a été réalisée à partir d'un groupe de patients ayant suivi un programme d'éducation au suivi et à l'ajustement de leur traitement.

Sur le plan clinique, l'autocontrôle était aussi efficace que la surveillance en CAC et il n'y avait pas de différence en termes de qualité de vie entre les 2 groupes.

Le coût annuel moyen de la surveillance en autocontrôle était environ 4 fois plus élevé que celui de la surveillance en CAC par des professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure de l'INR et un système automatisé d'ajustement du traitement. Dans le cas de l'autocontrôle, l'étude mettait en évidence les principaux déterminants des coûts : coûts relatifs à l'utilisation du dispositif (investissement, contrôle qualité, consommables, programme d'éducation et d'entraînement), fréquence de test, coûts liés aux conséquences sur l'organisation des soins (notamment, fréquence des contacts entre les patients et les professionnels de santé⁵).

Le modèle de Regier *et al.* 2006 (121) était une analyse coût-utilité qui comparait l'autocontrôle à la surveillance habituelle de l'INR (test de l'INR en laboratoire et ajustement du traitement par le médecin traitant par téléphone) pour des patients traités à long terme par AVK dans le cas de fibrillations cardiaques ou de prothèse valvulaire mécanique au Canada. En autocontrôle la fréquence de test était de 52 tests/an avec une visite médicale annuelle⁶ ; en surveillance habituelle, le nombre de tests était de 14 tests/an avec 3 visites médicales annuelles. Le modèle reposait sur l'hypothèse selon laquelle l'autocontrôle

⁵ L'étude montrait que l'autocontrôle était bien accepté par les patients à condition qu'ils maintiennent un contact fréquent avec les professionnels de santé.

⁶ Au cours du premier mois, le patient téléphonait systématiquement au pharmacien après chaque test.

permettait de réduire à long terme (5 ans) la survenue de complications du fait de l'augmentation de la fréquence de tests annuelle.

Outre les coûts médicaux directs de la prise en charge de la surveillance du traitement par anticoagulants (coût d'investissement et coût lié à l'éducation du patient), le modèle estimait les coûts médicaux directs et de réadaptation associés aux complications.

En termes de qualité de vie, l'autocontrôle générait un gain significatif pour 100 patients de 0,07 QALY (IC à 95 % : 0,0056-0,084) sur 5 ans.

Le coût annuel moyen de la surveillance en autocontrôle était relativement identique à celui de la surveillance habituelle : respectivement 352 Can\$₂₀₀₃ et 357 Can\$₂₀₀₃. Compte tenu des complications évitées, le coût moyen marginal de l'autocontrôle pour 100 patients était de 989 Can\$₂₀₀₃ (IC 95 % : 310 Can\$₂₀₀₃ – 1655 Can\$₂₀₀₃) sur 5 ans. Le coût par QALY gagné pour 100 patients était de 14 129 Can\$₂₀₀₃ sur 5 ans. La robustesse des résultats a été testée par une analyse de sensibilité.

Les auteurs concluaient que l'autocontrôle était une stratégie efficace à long terme au seuil d'acceptabilité retenu dans le système de santé canadien. Le modèle reposait sur l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la fréquence de test permettrait d'accroître la période où l'INR est dans la zone thérapeutique et de diminuer la survenue de complications ce qui se répercuterait mécaniquement sur les coûts associés. Or, dans cette simulation, la fréquence de test dans le groupe intervention était plus élevée que dans le groupe témoin (52 tests par an *versus* 14 tests par an).

En outre, les patients du groupe intervention étaient sélectionnés en fonction de leur capacité à mesurer leur INR et à ajuster leur traitement (capacités cognitives, dextérité, vision). Les patients en autocontrôle étaient également encadrés par un professionnel de santé (contacts téléphoniques, programme d'éducation, contrôle de l'ajustement du traitement). Enfin, même si le coût d'éducation des patients était considéré, le modèle n'estimait pas réellement le coût lié à l'impact organisationnel du développement de l'autocontrôle sur le système de santé.

L'étude de Müller *et al.* (125) a été réalisée à partir d'un sous-groupe de patients de la cohorte GELIA, (German Experience with Low Intensity Anticoagulation), étude réalisée en Allemagne sur des patients traités à long terme par AVK suite à la pose d'une prothèse valvulaire mécanique (129). Elle comparait l'autocontrôle à la surveillance habituelle sur 10 ans (test en laboratoire et ajustement du traitement par le médecin traitant).

Les résultats de l'étude GELIA montraient une diminution du risque relatif de complications sévères de 30 % pour les patients en autocontrôle. L'étude ne renseignait pas sur la fréquence de test et l'éducation des patients dans les deux groupes. Selon les résultats, pour 5 000 patients suivis sur 10 ans en autocontrôle, le ratio coût-efficacité était de 105 000 DM par année de vie gagnée par rapport à la surveillance habituelle de l'INR. Les auteurs concluaient que les patients en autocontrôle avaient un risque de complication plus faible pour un ratio coût-efficacité acceptable dans le système de santé allemand.

L'étude de Taborski *et al.* 1999 (127), également réalisée en Allemagne, comparait les mêmes stratégies de surveillance que l'étude de Müller *et al.* L'évaluation du coût total de la surveillance en fonction des deux stratégies de surveillance était fondée sur l'évaluation du coût du test et du coût de traitement des complications et était analysée du point de vue de l'assurance maladie. En Allemagne, le dispositif est remboursé par l'assurance maladie.

Sans prendre en compte le coût lié à la prise en charge du traitement des complications, le coût de la surveillance en autocontrôle était plus élevé que le suivi du patient par son médecin traitant : 618,86 DM₁₉₉₉ *versus* 289,80 DM₁₉₉₉ par patient et par an.

L'analyse des données publiées sur laquelle se fondait cette étude montrait qu'en autocontrôle, le risque de survenue de complications (incident thromboembolique majeur ou mineur, épisode hémorragique mineur ou majeur) était plus faible que dans le cas du suivi par le médecin traitant ce qui se répercutait mécaniquement sur les coûts. Ainsi, le coût total de la surveillance en autocontrôle était plus faible que celui de la surveillance habituelle en raison de la diminution des coûts liés à la prise en charge des complications : 1346,46DM₁₉₉₉

versus 2061, 48DM₁₉₉₉ par patient et par an. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée concernant le risque de survenue de complications et l'impact sur les coûts associés. En outre, l'étude ne renseignait pas sur l'impact organisationnel lié aux stratégies de surveillance considérées (fréquence de test, éducation des patients, contacts avec les professionnels de santé).

La qualité méthodologique des deux études allemandes était faible (absence d'analyse de sensibilité, aucune information sur le détail des coûts pris en compte et sur les aspects organisationnels des stratégies de surveillance évaluées). Dans ces études, l'estimation du coût des stratégies de surveillance était directement liée au risque de survenue de complications. L'analyse des données cliniques a montré l'impact positif de l'autocontrôle de l'INR sur la diminution des complications. Cet effet se traduit mécaniquement sur le coût de prise en charge associé aux complications. Dans la mesure où les modes d'organisation liés aux stratégies de surveillance n'étaient pas décrits, la validité externe de ces études était nulle.

Conclusion

Les études qui ont comparé le coût des stratégies alternatives ont montré que le coût de l'autocontrôle était plus élevé que celui des autres stratégies de surveillance envisagées (test en laboratoire et ajustement du traitement par le médecin, surveillance globale en CAC par l'utilisation d'un dispositif d'automesure) (101,118). Seule l'étude de Taborski *et al.* démontrait le résultat inverse mais la faiblesse de la qualité méthodologique limitait fortement la portée des résultats (127).

Les conclusions des études qui évaluaient simultanément l'efficacité et le coût des stratégies de surveillance divergeaient.

Le modèle de Connock *et al.* ainsi que l'essai randomisé de Jowett *et al.* montraient que l'autocontrôle n'était pas une stratégie de surveillance coût-efficace par rapport à la stratégie de surveillance habituelle des patients sous AVK au seuil d'acceptabilité retenu par le système de santé anglais (21,117).

À l'inverse, les résultats issus du modèle de Regier *et al.* et de l'étude de Müller *et al.* concluaient que l'autocontrôle était une stratégie coût-efficace par rapport à la surveillance habituelle au seuil d'acceptabilité retenu dans le système canadien et allemand respectivement (121,125). Les biais méthodologiques que comportaient le modèle canadien et l'étude allemande limitaient la portée de ces résultats.

Enfin, l'interprétation des résultats des quatre évaluations globales était fortement dépendante du contexte organisationnel lié au suivi des patients sous AVK dans lequel les études ont été mises en œuvre ; leur transposabilité à l'organisation du suivi des patients sous AVK en France est donc limitée.

Dans la majorité des études, la survenue de complications constituait le principal déterminant des coûts. Sur le plan clinique, les études montraient l'impact positif de l'autocontrôle sur l'amélioration de la période passée dans la zone thérapeutique et sur la diminution du risque de complications par rapport à la surveillance habituelle. Toutefois, dans ces études, comme dans les évaluations économiques, la fréquence de test de détermination de l'INR et d'ajustement du traitement était plus élevée dans le groupe en autocontrôle par rapport au groupe témoin. En outre, pour la plupart des études, les patients du groupe en autocontrôle étaient éduqués au suivi et à l'ajustement de leur traitement. À l'exception de celle de Fitzmaurice *et al.*, la randomisation n'a pas été réalisée à partir d'un groupe de patients éduqués au suivi de leur traitement. Enfin, les critères de sélection des sujets limitaient fortement le caractère applicable des résultats à la population générale ce qui était également le cas dans les études cliniques.

Dans le contexte français, la mise en œuvre d'études fondées sur un protocole identique de surveillance des patients (notamment, fréquence de test et éducation au suivi du traitement) est nécessaire afin d'évaluer le coût-efficacité à long terme de l'autocontrôle par rapport à la mesure de l'INR en laboratoire et à l'ajustement du traitement par le médecin traitant en tenant compte : de la disponibilité et de l'accès à l'offre de soins (laboratoires d'analyses médicales, accès au médecin traitant), de l'impact organisationnel lié au développement de l'autocontrôle (formation et éducation des patients et de l'ensemble des acteurs concernés, suivi des patients, contrôles qualité, etc.) ainsi que des préférences des patients.

Synthèse des études comparant l'autocontrôle à une autre stratégie de surveillance

Les études analysées montraient que le coût de la surveillance en autocontrôle était supérieur à celui des autres stratégies de surveillance envisagées (test de l'INR en laboratoire et ajustement par le médecin traitant, prise en charge globale en CAC).

Les évaluations économiques globales qui évaluaient simultanément l'efficacité et le coût des stratégies ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de la surveillance en autocontrôle par rapport aux autres stratégies de surveillance envisagées dans le contexte organisationnel des pays dans lesquels les études ont été mises en œuvre.

VII.4. Résultats des études comparant la surveillance par les professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure à une autre stratégie de surveillance de l'INR

Deux études comparaient le suivi des patients en CAC par des professionnels utilisant un dispositif d'automesure de l'INR au suivi habituel dans les CAC ou en milieu hospitalier effectué à partir d'un test en laboratoire au Royaume-Uni (123,126) :

- les résultats de l'essai randomisé de Fitzmaurice (123), montraient que le coût moyen par patient et par an de la surveillance en CAC par des infirmiers formés, utilisant un dispositif d'automesure de l'INR et un système automatisé d'ajustement du traitement, était plus faible que celui de la surveillance habituelle en CAC mais plus élevé que celui de la surveillance des patients à l'hôpital. Sur le plan clinique, la surveillance des patients en CAC par des infirmiers utilisant un dispositif d'automesure de l'INR et un système d'ajustement du traitement automatisé augmentait la période où l'INR se situait dans la zone thérapeutique et diminuait la survenue de complications. Cependant, il n'était pas possible de séparer l'efficacité liée à l'utilisation du dispositif, de celle liée au système automatisé d'ajustement du traitement ou bien encore de celle liée à la formation des infirmiers au suivi des patients sous AVK ;
- les résultats de l'essai randomisé de Parry *et al.* (126), confirmaient le coût plus élevé de la surveillance en CAC par des infirmiers utilisant un dispositif d'automesure de l'INR et un système automatisé d'ajustement du traitement par rapport à la surveillance en milieu hospitalier. Les principaux déterminants des coûts de la surveillance en CAC avec utilisation d'un dispositif d'automesure étaient les coûts de fonctionnement (équipement, consommables, formation, contrôle qualité, évaluations), le nombre de visites des patients et le « temps de contact » avec les professionnels (le nombre de visites était significativement plus élevé dans le cas de l'utilisation du dispositif de mesure en CAC que dans le cas de la surveillance à l'hôpital). Selon les auteurs, l'augmentation du nombre de patients surveillés en CAC par des infirmiers utilisant un dispositif de mesure réduirait le coût moyen du suivi par patient à condition que le « temps de contact » entre les patients et les infirmiers soit plus faible.

Les deux autres études identifiées comparaient des stratégies différentes :

-
- l'étude de Claes *et al.* 2006 réalisée en Belgique (119), montrait que l'utilisation par les médecins d'un dispositif d'automesure associé à un programme d'amélioration des pratiques médicales de prise en charge de l'anticoagulothérapie était coût-efficace par rapport à la mesure de l'INR en laboratoire. L'intervention ne concernait pas uniquement l'utilisation d'un dispositif d'automesure ; il était donc difficile de séparer l'effet de l'utilisation du dispositif de celui du programme d'amélioration des pratiques médicales sur la surveillance des patients. En outre, les résultats étaient sensibles à une diminution du coût des tests effectués en laboratoire ;
 - l'étude de Cheung *et al.* (124) portait sur des patients âgés traités par anticoagulants pour une pathologie cardiaque et surveillés à domicile aux Etats-Unis. À efficacité égale, du point de vue du système de santé, la surveillance des patients par des infirmiers à domicile utilisant un dispositif d'automesure diminuait le coût de la mesure de l'INR par patient (diminution des coûts de transport et du nombre de consultations médicales) par rapport au test effectué en laboratoire (économie de 10,45\$₁₉₉₉ par test). Du point de vue de l'organisme de soins à domicile, la surveillance des patients à domicile avec un dispositif d'automesure permettait également de diminuer le coût du suivi par patient (économie de 3,82\$₁₉₉₉ par test). Les résultats de cette étude n'étaient pas généralisables et leur validité externe limitée.

Les caractéristiques et principaux résultats des études sont détaillés dans le tableau 16 (annexe 4).

Conclusion

L'hétérogénéité des stratégies évaluées et des perspectives analysées, ne permettait pas de comparer les résultats des études. En outre, pour la plupart d'entre elles, l'intervention ne concernait pas uniquement l'utilisation d'un dispositif d'automesure par les professionnels de santé ce qui ne permettait pas d'évaluer réellement l'impact clinique et économique lié à l'utilisation partagée de ces dispositifs. Enfin, les résultats étaient fortement dépendants du contexte organisationnel du suivi des patients sous AVK dans lequel les études ont été mises en œuvre, en particulier dans le cadre de cliniques d'anticoagulants.

Synthèse des études comparant la surveillance par les professionnels de santé utilisant un dispositif d'automesure à une autre stratégie de surveillance

Les études analysées ne permettaient pas de conclure quant à l'intérêt économique de l'utilisation partagée d'un dispositif d'automesure par les professionnels de santé dans le contexte organisationnel des pays concernés.

VII.5. Synthèse

Les études disponibles ont été analysées afin d'évaluer l'intérêt économique du développement des dispositifs d'automesure de l'INR dans le cadre d'une autosurveillance des patients traités par AVK.

D'un point de vue clinique, les résultats des études ont mis en évidence l'amélioration de l'état de santé des patients sous AVK apportée par l'utilisation des dispositifs en automesure et en autocontrôle : amélioration de la période passée dans la zone thérapeutique et diminution des complications majeures principalement.

D'un point de vue économique, l'analyse des études disponibles a permis de dégager les conclusions suivantes :

- le coût de la surveillance en automesure était plus élevé que le coût du test réalisé en laboratoire et de celui de la mesure de l'INR effectuée par un professionnel de santé utilisant un dispositif d'automesure (dans le cadre d'une CAC par exemple) ;
- le coût de la surveillance en autocontrôle était plus élevé que le coût des autres stratégies de surveillance envisagées (test en laboratoire et ajustement par le médecin traitant ou prise en charge globale au sein d'une CAC) ;
- les résultats des études qui évaluaient simultanément le coût et l'efficacité des stratégies de surveillance alternatives n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de l'autosurveillance que ce soit dans le cadre d'une surveillance en automesure ou en autocontrôle ;
- les résultats des études ne permettaient pas de conclure quant à l'intérêt économique de l'utilisation partagée d'un dispositif d'automesure par les professionnels de santé (l'utilisation partagée d'un dispositif d'automesure par les professionnels de santé sort du cadre de l'autosurveillance).

Les évaluations n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de l'utilisation des dispositifs d'automesure dans le cadre de l'autosurveillance (automesure et autocontrôle) du point de vue du système de santé considéré dans les études : l'efficacité peut-être définie comme le rapport entre l'amélioration de l'état de santé apportée par l'utilisation d'une technologie et le surcoût engendré par la collectivité.

Ainsi, les résultats des études étrangères n'ont pas permis de montrer un intérêt économique au développement de l'autosurveillance valorisant ainsi le coût d'une meilleure efficacité dans le contexte organisationnel dans lequel les études ont été mises en œuvre.

Concernant la validité interne des résultats, dans les études analysées, la fréquence de test en automesure et en autocontrôle était plus élevée que dans le cas de la stratégie comparée (majoritairement hebdomadaire pour le groupe intervention et mensuelle pour le groupe témoin). Pour la plupart des études, les patients du groupe en autocontrôle étaient formés et éduqués au suivi de leur traitement, ce qui n'était majoritairement pas le cas des patients du groupe témoin. En outre, les critères de sélection des sujets limitaient fortement le caractère applicable des résultats à la population générale.

Enfin, l'interprétation des résultats des études était fortement dépendante du contexte organisationnel lié au suivi des patients sous AVK des pays dans lesquels elles ont été mises en œuvre.

VIII. ETUDES FRANÇAISES EN COURS

En France, deux études sont actuellement en cours de réalisation dans le cadre d'un programme de recherche :

- Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) « Etude prospective de la qualité de l'anticoagulation après remplacement valvulaire par une prothèse mécanique : comparaison du suivi habituel au laboratoire *versus* autocontrôle »

L'objectif de cette étude prospective randomisée monocentrique est de comparer d'un point de vue médical l'automesure de l'INR (fréquence des tests hebdomadaire) à la surveillance habituelle de l'anticoagulation (test en laboratoire d'analyses médicales une fois par mois) chez des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique. Les paramètres évalués sont les suivants : concordance des résultats de l'INR issus de l'automesure par rapport aux résultats INR du laboratoire, temps passé dans la zone thérapeutique (INR 2-4,5) et/ou cible, variabilité des mesures de l'INR et événements indésirables.

Les dernières inclusions de patients ont eu lieu en septembre 2007. L'analyse finale de l'étude est prévue pour octobre 2008.

- Etude financée par le programme au Soutien de Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC), intitulée « Evaluation médicale et économique de l'auto-mesure de l'anticoagulation, en ambulatoire, chez le porteur de prothèse valvulaire mécanique cardiaque par rapport à un suivi classique de l'anticoagulation »

L'objectif de cette étude prospective randomisée multicentrique (24 centres) est de comparer d'un point de vue clinique et économique l'automesure de l'INR (fréquence des tests hebdomadaire) à la surveillance habituelle de l'anticoagulation (test en laboratoire d'analyses médicales une fois par mois) chez des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique. La comparaison des deux stratégies de surveillance est fondée sur les critères suivants : incidence des complications liées au traitement par AVK (épisodes hémorragiques, thromboemboliques ou décès), proportion des mesures mensuelles situées dans la fourchette de l'INR cible, qualité de vie et satisfaction des patients. D'un point de vue économique, cette étude vise à évaluer le coût du suivi du traitement par AVK en fonction de la stratégie de surveillance considérée ainsi que l'impact de l'automesure sur le coût lié à la prise en charge des complications.

Les dernières inclusions de patients sont prévues pour novembre 2008. L'analyse finale de l'étude est prévue pour 2010.

Dans ces deux études, l'indication du traitement par AVK se limite aux patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique. La question de la généralisation des résultats à l'ensemble des patients traités par AVK devra être examinée.

DISCUSSION DES RESULTATS ET POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

L'analyse de la littérature médicale et scientifique a été conduite selon un objectif d'aide à la décision concernant le développement de l'autosurveillance par l'utilisation de dispositifs d'automesure de l'INR chez les adultes traités par antivitamines K (AVK) en France et une éventuelle prise en charge de cette technologie par l'assurance maladie.

L'autosurveillance peut concerner l'automesure ou l'autocontrôle. Lors de l'automesure, le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé. Dans le cadre de l'autocontrôle, le patient réalise lui-même le test et ajuste la posologie de son traitement en fonction de l'interprétation du résultat.

La population traitée par AVK représente plus de 1 % de la population française (900 000 patients traités en 2008). Les accidents hémorragiques liés aux AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes ce qui représente en termes de recours aux soins une part importante des hospitalisations. Les enquêtes réalisées en France chez les patients traités par AVK ont montré que le manque d'information et d'éducation de ces patients sur le traitement anticoagulant avait un impact sur le suivi de leur traitement (suivi biologique de l'INR, équilibre du traitement, accidents iatrogènes, etc.).

L'objectif du groupe de travail était d'évaluer l'intérêt de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK par l'utilisation d'un dispositif d'automesure de l'INR, et la place des dispositifs dans la prise en charge du patient dans le contexte organisationnel français. L'objectif n'était pas d'évaluer l'impact de la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique sur la surveillance des patients sous AVK.

1. Intérêt des dispositifs d'automesure

- Performance diagnostique des dispositifs d'automesure

Les conclusions des études ont indiqué que la précision, la concordance technique et clinique de la majorité des appareils d'automesure étaient satisfaisantes. Dans la plupart des études, les résultats montraient cependant que pour des valeurs d'INR supérieures à 3, l'appareil d'automesure avait tendance à surestimer ou sous-estimer l'INR par rapport au résultat du test obtenu en laboratoire d'analyses médicales.

À l'égard de ce constat, le groupe souligne que certains appareils utilisés dans les études étaient d'une génération antérieure à ceux actuellement commercialisés. Selon le groupe, la performance diagnostique des deux dispositifs d'automesure disponibles en France est satisfaisante.

- Intérêt clinique et autres mesures de bénéfice

Les études ont indiqué que l'autosurveillance (automesure ou autocontrôle) associée à une éducation des patients, a montré son efficacité par rapport à la stratégie de surveillance habituelle avec une amélioration de la période passée dans la zone thérapeutique et une diminution du risque de complications majeures (hémorragie majeure, incident thromboembolique majeur et décès).

Les résultats des études qui évaluaient la qualité de vie des patients en autosurveillance par rapport à la stratégie de surveillance habituelle ne permettaient pas de conclure.

Concernant l'utilisation par un professionnel de santé d'un dispositif d'automesure, les résultats des études ne permettaient pas de conclure en termes d'efficacité (temps passé dans la zone thérapeutique) de cette stratégie de surveillance par rapport à la surveillance habituelle. L'utilisation partagée des dispositifs sort du cadre de l'autosurveillance.

Par ailleurs, d'autres mesures de bénéfice liées à l'utilisation d'un dispositif d'automesure ont été citées dans la littérature : amélioration de l'autonomie des patients (réduction des déplacements, autogestion de leur traitement) et de leur confort (diminution des temps d'attente et des délais d'obtention des résultats du test, réduction des prélèvements veineux, amélioration en termes de confort pour les patients « phobiques » de l'aiguille), amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (accès veineux de mauvaise qualité ou patients à haut risque hémorragique).

Les résultats de ces études ne permettaient pas d'évaluer l'impact clinique de l'utilisation de ces dispositifs indépendamment d'une meilleure éducation des patients au suivi de leur traitement. En outre, la fréquence de test de détermination de l'INR était en majorité plus élevée dans les groupes automesure et autocontrôle (hebdomadaire) par rapport à la surveillance habituelle (mensuelle). L'interprétation des résultats était ainsi fortement dépendante du contexte organisationnel dans lequel l'étude avait été mise en œuvre.

Le groupe de travail souligne l'intérêt clinique de l'utilisation des dispositifs d'automesure (diminution de la mortalité et des hémorragies et incidents thromboemboliques majeurs) et souhaite le développement de cette stratégie de surveillance en France. L'intérêt de l'utilisation des dispositifs en termes de confort et de commodité d'emploi pour le patient est également mis en évidence : le patient réalise lui-même le test à domicile, à partir d'un prélèvement capillaire, ce qui diminue le nombre de prélèvements veineux et les temps de déplacement et d'attente d'obtention des résultats d'un test de l'INR en laboratoire. La stratégie de surveillance fondée sur l'automesure semble, dans un premier temps, plus facile à instaurer que l'autocontrôle ; dans le cadre de l'automesure le patient n'ajuste pas lui-même la posologie de son traitement en fonction de l'interprétation des résultats de son test.

Cependant, ces stratégies de surveillance sont conditionnées par une éducation du patient sur le traitement anticoagulant et sur l'utilisation des dispositifs d'automesure, avec un suivi tout au long du traitement.

L'utilisation des dispositifs d'automesure par le professionnel de santé peut également être envisagée. L'ensemble des médecins, spécialistes et généralistes, en médecine de ville et en milieu hospitalier sont concernés. Cette stratégie de surveillance sort du cadre de l'autosurveillance. Les bénéfices attendus pourraient être notamment une solution aux prélèvements difficiles ou l'obtention immédiate des résultats et l'ajustement du traitement par le professionnel (notamment par les services mobiles d'urgence et de réanimation). L'intérêt de l'utilisation des dispositifs d'automesure par les professionnels de santé a également été souligné dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) dans la mesure où les situations aiguës ou subaiguës (infection, déshydratation, etc.) y sont fréquentes et s'accompagnent de risques élevés de surdosages.

2. Population concernée

Selon les études cliniques analysées, l'ensemble des patients sous antivitamines K au long cours est susceptible de bénéficier d'un dispositif d'automesure.

L'analyse de la littérature n'a pas identifié d'indication spécifique du traitement par AVK permettant de définir une population cible pour laquelle l'utilisation de dispositifs d'automesure serait à privilégier. La recommandation relative à la prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier (131), indiquait « l'absence de lien établi entre l'indication du traitement antivitamines K et le risque hémorragique ». D'autre part, la recherche documentaire n'a pas identifié de recommandations, guidelines, conférences de consensus, rapports d'évaluation, méta-analyses ou études contrôlées randomisées indiquant que les accidents thromboemboliques étaient spécifiquement liés à une indication particulière de patients traités par antivitamines K. Enfin, la majorité des études cliniques étrangères ont inclus des patients traités pour différentes indications nécessitant un traitement par antivitamines K à long terme (fibrillation auriculaire, porteurs de valve mécanique, thromboembolie veineuse, etc.).

Le groupe de travail a discuté d'une éventuelle limitation des indications des patients traités par AVK concernés par l'automesure (durée minimale du traitement par AVK, patients porteurs de valve mécanique ou fibrillation atriale). Le groupe considère que l'utilisation des dispositifs d'automesure a un intérêt pour l'ensemble des patients traités par AVK à long terme, pendant plus d'un an. Aucun autre critère permettant de justifier la délimitation d'une population n'a été retenu par le groupe de travail.

Selon le groupe, l'ensemble des patients traités par AVK pendant plus d'un an sont potentiellement concernés par l'automesure, soit environ 900 000 patients en France.

3. Aspects économiques

L'application du raisonnement économique à l'évaluation en santé doit permettre de dépenser mieux les ressources publiques, pour optimiser l'utilisation du panier de biens et services remboursables.

Lorsque les stratégies comparées sont dites à « efficacité et tolérance identiques », il convient de favoriser la stratégie la moins coûteuse ; et dès lors que les stratégies ne sont pas strictement superposables, ou en cas de risque de perte de chance, l'évaluation médico-économique doit guider les choix collectifs. Le raisonnement se préoccupe systématiquement d'identifier les coûts d'opportunité induits, dès lors que toute somme, même minime, investie ici ne peut l'être ailleurs.

Les études qui comparaient le coût des stratégies alternatives de surveillance ont montré que le coût de l'automesure et de l'autocontrôle était supérieur au coût de la surveillance habituelle (dans le contexte de réalisation des études).

Les évaluations médico-économiques, n'ont pas permis de montrer que l'autosurveillance (automesure et autocontrôle) était une stratégie de surveillance coût-efficace dans le contexte de réalisation des études.

L'efficacité peut être définie comme le rapport entre l'amélioration de l'état de santé apportée par l'utilisation d'une technologie et le surcoût engendré pour la collectivité. Les études d'évaluation économique n'ont pas permis de démontrer l'efficacité des dispositifs d'automesure de l'INR que ce soit dans le cadre d'une surveillance en automesure, en autocontrôle ou en utilisation partagée par les professionnels de santé dans le contexte organisationnel considéré dans les études.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer du point de vue du système de santé français, le différentiel entre le coût lié à la mise en place de l'autosurveillance (coûts d'investissement, de fonctionnement, de formation et d'éducation du patient au suivi et à l'ajustement du traitement) et le coût d'une meilleure efficacité de l'autosurveillance en termes de recours aux soins évités (coûts d'hospitalisation liés à la prise en charge des complications, consultations médicales, temps de contact avec les professionnels de santé et coûts de transports).

4. Aspects organisationnels et éducation des patients

Dans les pays où l'autosurveillance est mise en place, l'utilisation des dispositifs est couplée à un programme de formation et d'éducation des patients au suivi de leur traitement (sélection des patients par des professionnels de santé, entraînement à l'utilisation des dispositifs d'automesure, évaluation de leur capacité d'autogestion et de suivi de leur traitement, etc.). Dans la majorité des pays concernés, la formation et l'éducation des patients est réalisée dans le cadre d'une prise en charge globale au sein de structures existantes, généralement en cliniques d'anticoagulants.

Les études analysées ne permettaient pas de définir les conditions optimales de développement de programmes d'éducation fondés sur différentes stratégies de surveillance en termes de population cible, de ressources professionnelles et d'organisation du système de

soins. En outre, le coût de la mise en place du programme et de l'utilisation des dispositifs (matériel, consommables, contrôles qualité) sont à évaluer sachant que le principal poste budgétaire est constitué par les ressources professionnelles : formation, temps de coordination pluriprofessionnelle, temps d'animation de séances, temps de suivi des patients, temps lié à l'évaluation et au contrôle qualité, etc.

La plupart des études montraient que la mise en place de l'autosurveillance dans le cadre de l'automesure et aussi de l'autocontrôle ne se substituait pas au suivi par un professionnel de santé. L'utilisation de cette technologie a un impact sur le volume de ressources humaines (médecin traitant, biologiste, pharmacien, autre professionnel), en termes de formation des professionnels de santé concernés et de modification de la relation professionnels-patients (gestion des contacts téléphoniques notamment). Par ailleurs, la faisabilité de l'automesure ou de l'autocontrôle reposait sur les capacités des patients à en comprendre les principes, sur leur dextérité et leur vision. Les taux élevés d'abandon montraient que tous les patients n'adhéraient pas à ce mode autonome de prise en charge. Il était cependant difficile de savoir si ces comportements étaient liés à l'amélioration de l'autonomie des patients (éducation) ou à l'utilisation du dispositif.

L'ensemble des résultats mettaient en exergue l'importance du rôle de l'éducation des patients concernant le suivi de leur traitement ce qui renvoie spécifiquement à l'éducation thérapeutique.

La recommandation professionnelle issue du rapport relatif aux patients traités par antivitamines K (131) précisait que les facteurs de risque spécifiquement liés à un risque de surdosage étaient le type de molécule utilisé, l'observance du patient et son degré d'éducation thérapeutique.

Selon les recommandations établies par la HAS sur l'éducation thérapeutique du patient « l'éducation thérapeutique ne se limite pas à la formation du patient sur le traitement anticoagulant. Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient et comprend des activités organisées, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie (132). L'éducation thérapeutique doit notamment faire partie intégrante de la prise en charge thérapeutique, être un processus permanent adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient, être réalisée par des professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, être multiprofessionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle, intégrer le travail en réseau, impliquant la coordination entre les différents acteurs concernés (organiser les échanges multiprofessionnels, identifier le rôle de chacun, un interlocuteur privilégié du patient) pour assurer un suivi adapté tout au long du traitement, inclure une évaluation individuelle du patient, etc. (132-134). »

5. Conclusions du groupe de travail

Le groupe de travail propose le développement en France de l'autosurveillance des patients traités par AVK à long terme pendant plus d'un an et ayant été éduqués à la surveillance du traitement anticoagulant et à l'utilisation des dispositifs d'automesure, avec un suivi adapté tout au long du traitement.

Le groupe a également proposé d'améliorer la qualité de la stratégie de surveillance actuelle, notamment la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique chez l'ensemble des patients traités par AVK, l'éventuel intérêt du développement des logiciels d'aide à la prescription comme piste d'amélioration du suivi des patients et outil d'amélioration des pratiques professionnelles. En outre, le rôle des cliniques d'anticoagulants (CAC) existantes dans l'amélioration du suivi des patients a été souligné, bien que ces CAC soient en nombre

limité et ne prennent en charge actuellement qu'une faible partie de la population de patients traités par AVK en France.

Concernant les perspectives de développement des dispositifs d'automesure, les principales difficultés du point de vue du professionnel identifiées par le groupe étaient organisationnelles et financières : notamment l'absence d'éducation des patients au suivi de leur traitement et de financement pour la formation du formateur et des patients, le temps de coordination pluriprofessionnelle, d'animation des séances et de suivi du patient, la nécessité de mettre en place une prise en charge globale et coordonnée des patients sous AVK.

<p>Le groupe de travail est favorable au développement des dispositifs d'auto-surveillance en France avec la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique dont les objectifs sont notamment d'impliquer les patients dans la gestion de leur traitement, favoriser la coordination des professionnels et améliorer les pratiques professionnelles.</p>

CONCLUSION GENERALE – AVIS DE LA HAS

La gravité des accidents hémorragiques liés aux antivitamines K (AVK) à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effets indésirables a conduit la HAS à s'autosaisir sur l'intérêt du remboursement des dispositifs d'automesure de l'INR chez les patients adultes.

Les études cliniques étrangères ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation des dispositifs d'automesure par rapport à la surveillance habituelle (amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique et diminution significative du risque d'hémorragie majeure, d'incident thromboembolique majeur et de décès, dans le cadre d'une autosurveillance de l'INR). Les études d'évaluation économique n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la technologie, que ce soit dans le cadre d'une surveillance en automesure, en autocontrôle ou en utilisation partagée par les professionnels de santé dans le contexte organisationnel considéré dans les études.

Dans les études cliniques et économiques, l'utilisation des dispositifs d'automesure était associée à une meilleure éducation des patients au suivi de leur traitement.

Le groupe de travail est 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, avec la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique.

Toutefois, dans la majorité des pays concernés par les études, l'éducation des patients était réalisée dans le cadre de leur prise en charge globale au sein de structures autonomes, généralement en clinique d'anticoagulants. Ces structures sont peu développées en France et leur mode de fonctionnement est différent de celui des autres pays (pas de prise en charge globale du patient, rôle complémentaire à celui du médecin ou du laboratoire).

En France, plus de 1 % de la population française est potentiellement concernée par l'autosurveillance et tous les patients ne bénéficient pas actuellement d'une éducation sur leur pathologie et leur traitement.

En outre, les enquêtes réalisées en France sur les patients traités par AVK mettaient en évidence que le manque d'information et d'éducation de ces patients impactait fortement sur le suivi de leur traitement.

D'autre part, l'offre de soin concernant les laboratoires d'analyses médicales en France ne peut pas être considérée comme une problématique justifiant le développement de l'utilisation de dispositifs d'automesure de l'INR comme cela peut être le cas dans d'autres pays (Allemagne, Canada, Finlande, etc.).

En conséquence, la priorité, au vu du contexte français, concerne l'éducation thérapeutique pour l'ensemble des acteurs concernés (patients et professionnels). Son objectif est d'impliquer le patient dans la gestion de son traitement, de favoriser la coordination entre les professionnels et d'améliorer les pratiques professionnelles. Elle permettra notamment d'éduquer les malades utilisant les AVK (valeur cible de leur INR, contraintes liées au traitement, modalités de surveillance, etc.). En effet, l'autosurveillance ne pourra être efficace que chez les malades capables non seulement d'effectuer une automesure mais de prendre en charge de manière globale leur traitement. L'impact médico-économique de la mise en place du programme d'éducation thérapeutique devra être évalué avant d'envisager une éventuelle prise en charge des dispositifs d'automesure en France.

Dans les conditions actuelles, la HAS ne recommande pas la prise en charge des dispositifs d'automesure de l'INR par l'assurance maladie, dans le cadre d'une autosurveillance des patients adultes traités par AVK.

ANNEXE 1. ÉTAPES DE SÉLECTION DES ARTICLES

Figure 1 : Sélection des articles pour la performance diagnostique

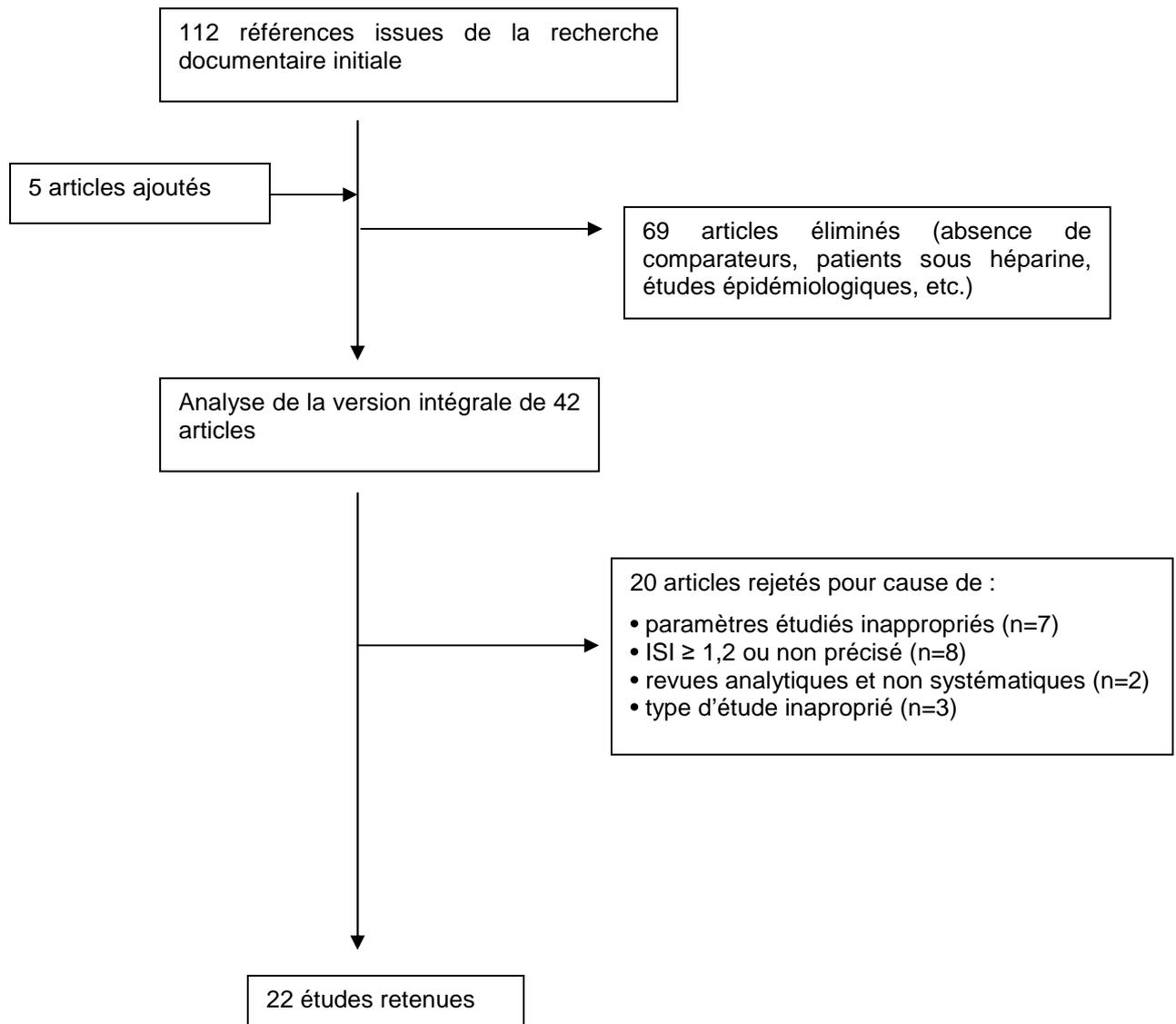
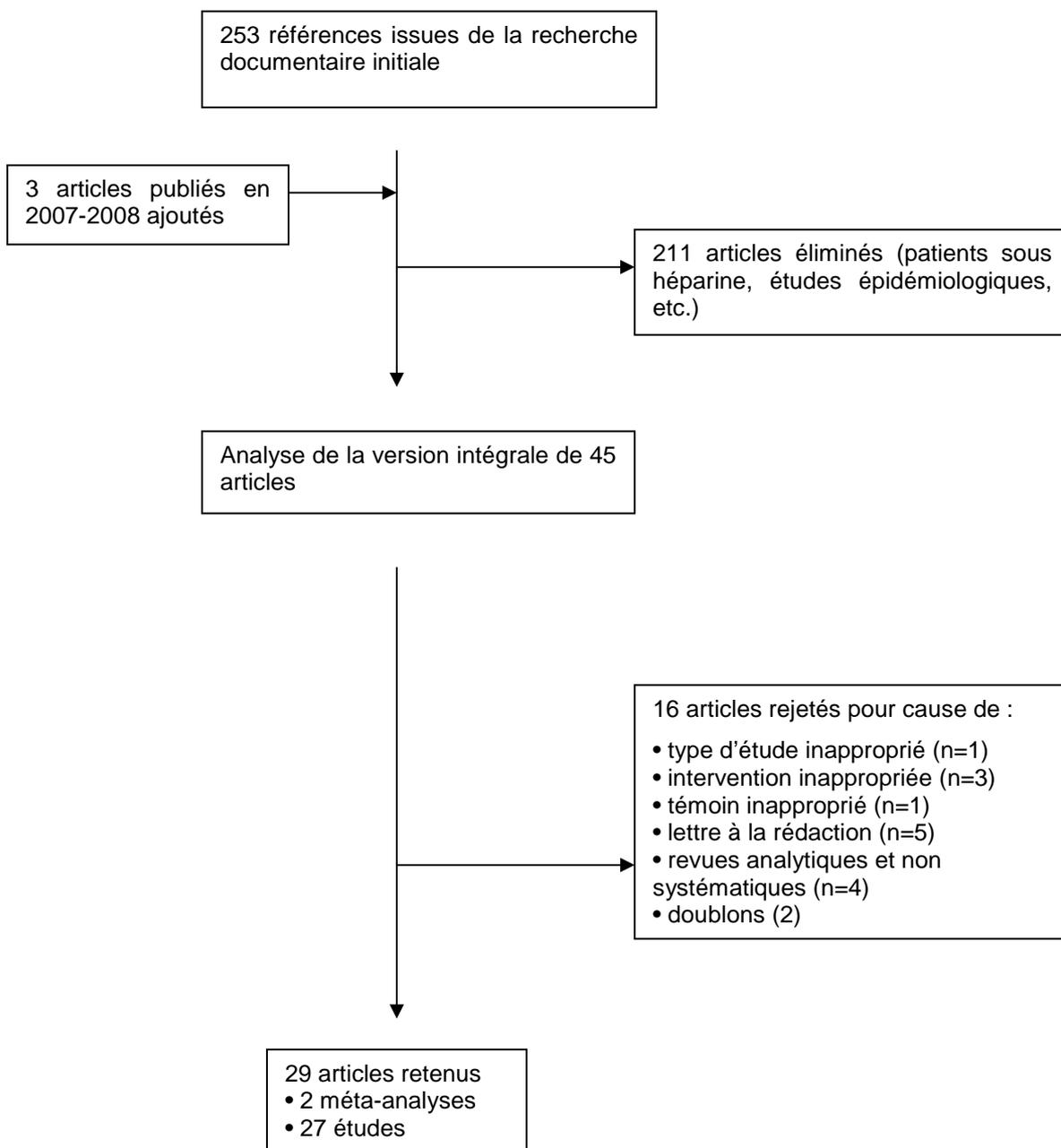


Figure 2 : Sélection des articles pour l'intérêt de l'automesure et de l'autocontrôle par rapport à la prise en charge habituelle



ANNEXE 2. QUALITE METHODOLOGIQUE DES ETUDES CLINIQUES

Tableau 8 : Qualité méthodologique des 27 études retenues pour l'intérêt de l'automesure et autocontrôle par rapport à la prise en charge habituelle

	Ansell et al. 1995 (91)	Beyth et al. 2000 (92)	Christensen et al. 2007 (93)	Christensen et al. 2006 (94)	Christensen et al. 2001 (95)	Claes et al. 2005 (96)	Cosmi et al. 2000 (97)	Cromheecke et al. 2000 (98)	Eitz et al. 2008 (99)	Fitzmaurice et al. 2005 (100)	Fitzmaurice et al. 2002 (101)	Fitzmaurice et al. 2000 (102)	Gadisseur et al. 2003 (103)	Hasenkam et al. 1997 (104)	Horsikotte 1998 (105)	Jackson et al. 2004 (49)	Khan et al. 2004 (106)	Koertke et al. 2007 (107)	Körtke et al. 2001 (108)	Menéndez-Jandula et al. 2005 (109)	Sawicki 1999 (110)	Sidhu et O'Kane 2001 (111)	Shiach et al. 2002 (112)	Sunderji et al. 2004 (113)	Voeller et al. 2005 (115)	Völler et al. 2005 (114)	Watzke et al. 2000 (116)	
Randomisation :																												
L'étude est randomisée	N	O	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O	N	
Si oui : la méthode de randomisation est appropriée (tables de numéros aléatoires, générée par un ordinateur)		NP	O	O				O	NP	O	O	O	O		NP	O	O	NP	NP	O	O	NP	O	O		NP		
Si non : les sujets sont appariés	O				O	N	O							O											O		N	
Mécanisme d'insu :																												
L'étude est à double insu	N	N	N	N	N	N	N	N	NP	N	N	N	N	N	NP	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Abandon et retraits :																												
Les abandons et les retraits sont décrits	N	O	O	O	O	N	O	O	N	O	O	N	O	O	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O
L'analyse est réalisée en intention de traité	NP	O	N	N	NP	NP	NP	N	N	O	N	N	N	NP	N	N	N	O	N	O	N	N	N	N	NP	N	NP	
Biais potentiels :																												
Biais d'exécution <i>Différences systématiques dans l'application des interventions</i>	O	O	O	O	O	N	N	N	O	O	N	O	O	O	NP	O	O	O	O	O	O	O	N	O	N	NP	O	
O = oui ; N = non ; NP = non précisé																												

ANNEXE 3. TABLEAUX SUR LES CARACTERISTIQUES DES ETUDES ANALYSEES

Tableau 7. Caractéristiques des études retenues pour étudier l'intérêt de l'automesure et autocontrôle par rapport à la prise en charge habituelle

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Durée de suivi (mois)	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Participants				Paramètres examinés		
						Effectif I/S	Âge (ans) I/S	Durée ATO à l'inclusion (mois)	Indication ATO	TTI	Variabilité	EI
Christensen <i>et al.</i> , 2007 (89)	Méta-analyse (10 ECR)	CoaguChek (N=9) ProTime (N=1)	NP	Autocontrôle	Multiple **	2724 *	NP	depuis 6 mois	FA, VM, TE, A	O	N	O
Heneghan <i>et al.</i> , 2006 (90)	Méta-analyse (14 ECR)	CoaguChek (N=11) Coumatrack (N=2) ProTime (N=1)	NP	Autocontrôle (N = 8) ou automesure (N = 6)	Multiple **	N = 3049* (dont enfants)		depuis 6 mois	FA, VM, TE, A	N	N	O
Ansell <i>et al.</i> , 1995 (91) Etats-Unis	Etude de cohorte	Coumatrack	43	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique d' anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	20/20 (dont enfants)	44/47,6	≥ 1	FA-VM-TE -A	O	N	O
Beyth <i>et al.</i> , 2000 (92) Etats-Unis	ECR	Coumatrack	6	Automesure (1/mois)	MG (fréquence NP)	163/162	75/75	Initiation	FA-VM-TE -A	O	N	O
Christensen <i>et al.</i> , 2007 (93) Danemark	ECR	CoaguChek	6	Autocontrôle (1/sem.)	MG (94 %) (1/mois)	50/50	51,5/46	≥ 8	FA-VM-TE -A	N	O	N

I = intervention ; S = Surveillance habituelle ; ATO = anticoagulation orale ; TTI = période où INR est dans la zone thérapeutique ; EI = complications de l'ATO ; ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; FA = fibrillation auriculaire ; VM = valve mécanique ; TE = thromboembolie veineuse ; A = autres ; MG = Médecin généraliste ; O = oui ; N = non ; ET = écart type ; NP = non précisé ;
* valeurs pour la population totale **surveillance habituelle multiple : prélèvement par prise de sang analysé à l'hôpital ou au laboratoire d'analyses médicales, surveillance par l'hôpital ou la clinique spécialisée d'anticoagulation orale ou par le médecin généraliste

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Durée de suivi (mois)	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Participants				Paramètres examinés		
						Effectif I/S	Âge (ans) I/S	durée ATO à l'inclusion (mois)	Indication ATO	TTI	Variabi lité	EI
Christensen <i>et al.</i> , 2006 (94) Danemark	ECR	Coaguchek	6	Autocontrôle (1/sem.)	MG (94 %) (1/mois)	50/50	52/45,5	≥ 8	52 % FA, VM, TE, A	O	N	O
Christensen <i>et al.</i> , 2001 (95) Danemark	Etude de cohorte	Coaguchek	39	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique d' anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	24/24	55,4/NP	initiation	VM	O	O	O
Claes <i>et al.</i> , 2005 (96) Belgique	ECR	Coaguchek	6	Mesure par MG (18 jours)	MG et éducation (18 jours)	834*	70,2*	≥ 1	24 % FA, 36 % VM, 28 % coagulopa thie	O	N	O
Cosmi <i>et al.</i> , 2000 (97) Italie	Cas témoin	Coaguchek	6	Automesure (1/sem.)	Clinique spécialisée d'anticoagulation (fréquence NP)	78/78	54/55,5	≥ 6	FA-VM-TE -A	O	O	O
Cromheecke <i>et al.</i> , 2000 (98) Hollande	ECR	Coaguchek	3	Autocontrôle (0,5-1/sem.)	Clinique spécialisée d' anticoagulation (0,5-1/sem)	50/50	42/42	≥ 6	FA-VM-TE -A	O	N	O
Eitz <i>et al.</i> , 2008 (99) Allemagne	ECR	Coaguchek	24	Autocontrôle (tous 2-3 jrs)	MG (1-2/mois)	470/295	56/62	NP	VM	O	N	O
Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2005 (100) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	12	Autocontrôle (0,5/sem.)	MG (fréquence NP)	337/280	64/66	≥ 6	FA-VM-TE -A	O	N	N
Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2002 (101) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	6	Autocontrôle (0,5/sem.)	MG (fréquence NP)	30/26	63/69	≥ 6	FA-VM-TE -A	O	N	O

I = intervention ; S = Surveillance habituelle ; ATO = anticoagulation orale ; TTI = période où INR est dans la zone thérapeutique ; EI = complications de l'ATO ; ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; FA = fibrillation auriculaire ; VM = valve mécanique ; TE = thromboembolie veineuse ; A = autres ; MG = Médecin généraliste ; O = oui ; N = non ; ET = écart type ; NP = non précisé ; * population totale

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Durée de suivi (mois)	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Participants				Paramètres examinés		
						Effectif I/S	Âge (ans) I/S	Durée ATO à l'inclusion (mois)	Indication ATO	TTI	Variabilité	EI
Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2000 (102) Royaume-Uni	ECR	Thrombotrak	12	Mesure par infirmière en clinique, assisté par ordinateur (fréquence NP)	Clinique spécialisée d'anticoagulation (fréquence NP)	110/230	NP/NP	≥ 6	49 % FA, VM, TE, A	O	N	O
Gadisseur <i>et al.</i> , 2003 (103) Hollande	ECR	Coaguchek	6	Autocontrôle Automesure (1/sem.)	Clinique spécialisée d'anticoagulation avec et sans éducation (2 groupes) (fréquence NP)	47/60-161 52/60-161	54/56-62 55/56-62	≥ 3	FA-VM-TE-A	O	N	O
Hasenkam <i>et al.</i> , 1997 (104) Danemark	Cas témoin	Coaguchek	24	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique d'anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	21/20	NP/NP	Initiation	VM	O	N	O
Horstkotte 1998 (105) Allemagne	ECR	Coaguchek	18	Automesure (1-2/sem.)	MG (fréquence NP)	75/75	NP/NP	Initiation	VM	O	N	O
Jackson <i>et al.</i> , 2004 (49) Australie	ECR	Coaguchek	8 jours	Mesure par le pharmacien de l'hôpital (tous 2 jours)	MG (le 8e jour)	60/68	70/72,5	Initiation	45 % FA, 18 % VM, 30 % TE, A	O	N	O
Khan <i>et al.</i> , 2004 (106) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	6	Automesure (1/sem.)	Clinique spécialisée d'anticoagulation avec et sans éducation (2 groupes) (fréquence NP)	44/41-40	71/75-73	≥ 12	FA	O	N	O
Koertke <i>et al.</i> , 2007 (107) Allemagne	ECR	Coaguchek	12 ans	Autocontrôle (fréquence NP)	MG (fréquence NP)	305/295	62,5*	Initiation	VM	N	N	O

I = intervention ; S = Surveillance habituelle ; ATO = anticoagulation orale ; TTI = période où INR est dans la zone thérapeutique ; EI = complications de l'ATO ; ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; FA = fibrillation auriculaire ; VM = valve mécanique ; TE = thromboembolie veineuse ; A = autres ; MG = Médecin généraliste ; O = oui ; N = non ; ET = écart type ; NP = non précisé ;

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Durée de suivi (mois)	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Participants				Paramètres examinés		
						Effectif I/S	Âge (ans) I/S	Durée ATO à l'inclusion (mois)	Indication ATO	TTI	Variabi lité	EI
Körtke et Korfer, 2001 (108) Allemagne	ECR	Coaguchek	24	Autocontrôle (fréquence NP)	MG (1/mois)	305/295	62,5*	Initiation	VM	O	N	O
Menéndez-Jandula <i>et al.</i> , 2005 (109) Espagne	ECR	Coaguchek	12	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique spécialisée d' anticoagulation (1/mois)	368/369	65/65	≥ 3	FA-VM-TE -A	O	O	O
Sawicki 1999 (110) Allemagne	ECR	Coaguchek	6	Autocontrôle (2/sem.)	MG+Clinique d' anticoagulation à l'hôpital (2/mois)	90/89	55/55	24	FA-80 % VM-TE -A	O	O	O
Sidhu et O'Kane 2001 (111) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	24	Autocontrôle (1/sem.)	MG+Clinique d' anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	51/49	61/68	NP	MV	O	N	O
Shiach <i>et al.</i> , 2002 (112) Royaume-Uni	ECR Crossover	Coaguchek	6	Mesure par médecin en clinique assisté par ordinateur (fréquence NP)	Clinique d' anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	23/23	NP/NP	NP	NP	O	N	N
Sunderji <i>et al.</i> , 2004 (113) Canada	ECR	Pro Time	8	Autocontrôle (0,5/sem – 1/mois)	MG (fréquence NP)	70/70	58/62	≥ 1	FA-VM-TE -A	O	N	O
Voeller <i>et al.</i> , 2005 (115) Allemagne	Etude de cohorte	Coaguchek	12	Autocontrôle (1/sem.)	MG (fréquence NP)	110/220	64/58	NP	FA-VM-TE -A	N	N	O

I = intervention ; S = Surveillance habituelle ; ATO = anticoagulation orale ; TTI = période où INR est dans la zone thérapeutique ; EI = complications de l'ATO ; ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; FA = fibrillation auriculaire ; VM = valve mécanique ; TE = thromboembolie veineuse ; A = autres ; MG = Médecin généraliste ; O = oui ; N = non ; ET = écart type ; NP = non précisé ; * population totale

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Durée de suivi (mois)	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Participants				Paramètres examinés		
						Effectif I/S	Âge (ans) I/S	Durée ATO à l'inclusion (mois)	Indication ATO	TTI	Variabi lité	EI
Völler <i>et al.</i> , 2005 (114) Allemagne	ECR	NP	5	Autocontrôle (fréquence NP)	MG (fréquence NP)	101/101	65/64	NP	AF	O	N	O
Watzke <i>et al.</i> , 2000 (116) Australie	Étude de cohorte	Coaguchek	12	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique spécialisée d' anticoagulation (0,5-1/mois)	49/53	52	≥ 6	FA-VM-TE -A	O	O	O

I = intervention ; S = Surveillance habituelle ; ATO = anticoagulation orale ; TTI = période où INR est dans la zone thérapeutique ; EI = complications de l'ATO ; ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; FA = fibrillation auriculaire ; VM = valve mécanique ; TE = thromboembolie veineuse ; A = autres ; MG = Médecin généraliste ; O = oui ; N = non ; ET = écart type ; NP = non précisé ; * population totale

Tableau 13. Synthèse des caractéristiques globales des études d'évaluation économique

Stratégies de surveillance	Etudes	Type d'étude	Evaluation économique
Automesure vs autre stratégie de surveillance	Lafata <i>et al.</i> , 2000 (122) Etats-Unis	Modèle	Analyse coût-utilité
	Wurster et Doran 2006 (120) Etats-Unis	Etude d'observation	Analyse de coûts
	Ansell <i>et al.</i> , 1989 (128) Etats-Unis	Etude rétrospective	Analyse de coûts
Autocontrôle vs autre stratégie de surveillance	Connock <i>et al.</i> , 2007 (21) Royaume-Uni	Modèle	Analyse coût-utilité
	McCahon <i>et al.</i> , 2007 (118) Royaume-Uni	Etude rétrospective	Analyse de coûts
	Jowett <i>et al.</i> , 2006 (117) Royaume-Uni	Etude prospective -Essai randomisé	Analyse coût-utilité
	Regier <i>et al.</i> , 2006 (121) Canada	Modèle	Analyse coût-utilité
	Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2002 (101) Royaume-Uni	Essai randomisé	Analyse de coûts
	Müller <i>et al.</i> , 2001 (125) Allemagne	Cohorte rétrospective	Analyse coût-utilité
	Taborski <i>et al.</i> , 1999 (127) Allemagne	Etude rétrospective	Analyse de coûts
Utilisation d'un dispositif d'automesure par les professionnels vs autre stratégie de surveillance	Claes <i>et al.</i> , 2006 (119) Belgique	Etude prospective - essai randomisé	Analyse coût-efficacité
	Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2006 (123) Royaume-Uni	Essai randomisé	Analyse de coûts
	Cheung <i>et al.</i> , 2003 (124) Etats-Unis	Etude prospective	Analyse de coûts
	Parry <i>et al.</i> , 2000 (126) Royaume-Uni	Essai randomisé	Analyse de coûts

ANNEXE 4. TABLEAUX SUR LES RESULTATS DES ETUDES ANALYSEES

Tableau 4. Résultats des études retenues concernant la précision

Auteur, année, pays	Nombre de sujets	Âge moyen	Dispositif d'automesure	CV (%)
Attermann <i>et al.</i> , 2003 (53) Danemark	15	NP	Coaguchek S	5,5
van den Besselaar <i>et al.</i> , 1995, (74) Hollande	359	NP	Coaguchek	4
Cosmi <i>et al.</i> , 2000 (54) Italie	78	54 ans	Coaguchek	3,7
Gosselin <i>et al.</i> , 2000 (55) Canada	100	NP	Coaguchek Coaguchek Plus Coumatrak Pro Time TAS PT-One/PTNC/PT ACT II Hemachron Jr	2,4-4,0
Jackson <i>et al.</i> , 2004 (57) Australie	43	NP	Coaguchek S	4

CV = coefficient de variation

NP = non précisé

Tableau 5. Résultats des études retenues concernant la concordance selon la méthode de Bland Altman

Auteur, année, pays	Nombre de sujets	Âge (ans)	Dispositif	Moyenne de la différence des INR = Biais (ET)	Limites de concordance IC 95 %	Concordance à ± 0,4 unité (%)	Concordance à ± 0,5 unité (%)
Hentrich <i>et al.</i> , 2007 (56) Suisse	242	54	Coaguchek S	0,2 [0-1 ; 3]			86,4 %
Jackson <i>et al.</i> , 2004 (57) Australie	43	NP	Coaguchek S	0,19 (0,46) INR < 2 : -0,02 (0,23) INR 2-3,5 : -0,16 (0,37) INR > 3,5 : -0,67 (0,7)			82,5 % INR < 2 : 92 % INR 2-3,5 : 81 % INR > 3,5 : 80 %
Jonsson <i>et al.</i> , 2004 (58) Suède	351	NP	Coaguchek S	0,23 (0,50)	[-1,7 ; 2,4]		
McBane <i>et al.</i> , 2005 (62) Royaume-Uni	94	59	Coaguchek S Pro Time 3	- 0,2 (0,3) 0,8 (0,7)		82 % 39 %	
Lizotte <i>et al.</i> , 2002 (60) Canada	100	63	Coaguchek S	0,02 [-0,03 ; 0,06] INR < 2 : -0,01 INR 2-3 : -0,02 INR > 3 : 0,17			
Poller <i>et al.</i> , 2003 (65) Europe (10 centres)	600	NP	Coaguchek Mini TAS PT-NC	0,15 [0,13 ; 0,17] -0,07 [-0,09 ; -0,05]	[-0,7 ; 1,5] [-1,24 ; 0,9]		
Cosmi <i>et al.</i> , 2000 (54) Italie	78	54	Coaguchek	Phase instruction : -0,025 INR < 2 : -0,0675 INR 2-3 : 0,018 INR > 3 : 0,039 Phase surveillance : 0,05	[-0,84 ; 0,81] [-0,37 ; 0,23] [-0,39 ; 0,35] [-0,49 ; 0,55] [-0,58 ; 0,68]	76 % 68 %	
Gosselin <i>et al.</i> , 2000 (55) Canada	100	NP	Coaguchek/Plus Coumatrak Pro Time TAS/PT-One/PT-NC	Biais +			
Sirithunyanont <i>et al.</i> , 2003 (69) Thaïlande	170	61	Coaguchek	0,23 (0,57)			82 %
Vacas <i>et al.</i> , 2001 (71) Espagne	74	NP	Coaguchek	-0,70 (0,62)	[-1,9 ; 0,54]		

Auteur, année, pays	Nombre de sujets	Âge (ans)	Dispositif	Moyenne de la différence des INR = Biais (ET)	Limites de concordance IC 95 %	Concordance à ± 0,4 unité (%)	Concordance à ± 0,5 unité (%)
Vacas <i>et al.</i> , 1998 (72) Espagne	70	NP	Coaguchek	0,21	[-0,7 ; 1,1]		
Van den Besselaar 2000 (73) Hollande	56	NP	Coaguchek	Biais +			
OAMS group 2001 (63) Allemagne	386*	45	Pro Time	0,03		80 %	
OAMS group 2001, (64) Canada – Etats-Unis		55	Pro Time	0,23 (0,22)			
Reed et Rickman 1999 (66) Etats-Unis	71	65	Pro Time	0,46 (0,38)	[-0,28 ; 1,20]		62 %
Rigelsky <i>et al.</i> , 2002 (67) Etats-Unis	17	63	Avosure PT Pro	0,09 (0,15)	[-0,7 ; 0,8]		83 %

* adultes et enfants

NP = non précisé

Tableau 6. Résultats des études retenues concernant la concordance clinique

Auteur, année, pays	Nombre de sujets	Âge (ans)	Dispositif	Concordance « standard »	Concordance « narrow »	Concordance « expanded »	Concordance « posologique »
Hentrich <i>et al.</i> , 2007 (56) Suisse	242	54	Coaguchek S	97 %			
Jackson <i>et al.</i> , 2004 (57) Australie	43	NP	Coaguchek S		88 %	90 %	75 %
Lizotte <i>et al.</i> , 2002 (60) Canada	100	63	Coaguchek S				82 %
Loebstein <i>et al.</i> , 2003 (61) Israël	111 82	62 59	Coaguchek S Hemochron Jr	90 % 62 %			
McBane <i>et al.</i> , 2005 (62) Royaume-Uni	94	59	Coaguchek S Prottime 3				90 % 78 %
Taborski <i>et al.</i> , 2004 (70) Allemagne	77	NP	Coaguchek S INRatio				79 % 81 %
Cosmi <i>et al.</i> , 2000 (54) Italie	78	54	Coaguchek	79 % – 76 %*			
Sirithunyanont <i>et al.</i> , 2003 (69) Thaïlande	170	61	Coaguchek		86 %	90 %	
Van den Besselaar 2000 (73) Hollande	56	NP	Coaguchek	82-95 %**	82-95 %**	89-98 %**	
Khoschnewis <i>et al.</i> , 2004 (59) Suisse	100	66	Coaguchek Pro	85 %			

Auteur, année, pays	Nombre de sujets	Âge (ans)	Dispositif	Concordance « standard »	Concordance « narrow »	Concordance « expanded »	Concordance « posologique »
Reed <i>et al.</i> , 1999 (66) Etats-Unis	71	65	Protimed			55 %	
Shermock <i>et al.</i> , 2002 (68) Etats-Unis	222	NP	Protimed Avo Sure				66 % 78 %
Rigelsky <i>et al.</i> , 2002 (67) Etats-Unis	17	63	Avosure PT Pro				85 %

La concordance clinique se définit par les concordances suivantes :

- concordance « standard » : les deux mesures d'INR sont dans l'intervalle thérapeutique, ou les deux mesures sont au-dessus de l'intervalle thérapeutique, ou les deux mesures sont au-dessous de l'intervalle thérapeutique, ou l'intervalle entre les deux mesures est inférieur à 0,4 unité ;
- concordance « narrow » : les deux mesures d'INR sont dans l'intervalle thérapeutique, ou les deux mesures sont au-dessus de l'intervalle thérapeutique et l'intervalle entre les deux mesures est inférieur à 0,8 unité, ou les deux mesures sont au-dessous de l'intervalle thérapeutique et l'intervalle entre les deux mesures est inférieur à 0,4 unité, ou une seule mesure est dans l'intervalle thérapeutique et l'intervalle entre les deux mesures est inférieur à 0,5 unité ;
- concordance « expanded » : les deux mesures d'INR sont dans l'intervalle thérapeutique, ou l'intervalle entre les deux mesures est inférieur à 0,5 unité ;
- concordance « posologique » : les deux mesures de l'INR n'entraînent pas de modification de dose.

* Concordance lors de la phase d'instruction et concordance lors de la phase de surveillance.

** Concordance entre le dispositif d'automesure et la thromboplastine de référence recommandée par l'OMS d'origine humaine et de lapin.

Tableau 9. Résultats : Période où l'INR est comprise dans la zone thérapeutique définie selon les études

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Période où INR est dans la zone thérapeutique Intervention vs surveillance habituelle	
					% temps	% valeurs
Christensen <i>et al.</i> , 2007 (89)	Méta-analyse (10 ECR)	CoaguChek (9) Protime (1)	Autocontrôle	Multiple*	Intervalle INR : NP RR = 6,53 [2,24-10,8]	
Ansell <i>et al.</i> , 1995 (91) Etats-Unis	Etude de cohorte	Coumatrack	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique d'anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)		Intervalle INR : NP 86,6 % vs 68 %, p < 0,001
Christensen <i>et al.</i> , 2006 (94) Danemark	ECR	CoaguChek	Autocontrôle (1/sem.)	MG (94 %) (1/mois)	Intervalle INR : NP 78,7 % vs 68,9 %, p = 0,14 (NS)	
Christensen <i>et al.</i> , 2001 (95) Danemark	Etude de cohorte	CoaguChek	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique d'anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	INR entre [2 – 3]: 78 % vs 61 %, p = 0,0005	
Hasenkam <i>et al.</i> , 1997 (104) Danemark	Cas témoin	CoaguChek	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique d'anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	INR entre [2 – 3]: 77 % vs 53 % p = NP	
Eitz <i>et al.</i> , 2008 (99) Allemagne	ECR	CoaguChek	Autocontrôle (tous 2-3 jours)	MG (1-2/mois)		INR entre [2,5 – 4,5] 79 % vs 65 %, p < 0,001
Watzke <i>et al.</i> , 2000 (116) Australie	Etude de cohorte	CoaguChek	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique spécialisée d' anticoagulation (0,5-1/mois)		INR entre [2,5 – 4,5] 86,2 % vs 80,1 % p = NP INR entre [2 – 3] 82,2 % vs 68,9 % p = NP

ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; MG = Médecin généraliste ; NP = non précisé ; NS = différence non significative
RR : Risque relatif et son Intervalle de Confiance à 95 %, la référence est le groupe témoin
* surveillance habituelle multiple : prélèvement par prise de sang analysé à l'hôpital ou au laboratoire d'analyses médicales, surveillance par l'hôpital ou la clinique spécialisée d'anticoagulation orale ou par le médecin généraliste

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Période où INR est dans la zone thérapeutique Intervention vs surveillance habituelle	
					% temps	% valeurs
Beyth <i>et al.</i> , 2000 (92) Etats-Unis	ECR	Coumatrack	Automesure (1/mois)	MG (fréquence NP)	Intervalle INR : NP 58,5 % vs 34,2 % p < 0,001	
Cosmi <i>et al.</i> , 2000 (97) Italie	Cas témoin	Coaguheck	Automesure (1/sem.)	Clinique spécialisée d'anticoagulation (fréquence NP)		Intervalle INR : NP 80 % vs 80,5 % (NS)
Horstkotte 1998 (105) Allemagne	ECR	Coaguheck	Automesure (1-2/sem.)	MG (fréquence NP)		Intervalle INR : [3,5-4] 43,2 % vs 22,3 % p < 0,001
Khan <i>et al.</i> , 2004 (106) Royaume-Uni	ECR	Coaguheck	Automesure (1/sem.)	Clinique spécialisée avec éducation Clinique spécialisée sans éducation (fréquence NP)	INR entre [2 – 3] 71,1 % vs 70,2 % p = NS 71,1 % vs 63,2 % p = NS	
Claes <i>et al.</i> , 2005 (96) Belgique	ECR	Coaguheck	Mesure par MG (18 jours)	MG et éducation (18 jours)	Intervalle INR : NP 57 % vs 49 % (NS)	
Jackson <i>et al.</i> , 2004 (49) Australie	ECR	Coaguheck	Mesure par le pharmacien de l'hôpital (1/2 jours)	MG (le 8e jour)		Intervalle INR : NP 67 % vs 41 %, p < 0,0002 INR au-dessus de la zone thérapeutique : 4 % vs 26 %
Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2000 (102) Royaume-Uni	ECR	Thrombotrak	Mesure par une infirmière en clinique, assisté par ordinateur (fréquence NP)	Clinique spécialisée d'anticoagulation (fréquence NP)	Intervalle INR : NP 69 % vs 62 %, p < 0,001	
Shiach <i>et al.</i> , 2002 (112) Royaume-Uni	ECR Crossover	Coaguheck	Mesure par médecin en clinique assisté par ordinateur (fréquence NP)	Clinique d'anticoagulation à l'hôpital (fréquence NP)	Intervalle INR : NP 61 % vs 63,4 % puis 59,3 % vs 64,3 % p = 0,2 (NS)	

ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; MG = Médecin généraliste ; NP = non précisé ; NS = différence non significative
* surveillance habituelle multiple : prélèvement par prise de sang analysé à l'hôpital ou au laboratoire d'analyses médicales, surveillance par l'hôpital ou la clinique spécialisée d'anticoagulation orale ou par le médecin généraliste

Tableau 10. Résultats : Variabilité de l'INR mesuré par rapport à l'INR attendu

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Variabilité INR moy (ET) Intervention vs surveillance habituelle
Christensen <i>et al.</i> , 2007 (93) Danemark	ECR	Coaguheck	Autocontrôle (1/sem.)	MG (94 %) (1/mois)	<u>Intervalle INR : NP</u> 0,16 (0,18) vs 0,28 (0,45) p = 0,0036
Cosmi <i>et al.</i> , 2000 (97) Italie	Cas témoin	Coaguheck	Automesure (1/sem.)	Clinique spécialisée d'anticoagulation (fréquence NP)	<u>Intervalle INR : NP</u> 0,89 vs 1,15 p > 0,2 (NS)
Menéndez-Jandula <i>et al.</i> , 2005 (109) Espagne	ECR	Coaguheck	Autocontrôle (2/sem.)	MG+Clinique d'anticoagulation à l'hôpital (2/mois)	<u>INR entre [2 – 3]</u> 0,54 (0,19) vs 0,56 (0,25) p > 0,2 (NS) <u>INR entre [3 – 4,5]</u> 0,85 (0,20) vs 1,01 (0,51) p = 0,16 (NS)
Sawicki 1999 (110) Allemagne	ECR	Coaguheck	Autocontrôle (2/sem.)	MG+Clinique d'anticoagulation à l'hôpital	<u>Intervalle INR : NP</u> 0,65 (1,04) vs 0,83 (0,95) p = 0,03
Watzke <i>et al.</i> , 2000 (116) Australie	Etude de cohorte	Coaguheck	Autocontrôle (1/sem.)	Clinique spécialisée d' anticoagulation (0,5-1/mois)	<u>INR entre [2 – 3]</u> 0,4 (0,19) vs 0,61 (0,25) <u>INR entre [2,5 – 4,5]</u> 0,21 (0,11) vs 0,5 (0,54) <u>Moyenne :</u> 0,32 (0,18) vs 0,57 (0,40), p < 0,0001

ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; ATO = anticoagulation orale ; FA = fibrillation auriculaire ; VM = valve mécanique ; TE = thromboembolie veineuse ; A = autres ; MG = Médecin généraliste ; NP = non précisé ; ET = écart type ; NS = différence non significative
Variabilité : moyenne de la déviation carrée entre INR mesuré et INR attendu (en fonction de la zone thérapeutique) : $[\text{INR mesuré} - \frac{1}{2}(\text{valeur supérieure de l'INR} + \text{valeur inférieure de l'INR})]^2$

Tableau 11. Résultats : Complications de l'anticoagulation orale (ATO)

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention (Rythme des tests)	Surveillance habituelle (Rythme des tests)	Hémorragie majeure	IVE majeur	Décès
Christensen <i>et al.</i> , 2007 (89)	Méta-analyse (10 ECR)	CoaguChek (9) Protime (1)	Autocontrôle	Multiple*	RR = 0,59 [0,42-0,81]		RR = 0,48 [0,29-0,79]
Heneghan <i>et al.</i> , 2006 (90)	Méta-analyse (14 ECR)	CoaguChek (11) Coumatrack (2) Protime (1)	Autocontrôle (N = 8) ou automesure (N = 6)	Multiple*	RR = 0,65 [0,42-0,99]	RR = 0,45 [0,30-0,68]	RR = 0,61 [0,38-0,98]
Eitz <i>et al.</i> , 2008 (99) Allemagne	ECR	CoaguChek	Autocontrôle (tous 2-3 jrs)	MG (1-2/mois)	$\beta = -0,462 \pm 0,23^{**}$, $p = 0,0451$		NP
Koertke <i>et al.</i> , 2007 (107) Allemagne	ECR	CoaguChek	Autocontrôle (fréquence NP)	MG (fréquence NP)	NP	NP	Amélioration de la survie : 23 % en ITT 33 % en PP
Voeller <i>et al.</i> , 2005 (115) Allemagne	Etude de cohorte	CoaguChek	Autocontrôle (1/sem.)	MG (fréquence NP)	OR = 0,50 [0,03-8,0]	OR = 1,5 [0,15-14,7]	OR = 2,0 [0,43-9,8]

ECR = l'essai clinique comparatif et randomisé ; MG = Médecin généraliste ; NP = non précisé
RR : Risque relatif et son Intervalle de Confiance à 95 %, la référence est le groupe témoin ; ITT = analyse en intention de traité ; PP = analyse en per protocole
* surveillance habituelle multiple : prélèvement par prise de sang analysé à l'hôpital ou au laboratoire d'analyses médicales, surveillance par l'hôpital ou la clinique spécialisée d'anticoagulation orale ou par le médecin généraliste
** = la référence est le groupe intervention

Tableau 12. Organisation de la formation à l'automesure et à l'autocontrôle ; fréquence du contrôle de l'INR

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention	Intervention Rythme des tests		Formation : nombre de sessions, durée, intervenant	Témoins Rythme des tests	
				Protocole	Réalisé		Protocole	Réalisé
Ansell <i>et al.</i> , 1995 (91) Etats-Unis	Etude de cohorte	Coumatrack	Autocontrôle	1/sem.	13,8 jours	En CAC 2 sessions individuelles par une infirmière, durée NP	NP	16 jours
Beyth <i>et al.</i> , 2000 (92) Etats-Unis	ECR	Coumatrack	Automesure	1/sem. le 1 ^{er} mois puis 1/mois	Médiane = 17 jours	A l'hôpital 2 sessions individuelles d'une heure par un médecin	NP	Médiane = 10,5 jours
Christensen <i>et al.</i> , 2006 (94) Danemark	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	1/sem.	NP	À l'hôpital 27 semaines de formation Examen validant	1/mois	NP
Christensen <i>et al.</i> , 2001 (95) Danemark	Etude de cohorte	Coaguchek	Autocontrôle	1/sem.	NP	À l'hôpital 27 semaines de formation Examen validant	1/mois	NP
Christensen <i>et al.</i> , 2007 (93) Danemark	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	1/sem.	NP	À l'hôpital 27 semaines de formation Examen validant	1/mois	NP
Cosmi <i>et al.</i> , 2000 (97) Italie	Cas témoin	Coaguchek	Automesure	1/sem.	NP	En CAC 2 sessions 2 heures en petits groupes Examen validant	NP	NP
Cromheecke <i>et al.</i> , 2000 (98) Hollande	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	0,5-1/sem.	8,6 jours	En CAC 2 sessions par un médecin et une infirmière de 2 heures, en petits groupes (4 à 6 patients)	0,5-1/sem.	9 jours

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention	Intervention Rythme des tests		Formation : nombre de sessions, durée, intervenant	Témoins Rythme des tests	
				Protocole	Réalisé		Protocole	Réalisé
Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2002 (101) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	0,5/sem.	1,6 sem	Lieu de formation NP 2 sessions 1 – 2 heures par une infirmière	NP	5 sem
Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2005 (100) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	0,5/sem.	12,4 jours	Lieu de formation NP 2 sessions 1 – 2 heures par une infirmière	NP	37,9 jours
Gadisseur <i>et al.</i> , 2003 (103) Hollande	ECR	Coaguchek	Autocontrôle Automesure	1/sem. 1/sem.	1/sem. 1/sem.	En CAC 3 sessions 1,5-2 heures par une infirmière et un médecin	NP	3 sem
Khan <i>et al.</i> , 2004 (106) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	Automesure	1/sem.	NP	En CAC 2 sessions 2 heures par un médecin, groupe de 2 à 3 patients	NP	NP
Menéndez-Jandula <i>et al.</i> , 2005 (109) Espagne	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	1/sem.	NP	En CAC 2 sessions 2 heures par une infirmière en petits groupes Examen validant	1/mois	NP
Sawicki, 1999 (110) Allemagne	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	1-2/sem.	NP	En CAC 3 sessions à 1 semaine de 60-90 min par une infirmière, groupe de 3 à 6 patients Examen validant	Toutes 2 sem	NP
Sidhu et O'Kane, 2001 (111) Royaume-Uni	ECR	Coaguchek	Autocontrôle	1/sem.	0,9 à 1,35/sem.	En CAC 2 sessions 3 heures en petits groupes (2 à 5 patients)	NP	0,24/sem.

Auteur, année Pays	Type d'étude	Dispositif	Intervention	Intervention Rythme des tests		Formation : nombre de sessions, durée, intervenant	Témoins Rythme des tests	
				Protocole	Réalisé		Protocole	Réalisé
Sunderji <i>et al.</i> , 2004 (113) Canada	ECR	Pro Time	Autocontrôle	0,5/sem. – 1/mois	9,3 jours	Lieu de formation NP 2 sessions 3 heures par un pharmacien	NP	17,5 jours
Voeller <i>et al.</i> , 2005 (115) Allemagne	Etude de cohorte	Coaguchek	Autocontrôle	NP	NP	Lieu de formation NP Par un médecin généraliste (2 sessions de 2 heures) et un technicien (3 sessions)	NP	NP
Watzke <i>et al.</i> , 2000 (116) Australie	Etude de cohorte	Coaguchek	Autocontrôle	1/sem.	2 733 tests pour 49 patients sur 12 mois (4,6/mois)	En CAC sessions 3 heures en petits groupes (5 à 10 patients)	0,5-1/mois	539 tests pour 53 patients sur 12 mois (0,8/mois)

Tableau 14. Automesure versus autre stratégie de surveillance

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
Lafata <i>et al.</i> , 2000 (122) Etats-Unis	Modélisation Analyse coût- utilité 5 ans	3 cohortes hypothétiques de patients sous AVK suivis pendant 5 ans	3 stratégies de mesure de l'INR : - Automesure à domicile - Mesure par des professionnels avec dispositif d'automesure en CAC - Test en laboratoire d'analyse CoaguChek	- Coûts médicaux directs et non médicaux directs - QALYs par complications évitées - Coûts/QALYs Perspective des fournisseurs de soins Perspective des patients et aidants	Augmentation de la qualité de vie des patients en automesure à domicile par rapport au test en laboratoire (non significative). Hypothèses du modèle : - survenue de complications : sur 5 ans, l'automesure permettrait d'éviter 8,8 complications et la surveillance en CAC avec dispositif d'automesure 3,7. - fréquence de test annuelle : 14/an en surveillance en laboratoire, 23/an dans le cas de la mesure en CAC et 52/an en automesure à domicile. <u>Estimation des coûts pour 100 patients sur 5 ans :</u> Surveillance en laboratoire : 419 514 \$ ₁₉₉₇ (coûts médicaux directs) + 110 223 \$ ₁₉₉₇ (coûts non médicaux directs) = 529 737 \$ ₁₉₉₇ Mesure en CAC avec dispositif : 405 560 \$ ₁₉₉₇ (coûts médicaux directs) + 240 110 \$ ₁₉₉₇ (coûts non médicaux directs) = 645 671 \$ ₁₉₉₇ Automesure à domicile : 526 014 \$ ₁₉₉₇ (coûts médicaux directs) + 96 713 \$ ₁₉₉₇ (coûts non médicaux directs) = 622 727 \$ ₁₉₉₇ En prenant en compte les coûts médicaux et non médicaux directs (liés aux patients), l'automesure à domicile est coût-efficace par rapport à la mesure de l'INR en CAC avec dispositif sur 5 ans. Dans la perspective des offreurs de soins (prise en compte des coûts médicaux directs uniquement), la mesure de l'INR en CAC avec dispositif est coût-efficace par rapport à la surveillance en laboratoire. Le ratio coût-efficacité de l'automesure à domicile par rapport à la mesure en CAC avec dispositif était évalué à 24 818 \$ ₁₉₉₇ par complication évitée.	Industrie pharmaceutique partie prenante (évaluation des données de coût). Données sources clairement explicitées : données cliniques issues d'études publiées et données économiques issues de diverses sources (études publiées, données institutionnelles, avis d'experts). Les résultats estimés du modèle étaient sensibles : - à la variation de la période où l'INR se situe dans la zone thérapeutique ; - à la variation de la fréquence de test annuelle L'étude ne renseignait pas sur la prise en compte des coûts liés à la formation des patients en automesure ni sur les différents modes d'organisation des soins en fonction des stratégies de surveillance.

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
Wurster et Doran 2006 (120) Etats-Unis	Etude d'observation Evaluation économique partielle 1 an	Patients sous AVK depuis plus d'1 an	- Surveillance en laboratoire et ajustement par le médecin (N = 27, suivi 1 an) - Automesure en CAC et ajustement assisté par ordinateur par les infirmiers du CAC (N = 27, suivi 1 an) Même groupe de patients suivis pendant 2 ans selon 2 modes de surveillance Coaguchek	- Coûts médicaux directs - Ressources financières du CAC Perspective non renseignée	Le risque de survenue de complications est moins élevé dans le cas de l'automesure en CAC : OR = 0,057 (IC à 95 % : 0,0067 – 0,49). Les coûts d'hospitalisation sont quasi nuls dans le cas de l'automesure alors que dans le cas de la surveillance usuelle en CAC, le coût moyen d'hospitalisation est de 2706\$ ₂₀₀₆ par patient. Malgré les coûts en matériel, l'utilisation de dispositifs d'automesure en CAC génère des ressources financières supplémentaires pour le CAC : augmentation de la fréquence de test, prise en charge globale des patients, optimisation du temps en personnel.	Qualité méthodologique de l'étude faible Limites : taille de l'échantillon restreint, pas d'analyse de sensibilité, taux de complication très élevé dans le cas de la surveillance en laboratoire peut-être liée à la 1 ^{re} année de suivi des patients (phase de stabilisation du traitement et d'éducation du patient au suivi de son traitement).
Ansell <i>et al.</i> , 1989 (128) Etats-Unis	Etude rétrospective Evaluation économique partielle (comparaison de coûts) 8 semaines	Patients traités à long terme par AVK (> 1 an) 8 semaines	Automesure par les patients en CAC vs surveillance usuelle en CAC (test au laboratoire d'analyse de l'hôpital). N = 20 patients surveillés de façon alternative chaque semaine pendant 8 semaines Prottime	- Coûts médicaux directs - Evaluation du temps en personnel Perspective sociétale	Coût du test en laboratoire : 15,64\$ ₁₉₈₉ versus coût du test en automesure : 7,55 \$ ₁₉₈₉ (p < 0,02) Temps infirmier-patient par test en laboratoire : 8,3 min Temps infirmier-patient par test en automesure : 12,4 min Temps patient global par test en laboratoire : 20 min Temps patient global par test en automesure : 16,2 min Bien que le temps infirmier-patient soit plus long dans le cas de l'automesure (temps lié à l'éducation du patient), le coût global de la surveillance en automesure par les patients dans le cadre d'une CAC installé au sein d'un hôpital est significativement plus faible que la surveillance usuelle de l'INR en CAC (optimisation du temps infirmier lié à la disponibilité immédiate des résultats).	Qualité méthodologique de l'étude faible Industrie pharmaceutique partie prenante. Limites : taille de l'échantillon restreint, le temps passé par le personnel infirmier est le seul déterminant des coûts, pas d'analyse de sensibilité ; les analyses ont été conduites selon une perspective sociétale alors que seuls les coûts médicaux directs étaient évalués

Tableau 15. Autocontrôle versus autre stratégie de surveillance

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
<p>Connock <i>et al.</i>, 2007 (21) Royaume-Uni</p>	<p>Modélisation réalisée à partir d'un essai randomisé SMART (100)</p> <p>Evaluation économique globale : analyse coût-utilité</p> <p>Horizon du modèle : 5 ans et 10 ans</p>	<p>Patients sous AVK à long terme (> 12 mois).</p>	<p>Autocontrôle de l'INR vs surveillance habituelle (surveillance en CAC ou par le médecin)</p>	<p>QALYs Coût/QALY Coûts médicaux directs évalués à partir de l'étude de Jowett <i>et al.</i>, (117) et de données institutionnelles :</p> <p>Perspective du système de santé</p>	<p>Hypothèse : le risque de survenue de complications est déterminé par la qualité du suivi du traitement par AVK (temps passé dans la zone thérapeutique).</p> <p>Sur le plan clinique, pas de différence en termes d'efficacité entre les deux groupes (période où l'INR est dans la zone thérapeutique).</p> <p>Coût incrémental de la surveillance en autocontrôle par rapport à la surveillance habituelle : 122 365£₂₀₀₅ par QALY à l'horizon de 5 ans et 63 655£₂₀₀₅ à l'horizon de 10 ans.</p> <p>Coût incrémental moyen par patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après 5 ans : 903£₂₀₀₅ (IC 95 % : 705£-1105£) - après 10 ans : 1004 £₂₀₀₅ (IC 95 % : 712£-1320£) <p>Gain en QALYs en autocontrôle par rapport à la surveillance habituelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 5 ans : 0,010 par patient (IC 95 % : -0.079 ; 0.103) - à 10 ans : 0,021 (IC 95 % : -0,132 ; 0,179). <p>À l'horizon de 10 ans, la probabilité pour que l'autocontrôle soit une stratégie de surveillance coût-efficace a été estimée à 44 % du point de vue du système de santé anglais.</p> <p>L'autocontrôle n'était pas une stratégie de surveillance efficiente du point de vue du système de santé anglais.</p> <p>Coût additionnel pour le système de santé de la généralisation de la surveillance par autocontrôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - coût incrémental moyen par patient en autocontrôle : 180,21£₂₀₀₅ par an à l'horizon de 5 ans et 100,39£₂₀₀₅ par an à l'horizon de 10 ans - coût additionnel pour le système de santé : entre 8 et 14,3 millions de £₂₀₀₅ - coût additionnel pour le système de santé si le dispositif est à la charge des patients : entre 4,6 et 6,8 millions de £₂₀₀₅. 	<p>Modèle élaboré dans un objectif d'aide à la décision du NHS.</p> <p>Les sources des données utilisées dans le modèle étaient renseignées.</p> <p>Le détail des coûts pris en compte était renseigné. Les coûts d'investissement et à l'entraînement des patients ont été comptabilisés uniquement pour la 1^{re} année.</p> <p>Limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas d'analyse de sensibilité - aucune information relative à la fréquence de test entre les deux stratégies - aucune donnée sur l'impact organisationnel des modes de surveillance - résultats fortement dépendants du contexte organisationnel dans lequel le modèle a été mis en œuvre

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
Jowett <i>et al.</i> , 2006 (117) Royaume-Uni	Etude prospective réalisée à partir de l'essai randomisé SMART (100) Evaluation économique globale : analyse coût-utilité 1 an	Patients sous AVK à long terme (> 1 an).	Autocontrôle de l'INR (N = 337 patients) vs surveillance usuelle (N = 280 patients), (surveillance à l'hôpital, en CAC ou par le médecin) Coaguchek	QALYs Coût/QALY (coûts médicaux et non médicaux directs et coûts indirects recueillis à partir d'un sous-échantillon de patients par questionnaire) Perspective du système de santé Perspective sociétale	<p>Pas de différence en termes d'efficacité entre les deux groupes (période où l'INR est dans la zone thérapeutique).</p> <p>Gain en QALYs en autocontrôle par rapport à la surveillance usuelle, non significatif : + 0,009 (IC 95 % : -0,012 – 0,030)</p> <p>Dans la perspective du système de santé, le coût total annuel moyen de la surveillance en autocontrôle par patient était significativement plus élevé que celui de la surveillance usuelle : 417 £₂₀₀₃ (IC 95 % : 394£ – 442£) vs 122 £₂₀₀₃ (IC 95 % : 103£ – 144£), (p < 0,001)</p> <p>Le coût moyen de la surveillance de l'INR supporté par les patients était significativement plus faible dans le cas de l'autocontrôle : 46£₂₀₀₃ (IC 95 % : 42,98 – 49,31) vs 57£₂₀₀₃ (IC 95 % : 53,65 – 61,49), par patient et par an, (p < 0,001).</p> <p>Dans la perspective sociétale, le coût total moyen de la surveillance en autocontrôle était significativement plus élevé que celui de la surveillance usuelle : 463£₂₀₀₃ vs 180£₂₀₀₃, par patient et par an (p < 0,001).</p> <p>Coût/QALY incrémental de l'autocontrôle (par rapport traitement usuel) : 31 437£₂₀₀₃ par QALY (perspective sociétale) et 32 716 £₂₀₀₃ par QALY (perspective du système de santé).</p> <p>Dans la perspective du système de santé, au seuil d'acceptabilité de 20 000£ par QALY gagné, la probabilité pour que la surveillance en autocontrôle soit coût-efficace était de 30 % et de 46 % pour un seuil de 30 000£ par QALY gagné. Dans la perspective sociétale, pour un seuil de 20 000£ par QALY gagné, la probabilité pour que la surveillance en autocontrôle soit coût-efficace était de 32 % et de 49 % pour un seuil de 30 000£ par QALY gagné.</p>	<p>Essai randomisé de bonne qualité</p> <p>Analyse de sensibilité : le coût moyen en autocontrôle n'était pas sensible à une variation de la durée d'amortissement du coût du dispositif et à la suppression des coûts d'entraînement et d'éducation des patients.</p> <p>Limites de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fréquence de test 2 fois plus élevée imposée dans le groupe en autocontrôle. - dans le groupe témoin, le risque de complications pris en compte était plus faible. - pas d'analyse de sensibilité concernant la fréquence de test et le risque de complications.

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
McCahon <i>et al.</i> , 2007 (118) Royaume-Uni	Etude rétrospective Evaluation économique partielle : comparaison de coûts 1 an	Patients sous AVK à long terme (> 12 mois).	Patients sélectionnés à partir de la population de l'essai clinique randomisé de Fitzmaurice <i>et al.</i> , (100) Autocontrôle de l'INR, N = 38 patients, vs surveillance usuelle, N = 40 patients, (surveillance à l'hôpital, en CAC ou par le médecin). CoaguChek.	Coûts médicaux directs Evaluation des préférences des patients Perspective du système de santé	<p><u>Analyse économique : coût par patient et par an</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée d'amortissement du coût du dispositif = 10 ans Coût de la surveillance en autocontrôle : 193,01 £₂₀₀₃ (175,44 – 210,71) vs 117,60 £₂₀₀₃ (95,22 – 139,97) pour le groupe témoin - Durée d'amortissement du coût du dispositif = 3 ans Coût de la surveillance en autocontrôle : 303,98 £₂₀₀₃ vs 117,60 £₂₀₀₃ pour le groupe témoin - Durée d'amortissement du coût du dispositif = 5 ans Coût de la surveillance en autocontrôle : 240,48 £₂₀₀₃ vs 117,60 £₂₀₀₃ pour le groupe témoin <p>Coût de la surveillance en autocontrôle en fonction de la variation de la fréquence de test et de la durée d'amortissement du dispositif :</p> <p>Durée d'amortissement = 10 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toutes les semaines : 263,30 £₂₀₀₃ - Toutes les 2 semaines : 197,52 £₂₀₀₃ - Toutes les 4 semaines : 164,63 £₂₀₀₃ <p>Durée d'amortissement = 5 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toutes les semaines : 310,77 £₂₀₀₃ - Toutes les 2 semaines : 244,99 £₂₀₀₃ - Toutes les 4 semaines : 212,10 £₂₀₀₃ <p>Durée d'amortissement = 3 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toutes les semaines : 374,27 £₂₀₀₃ - Toutes les 2 semaines : 308,49 £₂₀₀₃ - Toutes les 4 semaines : 275,60 £₂₀₀₃ <p>Même en dehors des conditions de l'essai (fréquence de tests plus faible), le coût de l'autocontrôle est supérieur au coût de la surveillance habituelle. Si la durée d'amortissement du coût du dispositif est de 10 ans et la fréquence de test d'une fois par mois, la différence de coût se réduit à 164,63 £₂₀₀₃ vs 117,60 £₂₀₀₃</p>	<p>Etude rétrospective de bonne qualité. Données de coûts fournies par l'industrie pharmaceutique concernant les dispositifs et les consommables</p> <p>Analyse de sensibilité : variation durée d'amortissement du coût du dispositif et de la fréquence de tests (différents scénarios ont été estimés)</p> <p>Limites de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - non prise en compte des coûts liés à l'entraînement des patients - effectif faible - population d'étude non représentative de l'ensemble des patients sous AVK : sélection des patients par les professionnels et entraînement des patients inclus dans l'étude (patients issus du groupe intervention d'un essai randomisé sur 12 mois).

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats		Commentaires
Fitzmaurice <i>et al.</i> , 2002 (101) Royaume-Uni	Essai randomisé Evaluation économique partielle : comparaison de coûts 6 mois	Patients sous AVK à long terme (> 12 mois) après mise en place d'une prothèse valvulaire mécanique	Autocontrôle à domicile (N = 23 patients) vs surveillance en CAC par des IDE utilisant dispositif d'automesure et ajustement du traitement assisté par ordinateur (N = 26 patients). CoaguChek	Coûts médicaux directs Qualité de vie Perspective du système de santé	Pas de différence significative concernant la période passée dans la zone thérapeutique entre les 2 groupes. Le nombre de tests pour les patients en autocontrôle était significativement plus élevé que dans le cas de la surveillance en CAC : 14,6 tests en autocontrôle vs 5,3 tests en CAC (p < 0,001). Aucune différence significative en termes de qualité de vie entre les deux groupes. Le coût annuel moyen de la surveillance en autocontrôle était significativement plus élevé (environ 4 fois plus élevé) que le coût annuel moyen de la surveillance en CAC : 425£ ₂₀₀₂ (autocontrôle) vs 90£ ₂₀₀₂ (en CAC) (p < 0,001). En autocontrôle à domicile, la fréquence de test et le coût du dispositif étaient les principaux déterminants des coûts : fréquence de test 3 fois plus élevée en autocontrôle et coût du dispositif pris en charge par le CAC.	Qualité de l'étude moyenne. La randomisation a été réalisée à partir d'un groupe de patients formés à l'autocontrôle de l'INR (6 mois). Données de coûts (dispositifs et consommables) fournies par l'industrie pharmaceutique Pas d'analyse de sensibilité effectuée notamment sur la fréquence de test	
Regier <i>et al.</i> , 2006 (121) Canada	Modèle de Markov Evaluation économique globale : analyse coût-utilité 5 ans	Patients traités par AVK pour fibrillations cardiaques ou prothèse valvulaire mécanique	Autocontrôle vs test effectué en laboratoire et ajustement du traitement par le médecin (surveillance usuelle) 2 cohortes hypothétiques de patients suivis pendant 5 ans	- Coûts médicaux directs - QALYs - Coûts/QALYs Perspective de l'assurance-maladie	Hypothèses du modèle, sur 5 ans et pour 100 patients : l'autocontrôle permettrait d'éviter 3,5 complications thromboemboliques majeures, 0,79 événement hémorragique majeur et 0,12 décès. - Gain en QALY : 0,07 (IC 95 % : 0,06 – 0,08) en faveur de l'autocontrôle pour 100 patients sur 5 ans - Coût annuel de la surveillance en autocontrôle : 352 Can\$ ₂₀₀₃ par patient - Coût annuel de la surveillance usuelle : 357 Can\$ ₂₀₀₃ par patient Compte tenu des complications évitées, coût marginal de la surveillance en autocontrôle (vs traitement usuel) : 989 Can\$ ₂₀₀₃ (IC 95 % : 310 Can\$ ₂₀₀₃ -1655 Can\$ ₂₀₀₃) par patient sur 5 ans. Coût/QALY incrémental de l'autocontrôle (par rapport à la surveillance usuelle) : 14 129 Can\$ ₂₀₀₃ /QALY gagnées sur 5 ans. L'autocontrôle est une stratégie de surveillance coût-efficace par rapport au suivi par le médecin traitant du point de vue du système de santé canadien.	Modèle de bonne qualité méthodologique Valorisation des coûts peu renseignée Données cliniques issues d'un seul essai. Les résultats étaient robustes aux analyses de sensibilité (taux de complications, nombre de consultations médicales, ressources utilisées, qualité de vie). Limites : - meilleur suivi des patients en autocontrôle - sélection des patients en autocontrôle (patients capables de se tester et d'ajuster seul leur traitement). - validité externe limitée	

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
Müller <i>et al.</i> , 2001 (125) Allemagne	Etude rétrospective Etude réalisée à partir de la cohorte GELIA German Experience with Low Intensity Anticoagulation, (129) : cohorte de 10 000 patients suivis pendant 10 ans Evaluation économique globale	Patients traités par AVK pour prothèse valvulaire mécanique	Autocontrôle vs surveillance des patients en laboratoire et suivi par le médecin traitant Etude réalisée sur un sous-groupe de 355 patients issus de l'étude GELIA (129) Dispositif non renseigné	- Incidence liée aux complications (incidents thromboemboliques et épisodes hémorragiques) - Coûts directs - Coûts indirects Perspective de l'assurance-maladie	Estimation du coût total lié à la survenue de complications pour 10 000 patients sur 10 ans : - incidents thromboemboliques : 26 millions (DM) - épisodes hémorragiques : 54 millions (DM) (coûts indirects plus élevés dans le cas d'épisodes hémorragiques). Diminution de 30 % de l'incidence liée aux complications sévères (quel que soit le type) pour les patients en autocontrôle par rapport à la surveillance usuelle. Les épisodes hémorragiques et, dans une moindre mesure, les incidents thromboemboliques constituent les principaux déterminants des coûts. Pour 5 000 patients suivis sur 10 ans en autocontrôle, le ratio coût-efficacité est de 105 000 DM par année de vie gagnée.	Qualité méthodologique faible. Les coûts relatifs à la prise en charge des complications ont été valorisés à partir de données publiées Manque d'informations relatives à la fréquence des tests des stratégies évaluées. Limites de l'étude : sélection des patients, pas d'analyse de sensibilité, résultats non généralisables, validité externe des conclusions limitée.
Taborski <i>et al.</i> , 1999 (127) Allemagne	Etude rétrospective Evaluation économique partielle (comparaison de coûts) 1 an	Patients sous AVK	Autocontrôle vs test en laboratoire et suivi par le médecin traitant Coaguheck	Coûts médicaux directs (pris en charge par l'assurance-maladie) Comparaison du coût des stratégies de surveillance par patient et par an. Perspective de l'assurance-maladie	<u>Evaluation du coût de traitement par complication :</u> - Incident thromboembolique mineur : 97,80 DM ₁₉₉₉ - Incident thromboembolique majeur : 19 777 DM ₁₉₉₉ - Episode hémorragique mineur : 53,90 DM ₁₉₉₉ - Episode hémorragique majeur : 20 341 DM ₁₉₉₉ <u>Evaluation du coût de prise en charge des complications en fonction des deux stratégies :</u> - En autocontrôle : 723,60 DM ₁₉₉₉ par patient et par an - En laboratoire + médecin traitant : 1771,68 DM ₁₉₉₉ par patient et par an coût du test + coût des complications = coût total de la surveillance - En autocontrôle : 618,86 DM ₁₉₉₉ + 723,60 DM ₁₉₉₉ = 1342,46 DM ₁₉₉₉ par patient/an - En laboratoire + médecin traitant : 289,80 DM ₁₉₉₉ + 1771,68 DM ₁₉₉₉ = 2061,48 DM ₁₉₉₉ par patient/an L'autocontrôle diminue le coût du traitement de 719,02 DM ₁₉₉₉ par patient/an.	Qualité de l'étude faible Dans cette étude, le principal déterminant des coûts est lié à la fréquence de survenue des complications et au coût de leur prise en charge évalué à partir de données publiées. Absence d'analyse de sensibilité Absence d'informations sur les modes d'organisation des deux stratégies La validité externe de cette étude est limitée.

Tableau 16. Utilisation d'un dispositif de mesure de l'INR par les professionnels de santé *versus* autre stratégie de surveillance

Auteurs, année, pays	Type d'étude Horizon	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
Fitzmaurice 2006 (123) Royaume-Uni	Essai randomisé Evaluation économique partielle 1 an	Patients traités par AVK.	Surveillance par les en CAC par des infirmiers utilisant un dispositif d'automesure avec ajustement thérapeutique assisté par ordinateur (N = 122) vs surveillance usuelle en CAC (N = 102) vs surveillance à l'hôpital (N = 143) Thrombotrak	Coûts médicaux directs Perspective du système de santé	Données d'efficacité : augmentation de la période où l'INR est dans la zone cible et diminution du risque de complications dans le cas de la surveillance en CAC avec dispositif - Coût moyen de la surveillance en CAC avec dispositif : 100£ ₂₀₀₆ (160\$ ₂₀₀₆) par patient et par an. - Coût moyen de la surveillance usuelle en CAC : 169 £ ₂₀₀₆ (270\$ ₂₀₀₆) par patient et par an. - Coût moyen de la surveillance à l'hôpital : 69£ ₂₀₀₆ (110\$ ₂₀₀₆) par patient et par an. Déterminants des coûts dans le cas du groupe utilisant un dispositif : formation des infirmiers et fréquence des tests Déterminants des coûts dans le cas de la surveillance usuelle en CAC : nombre de patients pris en charge par les infirmiers et coûts de fonctionnement.	Qualité méthodologique de l'étude faible Aucune information sur la valorisation des coûts. Pas d'analyse de sensibilité. Infirmiers formés aux bonnes pratiques Les données d'efficacité concernent l'intégralité de la prise en charge : il n'était pas possible de séparer l'efficacité du dispositif, du système d'ajustement du traitement ou de la prise en charge par des infirmiers formés au suivi du traitement.
Parry <i>et al.</i> , 2000 (126) Royaume-Uni	Essai randomisé Evaluation économique partielle (comparaison de coûts) 1 an	Patients traités par AVK.	Surveillance en CAC par des infirmiers utilisant un dispositif d'automesure avec ajustement thérapeutique assisté par ordinateur, (N = 122 patients) vs surveillance usuelle à l'hôpital (N = 102 patients) Thrombotrak	Coûts médicaux directs Perspective du système de santé Données d'efficacité issues d'un essai randomisé multicentrique	Le nombre de visites effectuées en CAC par les patients était significativement plus élevé dans le cas de l'utilisation du dispositif que dans le cas de la surveillance à l'hôpital (p < 0,001). Le coût moyen par patient était significativement plus élevé dans le cas de l'utilisation du dispositif que dans le cas de la surveillance à l'hôpital : 169,62£ ₁₉₉₆ vs 69,08£ ₁₉₉₆ (IC, 95 % : 149-190) Le coût moyen de la 1 ^{re} visite par patient était significativement plus élevé dans le cas de la surveillance par des infirmiers utilisant un dispositif de mesure en CAC : 25,41£ ₁₉₉₆ vs 13,89£ ₁₉₉₆ (p < 0,001). Le coût moyen de la surveillance par des infirmiers utilisant un dispositif d'automesure en CAC était sensible à une variation des coûts des équipements et consommables et à une variation du nombre de patients.	Qualité méthodologique de l'étude bonne. Analyse de sensibilité : nombre de patients par infirmier utilisant le dispositif d'automesure, coût du dispositif, coût du matériel. Le coût lié au traitement des complications n'était pas pris en compte.

Auteurs pays	année, Horizon	Type d'étude	Population	Stratégies évaluées Intervention	Quantification des coûts et des conséquences Perspective	Résultats	Commentaires
Claes <i>et al.</i> , 2006 (119) Belgique		Etude prospective Analyse coût- efficacité fondée sur un essai randomisé : Etude BISOAT (96) 6 mois	Médecins généralistes et patients traités par AVK 66 médecins généralistes et 834 patients	Pratiques des médecins généralistes : Gpe A : [formation + guidelines+ information des patients] Gpe B : [idem] + compte rendu sur l'amélioration des pratiques tous les 2 mois Gpe C : [idem] + mesure par les médecins par l'utilisation de Coaguchek Gpe D : [idem] + ajustement thérapeutique automatisé.	Qualité de vie Coûts médicaux directs Ratio incrémental coût- efficacité par médecin généraliste sur 6 mois Perspective des fournisseurs de soins.	Coût par patient par mois groupe A : 50,62€ Coût par patient par mois groupe B : 51,61€ Coût par patient par mois groupe C : 36,74€ Coût par patient par mois groupe D : 53,20€ La mesure de l'INR par Coaguchek permet de réduire les coûts de 14,13€ par test. La stratégie C est coût-efficace. L'analyse de sensibilité montre que le ratio coût-efficacité relatif à la stratégie C était sensible aux variations des coûts de laboratoire : dans le cas d'une diminution des coûts de laboratoire, cette stratégie n'était plus coût-efficace. La prolongation de la durée de l'expérimentation améliore le ratio coût-efficacité de cette stratégie, de même que l'augmentation du nombre de médecins généralistes et du nombre de patients inclus dans le programme C.	Bonne qualité méthodologique Données de coût fournies par l'industrie pharmaceutique. L'intervention ne concerne pas uniquement l'utilisation du dispositif d'automesure ; il est difficile d'évaluer l'impact de l'utilisation du dispositif, de l'effet lié à la formation des médecins et à l'éducation des patients. Les coûts imputés aux patients ne sont pas pris en compte.
Cheung <i>et al.</i> , 2003 (124) Etats-Unis		Etude prospective Evaluation économique partielle (comparaison de coûts) 2 ans	Patients âgés (âge moyen : 67 ans) traités par AVK pour pathologie cardiaque dans le cas d'une prise en charge à domicile.	Mesure par des infirmiers à domicile (N = 35 patients) vs prise en charge usuelle (laboratoire d'analyses) Coaguchek et Basel	Coûts médicaux directs Perspective de l'organisme de soins à domicile et du système de santé	Coût moyen du test avec un dispositif de mesure : 6,85\$ ¹⁹⁹⁹ par INR (consommables, dépréciation de l'appareil, entraînement, contrôle qualité, tests de confirmation effectués en laboratoire). - Coût du test effectué en laboratoire (perspective du système de santé) : 17,30\$ ¹⁹⁹⁹ par INR (coûts en personnel, prise en charge des coûts de transport, coûts des tests en laboratoire). - Coût du test effectué en laboratoire (perspective de l'organisme de soins à domicile) : 10,67\$ ¹⁹⁹⁹ (sans les coûts de laboratoire non pris en charge par l'organisme de soins à domicile). - Economies réalisées dans la perspective du système de santé : 10,45\$ ¹⁹⁹⁹ par test, p < 0,001 – (IC 95 % : 8,01\$; 12,90\$). - Economies réalisées dans la perspective de l'organisme de soins à domicile : 3,82\$ par test, p = 0,003 – (IC 95 % : 1,37\$; 6,26\$)	Qualité méthodologique de l'étude faible L'étude se limite au cas des patients pris en charge à domicile par des infirmiers dans le cas de pathologies cardiaques – échantillon faible. Pas d'analyse de sensibilité des résultats en particulier concernant le nombre de tests effectués.

ANNEXE 5. DEFINITION ET GENERALITE

L'évaluation économique en santé : définitions et généralités

- **Coût de la maladie ou d'une stratégie de soins**

La notion de coût de la maladie ou d'une stratégie de soins se fonde sur le fait que la maladie et son traitement engendrent un poids pour le patient, sa famille, les fournisseurs de soins, l'assurance maladie et la société. Les analyses de coût cherchent à quantifier cette charge en l'exprimant en termes monétaires (135).

Le coût total d'une pathologie ou d'une stratégie de soins se répartit en **coûts directs** et **coûts indirects** :

- les coûts directs sont composés des coûts directs médicaux et des coûts directs non médicaux. Les coûts directs médicaux recouvrent l'utilisation des ressources médicales telles que les consultations chez le généraliste ou le spécialiste, l'hospitalisation, les actes de kinésithérapie, les médicaments, les examens complémentaires, etc. Les coûts directs non médicaux sont les coûts engendrés par l'impact de l'état de santé d'un individu sur sa vie et celle de son entourage se traduisant soit par du « temps perdu » soit par des débours monétaires (temps et coût d'accès aux services de santé, temps de garde des enfants ou d'apparentés, les temps de visite de la famille, etc.) ;
- les coûts indirects recouvrent principalement les « opportunités perdues » pour le patient se traduisant par des pertes ou des baisses de productivité et de production attribuables à la maladie ainsi qu'à des pertes de vie humaine.

- **Perspective retenue pour l'évaluation des coûts**

Selon la perspective choisie, il existe différentes méthodes de mesure des coûts et des résultats. Un coût ne peut être défini que si l'on opère un choix sur le point de vue retenu à savoir : les familles, les producteurs de biens et de soins médicaux (hôpitaux, médecins libéraux, industriels), les acheteurs (ARH, Assurance-maladie, comité économique des produits de santé), les régulateurs du système de soins et la collectivité (135). Il importe donc que pour une étude donnée soit (ent) précisé(s) le ou les point(s) de vue adopté(s) : incidence ou prévision budgétaire pour l'Assurance Maladie, les établissements de santé, etc., ou impact sur la consommation totale de biens et soins médicaux quel qu'en soit le financeur et sur la santé publique (perspective sociétale).

- **Evaluation économique partielle – globale**

L'analyse économique se définit comme l'analyse comparative d'options possibles, sur la base de leurs coûts comme de leurs conséquences.

On parle d'évaluation économique partielle dans le cas d'analyses où seuls les coûts des options sont étudiés (les études ne remplissent pas les deux conditions d'une évaluation économique, coûts et conséquences).

Seule l'évaluation économique globale permet de répondre à la question de l'efficacité. On distingue 4 types d'évaluation économique globale :

- analyse de minimisation des coûts : les études de minimisation des coûts sont utilisées dans les cas où les stratégies comparées diffèrent uniquement par les coûts. L'évaluation de l'efficacité est essentiellement dans ce cas la recherche du programme le moins coûteux (analyse de minimisation des coûts qui peut être considérée comme un cas particulier de l'analyse coût-efficacité) ;
- analyse coût-efficacité : les études coût-efficacité sont utilisées quand on cherche à déterminer la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné ou

inversement, lorsque l'on cherche à atteindre un objectif médical donné, au moindre coût. L'efficacité est mesurée par un indicateur de résultat clinique ou un indicateur objectif de l'état de santé ;

- analyse coût-utilité : les études coût-utilité constituent une généralisation des études de type coût-efficacité concernant le résultat obtenu. Son intérêt théorique est de pouvoir disposer d'un indicateur synthétique de résultat. Cette analyse nécessite de connaître les préférences des patients. L'analyse coût-utilité est particulièrement utilisée lorsque les impacts sur la survie et/ou la qualité de vie sont des critères importants pour juger des résultats des effets de stratégies de santé ;
- analyse coût-bénéfice : les études coût-bénéfice doivent permettre de déterminer si une stratégie de santé dégage un bénéfice net pour la société. L'analyse coût-bénéfice se distingue de l'analyse coût-efficacité en ce qu'elle implique que tous les coûts et toutes les conséquences soient exprimés en termes monétaires.

- **Approche QALY (Quality Adjusted Life Years)**

Le résultat d'une stratégie thérapeutique peut être décrit selon plusieurs dimensions : économique, efficacité thérapeutique, impact sur la qualité de vie. L'efficacité économique d'une stratégie thérapeutique est mesurée par le quotient de la valeur des moyens qu'elle a mobilisée par une mesure du résultat qu'elle a permis d'atteindre. Lorsque le résultat est décrit par plus d'une dimension, le calcul de ce quotient n'est envisageable que lorsqu'il est possible de réaliser une agrégation pertinente de ces dimensions en un critère numérique unique. L'approche QALYs (Quality Adjusted Life Years, i.e. années de vie ajustées sur la qualité de vie) propose une procédure qui vise à agréger un critère d'efficacité, en général le nombre d'années de vie gagnées, avec un critère mesurant la qualité de vie dans laquelle ces années seront vécues (135).

REFERENCES

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antivitamines K (AVK). Saint-Denis : Afssaps ; 2003.
2. Leger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thromb Vaiss* 2003 ; 15 (6) : 288-90.
3. Centre de Pharmacovigilance, Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. *BMJ* 2000 ; 320 (7241) : 1036.
4. 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.
5. Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K. *Urgence Prat* 2002 ; (54).
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Lettre aux prescripteurs. Le bon usage des traitements anticoagulants par antivitamines K (AVK). Saint-Denis : Afssaps ; 2004.
7. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les médicaments antivitamine K (AVK). Suivi biologique du traitement par antivitamine K. Étude de 2000. Saint-Denis : Afssaps ; 2004.
8. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les médicaments antivitamine K (AVK). Suivi biologique du traitement par antivitamine K. Étude de 2003. Saint-Denis : Afssaps ; 2004.
9. 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.
10. 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.
11. Mahé I, Bal Dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF. 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. *Presse Méd* 2006 ; 35 (12) : 1797-803.
12. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation : the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007 ; 23 (2) : 83-91.
13. 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.
14. Ordonnance n°2001-198 du 1er mars 2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. *Journal Officiel* ; 3 mars 2001.
15. Haute Autorité de Santé. CoaguChek XS, dispositif d'automesure de l'INR. Avis de la commission du 18 avril 2007. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 2007.
16. Haute Autorité de Santé. INRatio, dispositif d'automesure de l'INR. Avis de la commission du 18 avril 2007. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 2007.
17. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986 ; 1 : 307-10.
18. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996 ; 313 (7052) : 275-83.
19. Medical Service Advisory Committee. The use of INR point-of-care testing in general practice. Assessment report. Canberra : MSAC ; 2005.
20. Hobbs FD, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Wilson S, Hyde CJ, Thorpe GH, *et al.* A review

of near patient testing in primary care. *Health Technol Assess* 1997 ; 1 (5) : i-229.

21. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy : a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007 ; 11 (38) : 1-86.

22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Point-of-care monitoring devices for long-term oral anticoagulation therapy : clinical and cost effectiveness. Ottawa (ON) : CADTH ; 2007.

23. British Society of Haematology Task Force for Haemostasis and Thrombosis, Fitzmaurice DA, Machin SJ. Recommendations for patients undertaking self management of oral anticoagulation. *BMJ* 2001 ; 323 (7319) : 985-9.

24. Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S, Mackie I, Murray ET, Machin SJ, *et al.* An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. *Br J Haematol* 2005 ; 131 (2) : 156-65.

25. Italian Federation of Anticoagulation Clinics, Baudo F, Berrettini M, Ciavarella N, Dettori AG, Finazzi G, *et al.* Self-testing and self-monitoring of oral anticoagulant therapy : consensus of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics. *Haematologica* 2003 ; 88 (Suppl 3).

26. International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation, Ansell J, Jacobson A, Levy J, Völer H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines. *Int J Cardiol* 2005 ; 99 (1) : 37-45.

27. Italian Federation of Anticoagulation Clinics. A guide to oral anticoagulant treatment. Recommendations of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). *Haematologica* 2003 ; 88 (Suppl 2).

28. Royal College of Pathologists. Guidelines on point-of-care testing. London : RCP ; 2004.

29. Institute of Biomedical Science. Point-of-care testing (near-patient testing). Guidance on the involvement of the clinical laboratory. London : IBMS ; 2000.

30. International Federation of Biomedical Laboratory Sciences-. IFBLS policies for near-patient testing. 2007. <[http : //www.ifbls.org/how/POCT.pdf](http://www.ifbls.org/how/POCT.pdf)> [consulté le 19-4-2007].

31. Washington State Clinical Laboratory Advisory Council. Point-of-care testing guidelines. 2005. <[http : //ww2.doh.wa.gov/hsqa/fsl/Documents/LQA_Docs/POCT_2005.pdf](http://ww2.doh.wa.gov/hsqa/fsl/Documents/LQA_Docs/POCT_2005.pdf)> [consulté le 19-4-2007].

32. Medical Devices Agency. Management and use of IVD point of care test devices. *Bulletin Device*. Belfast : MDA ; 2002.

33. Christensen TD. Self-management of oral anticoagulant therapy : a review. *J Thromb Thrombolysis* 2004 ; 18 (2) : 127-43.

34. Tripodi A. Prothrombin time international normalized ratio monitoring by self-testing. *Curr Opin Hematol* 2004 ; 11 (3) : 141-5.

35. Chapman DC, Stephens MA, Hamann GL, Bailey LE, Dorko CS. Accuracy, clinical correlation, and patient acceptance of two handheld prothrombin time monitoring devices in the ambulatory setting. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 (7-8) : 775-80.

36. Hobbs FDR, Fitzmaurice DA, Murray ET, Holder R, Rose PE, Roper JL. Is the international normalised ratio (INR) reliable? A trial of comparative measurements in hospital laboratory and primary care settings. *J Clin Pathol* 1999 ; 52 (7) : 494-7.

37. Koerner SD, Fuller RE. Comparison of a portable capillary whole blood coagulation monitor and standard laboratory methods for determining international normalized ratio. *Mil Med* 1998 ; 163 (12) : 820-5.

38. Plaza-Costa A, Garcia-Romero P, Poveda-Roda R, Bagan JV, Silvestre-Donat FJ, Cervero JA. A comparative study between INR and the determination of prothrombin time with the CoaguChek (r) portable coagulometer in the dental treatment of anticoagulated patients. *Med Oral* 2002 ; 7 (2) : 133-5.

39. Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Carter C, Chambers K, Davies C, *et al.* Clinical impact of point-of-care vs laboratory measurement of anticoagulation. *Am J Clin Pathol* 2005 ; 123 (2) : 184-8.

40. Tripodi A, Bressi C, Carpenedo M, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM. Quality assurance program for whole blood

prothrombin time-international normalized ratio point-of-care monitors used for patient self-testing to control oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004 ; 113 (1) : 35-40.

41. Vacas M, Lafuente PJ, Unanue I, Santos M, Iriarte JA. Therapeutic concordance of two portable monitors and two routine automatic oral anticoagulant monitoring systems using as reference the manual prothrombin time technique. *Hematol J* 2003 ; 4 (3) : 214-7.

42. Braun S, Watzke H, Hasenkam JM, Schwab M, Wolf T, Dovifat C, *et al.* Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost* 2007 ; 97 (2) : 310-4.

43. Finsterer J, Stöllberger C, Hopmeier P. Home-made anticoagulation monitor vs. CoaguCheck-Plus® monitoring of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2000 ; 98 (6) : 571-5.

44. Daly M, Murphy AW, O'Hanlon C, Cosgrove A, McKeown D, Egan E. Primary care anticoagulant management using near patient testing. *Ir J Med Sci* 2003 ; 172 (1) : 30-2.

45. Boldt J, Walz G, Triem J, Suttner S, Kumle B. Point-of-care (POC) measurement of coagulation after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 (11) : 1187-93.

46. Dorfman DM, Goonan EM, Boutilier MK, Jarolim P, Tanasijevic M, Goldhaber SZ. Point-of-care (POC) *versus* central laboratory instrumentation for monitoring oral anticoagulation. *Vasc Med* 2005 ; 10 (1) : 23-7.

47. Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS. Accuracy of a portable International Normalization Ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy : comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thromb Res* 1998 ; 92 (1) : 11-7.

48. Havrda DE, Hawk TL, Marvin CM. Accuracy and precision of the CoaguChek S *versus* laboratory INRs in a clinic. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 (5) : 769-75.

49. Jackson SL, Peterson GM, Vial JH, Jupe DML. Improving the outcomes of anticoagulation : an evaluation of home follow-

up of warfarin initiation. *J Intern Med* 2004 ; 256 (2) : 137-44.

50. Murray ET, Fitzmaurice DA, Allan TF, Hobbs FDR. A primary care evaluation of three near patient coagulometers. *J Clin Pathol* 1999 ; 52 (11) : 842-5.

51. Phillips EM, Buchan DA, Newman N, Rajan A, Zia S. Low-molecular-weight heparin may alter point-of-care assay for international normalized ratio. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 (10) : 1341-7.

52. Wong C, Lim M, Chiang T, Lee LH. Evaluation on the use of a portable unit versus the laboratory for the monitoring of International Normalized Ratio (INR) in orally anticoagulated patients. *Ann Acad Med Singapore* 2002 ; 31 (2) : 145-9.

53. Attermann J, Andersen NT, Korsgaard H, Maegaard M, Hasenkam JM. Precision of INR measured with a patient operated whole blood coagulometer. *Thromb Res* 2003 ; 110 (1) : 65-8.

54. 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. *Thromb Res* 2000 ; 100 (4) : 279-86.

55. Gosselin R, Owings JT, White RH, Hutchinson R, Branch J, Mahackian K, *et al.* A comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 (5) : 698-703.

56. Hentrich DP, Fritschi J, Müller PR, Wuillemin WA. INR comparison between the CoaguChek® S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007 ; 119 (4) : 489-95.

57. Jackson SL, Bereznicki LR, Peterson GM, Marsden KA, Jupe DML, Tegg E, *et al.* Accuracy, reproducibility and clinical utility of the CoaguChek S portable international normalized ratio monitor in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Lab Haematol* 2004 ; 26 (1) : 49-55.

58. Jonsson M, Hillarp A, Svensson P. Comparison between CoaguChek S- and Owren-type prothrombin time assay for

-
- monitoring anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2004 ; 114 (2) : 83-9.
59. Khoschnewis S, Hannes FM, Tschopp M, Wullemin WA. INR comparison between the CoaguChek® Pro PT (N) and a standard laboratory method. *Thromb Res* 2004 ; 113 (5) : 327-32.
60. Lizotte A, Quessy I, Vanier MC, Martineau J, Caron S, Darveau M, *et al.* Reliability, validity and ease of use of a portable point-of-care coagulation device in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *J Thromb Thrombolysis* 2002 ; 14 (3) : 247-54.
61. Loebstein R, Kurnik D, Lubetsky A, Ezra D, Halkin H. Potential dosing errors using portable prothrombin time monitoring devices. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003 ; 14 (5) : 479-83.
62. McBane RD, Felty CL, Hartgers ML, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Importance of device evaluation for point-of-care prothrombin time international normalized ratio testing programs. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80 (2) : 181-6.
63. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Point-of-care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. A multicenter clinical experience. *Am J Clin Pathol* 2001 ; 115 (2) : 288-96.
64. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Prothrombin measurement using a patient self-testing system. *Am J Clin Pathol* 2001 ; 115 (2) : 280-7.
65. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AM, Tripodi A, Shiach C, *et al.* Reliability of international normalised ratios from two point of care test systems : comparison with conventional methods. *BMJ* 2003 ; 327 (7405) : 30.
66. Reed C, Rickman H. Accuracy of International Normalized Ratio determined by portable whole-blood coagulation monitor *versus* a central laboratory. *Am J Health Syst Pharm* 1999 ; 56 (16) : 1619-23.
67. Rigelsky JM, Choe HM, Curtis DM, Brosnan MJ, Mitrovich S, Streetman DS. Accuracy of the avosure PT pro system compared with a hospital laboratory standard. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 (3) : 380-5.
68. Shermock KM, Bragg L, Connor JT, Fink J, Mazzoli G, Kottke-Marchant K. Differences in warfarin dosing decisions based on international normalized ratio measurements with two point-of-care testing devices and a reference laboratory measurement. *Pharmacotherapy* 2002 ; 22 (11) : 1397-404.
69. Sirithunyanont C, Bhuripanyo K, Kangkagate C, Winyarat W, Srichaya P, Wangtip K. Accuracy of international normalized ratio determined by portable venous-blood coagulation monitor *versus* a central laboratory. *J Med Assoc Thai* 2003 ; 86 (Suppl 1) : S67-S75.
70. Taborski U, Braun SL, Völer H. Analytical performance of the new coagulation monitoring system INRatio^{RM} for the determination of INR compared with the coagulation monitor CoaguChek® S and an established laboratory method. *J Thromb Thrombolysis* 2004 ; 18 (2) : 103-7.
71. Vacas M, Fernandez MA, Martinez-Brotons F, Lafuente PJ, Ripoll F, Alvarez C, *et al.* Comparative study of a portable prothrombin time monitor employing three different systems in oral anticoagulant units. *Haemostasis* 2001 ; 31 (1) : 18-25.
72. Vacas M, Lafuente PJ, Cuesta S, Iriarte JA. Comparative study of a portable monitor for prothrombin time determination, CoaguChek®, with three systems for control of oral anticoagulant treatment. *Haemostasis* 1998 ; 28 (6) : 321-8.
73. van den Besselaar AMHP. A comparison of INRs determined with a whole blood prothrombin time device and two international reference preparations for thromboplastin. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 (3) : 410-2.
74. van den Besselaar AMHP, Breddin K, Lutze G, Parker-Williams J, Taborski U, Vogel G, *et al.* Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995 ; 6 (8) : 726-32.
75. Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2004 ; 91 (2) : 225-32.
76. Sunderji R, Fung A, Gin K, Shalansky K, Carter C. Patient self-management of oral anticoagulation : a review. *Can J Cardiol* 2003 ; 19 (8) : 931-5.
77. Yang DT, Robetorye RS, Rodgers GM. Home prothrombin time monitoring : a
-

-
- literature analysis. Am J Hematol 2004 ; 77 (2) : 177-86.
78. Koertke H, Minami K, Boethig D, Breyman T, Seifert D, Wagner O, *et al.* INR self-management permits lower anticoagulation levels after mechanical heart valve replacement. Circulation 2003 ; 108 (Suppl 2) : II75-II78.
79. Koertke H, Zittermann A, Minami K, Tenderich G, Wagner O, El-Arousy M, *et al.* Low-dose international normalized ratio self-management : a promising tool to achieve low complication rates after mechanical heart valve replacement. Ann Thorac Surg 2005 ; 79 (6) : 1909-14.
80. Gardiner C, Williams K, Longair I, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. A randomised control trial of patient self-management of oral anticoagulation compared with patient self-testing. Br J Haematol 2006 ; 132 (5) : 598-603.
81. Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. Br J Haematol 2005 ; 128 (2) : 242-7.
82. Christensen TD, Andersen NT, Attermann J, Hjortdal VE, Maegaard M, Hasenkam JM. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant therapy themselves. Eur J Cardiothorac Surg 2003 ; 23 (3) : 292-8.
83. Ferretti G, Carlini P, Felici A, Ciccarese M, Cognetti F, Giannarelli D, *et al.* Self-monitoring *versus* standard monitoring of oral anticoagulation. Thromb Res 2007 ; 119 (3) : 389-90.
84. Fitzmaurice DA, Murray ET, Hobbs FDR. Self-management of oral anticoagulation. Lancet 2000 ; 356 (9239) : 1437.
85. Keeling DM. Rebuttal : a prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. Thromb Haemost 2000 ; 84 (5) : 931-2.
86. Taborski U, Plesch W. Equivalence of capillary *versus* venous INR results and patient- *versus* professional-determined INR values using the CoaguChek® S system. Clin Appl Thromb Hemost 2002 ; 8 (2) : 187-9.
87. Koertke H, Minami K, Bairaktaris A, Wagner O, Koerfer R. INR self-management following mechanical heart valve replacement. J Thromb Thrombolysis 2000 ; 9 (Suppl 1) : S41-S45.
88. Koertke H, Zittermann A, Mommertz S, El-Arousy M, Litmathe J, Koerfer R. The Bad Oeynhausen concept of INR self-management. J Thromb Thrombolysis 2005 ; 19 (1) : 25-31.
89. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy. A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2007 ; 118 (1) : 54-61.
90. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation : a systematic review and meta-analysis. Lancet 2006 ; 367 (9508) : 404-11.
91. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Nozzolillo E, Peterson AM, Fish L. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. Arch Intern Med 1995 ; 155 (20) : 2185-9.
92. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000 ; 133 (9) : 687-95.
93. Christensen TD, Maegaard M, Sorensen HT, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self- *versus* conventional management of oral anticoagulant therapy. Effects on INR variability and coumarin dose in a randomized controlled trial. Am J Cardiovasc Drugs 2007 ; 7 (3) : 191-7.
94. Christensen TD, Maegaard M, Sorensen HT, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management *versus* conventional management of oral anticoagulant therapy. A randomized, controlled trial. Eur J Intern Med 2006 ; 17 (4) : 260-6.
95. Christensen TD, Attermann J, Pilegaard HK, Andersen NT, Maegaard M, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy for mechanical heart valve patients. Scand Cardiovasc J 2001 ; 35 (2) : 107-13.
96. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermylen J, Fieuws S, *et al.* The Belgian improvement study on oral anticoagulation therapy : a randomized clinical trial. Eur Heart J 2005 ; 26 (20) : 2159-65.
97. Cosmi B, Palareti G, Carpanedo M, Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo P, *et al.* Assessment
-

- of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose : a multicenter study on home use of portable prothrombin time monitor (COAGUCHECK). *Haematologica* 2000 ; 85 (8) : 826-31.
98. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJM, Prins MH, Hutten BA, *et al.* Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic : a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000 ; 356 (9224) : 97-102.
99. Eitz T, Schenk S, Fritzsche D, Bairaktaris A, Wagner O, Koertke H, *et al.* International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2008 ; 85 (3) : 949-54.
100. Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S, *et al.* Self management of oral anticoagulation : randomised trial. *BMJ* 2005 ; 331 (7524) : 1057.
101. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FDR. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol* 2002 ; 55 (11) : 845-9.
102. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing : a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 (15) : 2343-8.
103. Gadisseur APA, Breukink-Engbers WGM, van der Meer FJM, van den Besselaar AMH, 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. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 (21) : 2639-46.
104. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L, Gronnesby H, Halborg J, Christensen TD, *et al.* Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; 11 (5) : 935-42.
105. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998 ; 5 (3 Suppl 1) : 19-24.
106. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol* 2004 ; 126 (4) : 557-64.
107. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Koerfer R. Self-management of oral anticoagulation therapy improves long-term survival in patients with mechanical heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 (1) : 24-9.
108. Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement : is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001 ; 72 (1) : 44-8.
109. 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 : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 (1) : 1-10.
110. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation : a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999 ; 281 (2) : 145-50.
111. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation : results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 72 (5) : 1523-7.
112. Shlach CR, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic : a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *Br J Haematol* 2002 ; 119 (2) : 370-5.
113. 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. *Can J Cardiol* 2004 ; 20 (11) : 1117-23.
114. Völler H, Glatz J, Taborski U, Bernardo A, Dovifat C, Heidinger K. Self-management of oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation (SMAAF study). *Z Kardiol* 2005 ; 94 (3) : 182-6.

115. Voeller H, Dovifat C, Wegscheider K. Experience with INR self-management : patient selection and complication rates. *Z Kardiol* 2005 ; 94 (12) : 801-7.
116. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 (5) : 661-5.
117. Jowett S, Bryan S, Murray E, McCahon D, Raftery J, Hobbs FD, *et al.* Patient self-management of anticoagulation therapy : a trial-based cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2006 ; 134 (6) : 632-9.
118. McCahon D, Murray ET, Jowett S, Sandhar HS, Holder R, Hussain S, *et al.* Patient self management of oral anticoagulation in routine care in the UK. *J Clin Pathol* 2007.
119. Claes N, Moeremans K, Frank B, Jef A, Jos V, Herman VL, *et al.* Estimating the cost-effectiveness of quality-improving interventions in oral anticoagulation management within general practice. *Value Health* 2006 ; 9 (6) : 369-76.
120. Wurster M, Doran T. Anticoagulation management : a new approach. *Dis Manag* 2006 ; 9 (4) : 201-9.
121. Regier DA, Sunderji R, Lynd LD, Gin K, Marra CA. Cost-effectiveness of self-managed *versus* physician-managed oral anticoagulation therapy. *CMAJ* 2006 ; 174 (13) : 1847-52.
122. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. The cost-effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. *J Gen Intern Med* 2000 ; 15 (1) : 31-7.
123. Fitzmaurice DA. Oral anticoagulation control : the European perspective. *J Thromb Thrombolysis* 2006 ; 21 (1) : 95-100.
124. Cheung DS, Heizer D, Wilson J, Gage BF. Cost-savings analysis of using a portable coagulometer for monitoring homebound elderly patients taking warfarin. *Am J Geriatr Cardiol* 2003 ; 12 (5) : 283-7.
125. Müller E, Bergemann R, GELIA Study Group. Economic analysis of bleeding and thromboembolic sequelae after heart valve replacement (GELIA 7). *Eur Heart J Suppl* 2001 ; 3 (suppl Q) : Q65-Q69.
126. Parry D, Fitzmaurice D, Raftery J. Anticoagulation management in primary care : a trial-based economic evaluation. *Br J Haematol* 2000 ; 111 (2) : 530-3.
127. Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hemost* 1999 ; 25 (1) : 103-7.
128. Ansell JE, Hamke AK, Holden A, Knapić N. Cost effectiveness of monitoring warfarin therapy using standard *versus* capillary prothrombin times. *Am J Clin Pathol* 1989 ; 91 (5) : 587-9.
129. Preiss M, Bernet F, Zerkowski HR. Additional information from the GELIA database : analysis of benefit from self-management of oral anticoagulation (GELIA 6). *Eur Heart J Suppl* 2001 ; 3 (suppl Q) : Q50-Q53.
130. McCahon D, Fitzmaurice DA, Murray ET, Fuller CJ, Hobbs RFD, Allan TF, *et al.* SMART : self-management of anticoagulation, a randomised trial [ISRCTN19313375]. *BMC Fam Pract* 2003 ; 4 : 11.
131. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Saint-Denis la Plaine : HAS ; 2008.
132. Haute Autorité de Santé. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. Recommandations. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 2007.
133. Haute Autorité de Santé. Education thérapeutique du patient. Comment la proposer et la réaliser ? Recommandations. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 2007.
134. Haute Autorité de Santé. Education thérapeutique du patient. Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ? Recommandations. Saint-Denis-la-Plaine : HAS ; 2007.
135. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. Paris : CES ; 2003.