



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

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