



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

18 avril 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	Coaguchek XS , dispositif d'automesure de l'INR
Modèles et références retenus :	Lecteur CoaguChek XS : référence 04625412017 Bandelettes-tests : boîtes de 24 (référence 04625358) et 6 (référence 04625374)
Fabricant / Distributeur :	ROCHE DIAGNOSTICS GmbH (Allemagne) / ROCHE DIAGNOSTICS (France)
Demandeur :	Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et Filiale de Cardiopédiatrie (FCP) de la Société Française de Cardiologie
Données disponibles :	Seules les études prospectives réalisées spécifiquement chez l'enfant ont été retenues. Les objectifs de ces études sont principalement d'évaluer la corrélation des dispositifs d'automesure de l'INR avec les méthodes réalisées en laboratoire d'analyses médicales. Le nombre d'enfants inclus varie de 14 à 93 enfants. Sept publications ont été retenues (dont cinq études réalisées avec Coaguchek).
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique des dispositifs d'automesure de l'INR, chez les enfants traités au long cours par des anticoagulants par voie orale. - l'intérêt de santé publique attendu , compte tenu du caractère de gravité des complications dues au traitement par antivitamines K pouvant engager le pronostic vital.
Indications :	Automesure de l'INR chez les enfants traités par antivitamines K au long cours notamment pour : - Port de prothèses valvulaires mécaniques, - Dérivations cavo-pulmonaires, - Anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki, - Hypertension artérielle pulmonaire, - Prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies, - Thromboses veineuses ou artérielles.
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par les fabricants.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Coaguchek XS doit être réservé aux enfants et leurs parents ayant reçu une éducation thérapeutique au 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 d'un établissement hospitalier public ou privé. Ce service doit être formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique, et aux dispositifs d'automesure de l'INR. Il doit également disposer d'une astreinte disponible 24h/24.

Concernant les enfants ayant une indication non cardiologique, la prescription, la formation et le suivi de ces patients peuvent être assurés par tout autre service d'un établissement hospitalier public ou privé présentant les mêmes pré-requis que ceux cités ci-dessus, ou le cas échéant, travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

La prescription du dispositif doit être accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant ainsi qu'au laboratoire d'analyses médicales qui réalise habituellement les contrôles de l'INR. Les coordonnées d'un référent hospitalier à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et/ou de sa famille.

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

- Une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi aux AVK.
- Une formation pratique à l'auto-piqûre et notamment sur le prélèvement, et à l'utilisation du dispositif d'automesure.

A l'issue de cette formation, un contrôle avant délivrance des connaissances, théorique et pratique, doit être réalisé par le service référent.

Ce contrôle doit permettre de vérifier que la famille et/ou l'enfant ont bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec l'enfant et sa famille ce qui n'a pas été compris et ré-évaluer les connaissances.

Un contrôle continu des connaissances pour le renouvellement de la prescription des bandelettes doit être réalisé 12 semaines après la première délivrance puis tous les 6 mois. Ce contrôle doit être assuré par le service à l'origine de la formation initiale.

Les résultats de l'INR seront transmis au service référent.

Le médecin du service référent fera l'ajustement thérapeutique, indiquera au patient la date du prochain contrôle (par le lecteur d'automesure et/ou par la méthode traditionnelle en laboratoire) et en informera le médecin traitant des enfants.

Lorsqu'une structure organisée d'éducation et de suivi de l'anticoagulation, type clinique d'anticoagulation, est disponible, un travail en concertation avec cette structure doit être réalisé (notamment par l'envoi d'un courrier accompagnant la prescription du dispositif, la précision aux familles des coordonnées des intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant, ...).

Rythme des tests

Les rythmes de mesure de l'INR proposés par la CEPP sont présentés dans le tableau suivant :

Semaines	1-3	4-12	12-15	16-27	A partir de 28
INR laboratoire	1/ semaine	1/ mois			1/ 6 mois
INR automesure	1/ jour	1/ semaine		1/ 2 semaines	

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

Amélioration du SA : **ASA de niveau III** en terme de commodité d'emploi retentissant sur la qualité de vie, du dispositif d'automesure Coaguchek XS par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses médicales.

Type d'inscription : **Nom de marque.**

Durée d'inscription : **3 ans.**

Conditions du renouvellement : Le renouvellement est subordonné à la présentation des résultats d'une étude clinique dont les critères seront les suivants : temps passé dans la zone cible, fréquence des contrôles et nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).

Population cible : Selon des données d'experts, la population cible des enfants traités par antivitamines K au long cours est estimée entre 500 et 1000 enfants, avec une estimation de 150 nouveaux patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du Code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Lecteur CoaguChek XS : référence 04625412017.

Bandelettes-tests : boîtes de 48 (référence 04625315), 24 (référence 04625358) et 6 (référence 04625374).

■ Conditionnement

Le conditionnement comprend :

- 1 étui.
- 1 lecteur CoaguChek XS.
- 4 piles de 1,5 V (alcalines au manganèse) de type AAA.
- 1 autopiqueur.
- 20 lancettes.

Les bandelettes-tests de CoaguChek XS sont conditionnées par 48, 24 et 6, en flacon de 24 ou 6.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Automesure de l'INR chez les enfants traités par antivitamines K (AVK) au long cours, notamment pour :

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

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

CoaguChek XS System (lecteur) et CoaguChek XS PT bandelettes-test :

Classe DMDIV, notification par Lloyd's Register Quality Assurance (n°0088), Angleterre, le 06 septembre 2005.

■ Description

Une goutte de sang d'environ 10µL (sang capillaire ou veineux) est appliquée sur la bandelette-test qui est située à l'extérieur du lecteur. Le principe de fonctionnement du lecteur est une mesure électrochimique (par ampérométrie).

Le système est doté d'un certain nombre de fonctions de contrôle : vérification des composantes et des fonctions électroniques à la mise sous tension du lecteur, vérification de la température de la bandelette-test au cours de la mesure, vérification de la date de péremption et des informations relatives au lot figurant sur la bandelette-test, fonction de contrôle qualité intégrée à la bandelette-test.

Dimensions du lecteur : 13,8×7,8×2,8 cm.

Poids du lecteur : 175 g (avec piles).

Mémoire : 100 résultats associés à la date et l'heure de la mesure.

La plage de mesure de l'INR est de 0,8 à 8,0. Le lecteur est garanti 2 ans.

Les bandelettes-tests sont à tenir entre 18 et 32°C avec une humidité relative de 10 à 85%.

■ Fonctions assurées

Mesure de la coagulation par le temps de Quick converti en INR (International Normalized Ratio), permettant la surveillance des traitements par antivitamines K.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Neuf publications (sept études, une méta-analyse et une revue de la littérature), réalisées entre 1995 et 2006, sont fournies dans le dossier.

Seules les études prospectives réalisées spécifiquement chez l'enfant ont été retenues.

1.1.1 Données non spécifiques du dispositif

L'étude Massicotte et al.¹, est une étude prospective dont l'objectif est d'évaluer un dispositif d'automesure (Biotrack) de l'INR chez des enfants non traités par AVK et chez des enfants traités par AVK, selon 3 groupes (groupe contrôle : enfants non traités par AVK suivis avant une intervention chirurgicale (n=30, âge moyen de 9 ans), groupe 2 : enfants traités par AVK (n=40, âge moyen de 14 ans), groupe 3 : enfants traités par AVK et pour lesquels la mesure en laboratoire est problématique (n=23, âge moyen de 3 ans)).

Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative entre la mesure des INR réalisée par Biotrack et celle réalisée par la méthode en laboratoire sur automate pour les groupes 1 et 2, avec une corrélation significative ($r = 0,93$, $p < 0.001$). La différence d'INR mesurée par les 2 méthodes est $< 0,8$ pour 90% des valeurs.

Les résultats issus de l'automesure au domicile (groupe 3) pendant une période de moyenne de 13 mois, montrent que sur 18 automesures réalisées avec la méthode en laboratoire, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs des INR. La précision des valeurs (différences des valeurs de l'INR entre Biotrack et la méthode réalisée en laboratoire) est bonne pour les valeurs de l'INR entre 2 et 3,5. 90% des résultats sur les INR étaient compris dans des valeurs unitaires de 0,8. 4 INR sont en dessous de la zone thérapeutique avec la méthode réalisée en laboratoire et dans la zone thérapeutique avec le Biotrack. 6 INR sont au dessus de la zone thérapeutique avec la méthode réalisée en laboratoire et dans la zone thérapeutique avec le Biotrack. Sur 599 mesures, 63% des INR mesurés avec le Biotrack sont dans la zone thérapeutique.

D'autre part, les patients sont satisfaits. Seule 1 famille ne continue pas.

¹ Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, Adams M, Andrew M. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. J Pediatr. 1995; 389-394.

1.1.2 Données concernant le dispositif

Cinq études ont été réalisées avec Coaguchek.

L'étude Marzinotto et al.², est une étude prospective se déroulant en 2 phases, une phase à l'hôpital sur 60 enfants (de 3 mois à 18 ans), et une phase au domicile des patients sur 20 enfants. L'objectif est d'évaluer le dispositif d'automesure Coaguchek chez des patients traités par un anticoagulant par voie orale, en comparant les valeurs de l'INR de l'automesure avec les valeurs de l'INR en laboratoire (selon deux méthodes) à l'hôpital (phase 1) et au domicile (phase 2), la durée de chaque phase étant de 8 semaines.

Les résultats indiquent une bonne corrélation entre les différentes valeurs de l'INR. L'INR de Coaguchek diffère de la zone thérapeutique de l'INR réalisé en laboratoire dans 29% des cas. La différence entre les 2 méthodes est < 0,5 pour 71% des valeurs et < 0,9 pour 92% des valeurs.

La corrélation avec les méthodes réalisées en laboratoire est meilleure quand la mesure avec le Coaguchek est réalisée à l'hôpital plutôt qu'à domicile par les patients eux-mêmes ou leurs parents.

L'étude Christensen et al.³, est une étude prospective ayant pour objectif d'évaluer la qualité de l'auto-surveillance de l'INR chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale. Le dispositif d'auto-surveillance utilisé est le Coaguchek coagulometer. Les résultats montrent que sur 14 enfants inclus (d'âge moyen de 9,7 ans), la zone thérapeutique est atteinte dans 65,5% des cas (de 17,6% à 90,4%). La différence médiane relative entre l'INR réalisé en laboratoire et l'INR mesuré par le Coaguchek est de 5,3% (p=0,07).

Par ailleurs, s'agissant d'une auto-surveillance, tous les patients étaient capables d'ajuster eux-même leur posologie d'anticoagulants lors du test de performance réalisé à la 27^{ème} semaine. De plus, tous les patients sauf 1 souhaitaient poursuivre l'auto-surveillance après la période d'étude de 1,5 ans bien que le coût du dispositif ait été à leur charge. Le seul patient qui ne souhaitait pas continuer était pour des raisons financières.

L'étude Nowatzke et al.⁴, est une étude analytique dont l'objectif est de comparer 4 dispositifs d'automesure de l'INR (Coaguchek, Protime Micro-coagulation system, RapidpointCoag, Hemochron Jr. Signature) à une mesure effectuée en laboratoire, chez des enfants (de 22 mois à 18 ans) traités par AVK (n=19) et dont le sang est prélevé par ponction veineuse.

Les résultats, collectés pendant une durée d'1 an, montrent des différences entre les INR mesurés par les dispositifs et par la méthode en laboratoire, dont l'importance varie en fonction du dispositif considéré et de la zone thérapeutique. Les plus faibles variations sont observées quand l'INR effectué en laboratoire est dans la zone thérapeutique entre 2 et 3,5.

L'étude Ignjatovic et al.⁵, est une étude descriptive dont l'objectif est de déterminer si la technique de mesure de l'INR par Coaguchek (automesure) et Thrombotest (méthode au bain marie) par prélèvement au doigt est fiable et précise, comparativement avec l'analyse de l'INR par un laboratoire (prélèvement veineux) et si les résultats de l'INR obtenus par le Coaguchek peuvent permettre en toute sécurité le suivi du traitement par un anticoagulant par voie orale, chez les enfants. Les tests INR sur Thrombotest et Coaguchek sont réalisés par l'équipe.

Les résultats montrent que sur 18 enfants analysés (d'âge moyen de 11,9 ans) et durant une période de 6 mois, la corrélation entre le Coaguchek et la méthode en laboratoire et entre le Thrombotest et la méthode en laboratoire sont respectivement de 0,885 et 0,700. La moyenne des différences est de 0,415 entre le Thrombotest et la méthode en laboratoire et de 0,138 entre le Coaguchek et la méthode en laboratoire. 88% des résultats sur Coaguchek et 57% des résultats sur le Thrombotest ont une différence de moins de 0,5 unités INR, comparativement aux résultats de la

² Marzinotto V, Monagle P, Chan A, Adams M, Massicotte P, Leaker M et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and home setting. *Pediatr Cardiol.* 2000 ; 21:347-352.

³ Christensen TD, Attermann J, Hjortdal VE, Maegaard M, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulation in children with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2001; 11: 269-76.

⁴ Nowatzke WL, Landt M, Smith C, Wilhite T, Canter C, Luchtman-Jones L. Whole blood international normalization ratio measurements in children using near-patient monitors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25:33-37.

⁵ Ignjatovic V, Barnes C, Newall F, Hamilton S, Burgess J, Monagle P. Point of care monitoring of oral anticoagulant therapy in children: comparison of CoaguChek Plus and Thrombotest methods with venous international normalised ratio. *Thromb Haemost.* 2004; 92: 734-7.

méthode en laboratoire. La situation de l'INR par rapport à la zone thérapeutique (2-3) est différente dans 25% des cas lorsque l'INR est mesuré avec le Coaguchek et dans 36% des cas quand l'INR est mesuré avec le Thrombotest par rapport à la méthode en laboratoire.

L'étude Newal et al.⁶, est une étude prospective dont l'objectif est d'évaluer la corrélation entre les résultats des tests réalisés par les parents avec un dispositif d'automesure (Coaguchek : H-INR) et ceux réalisés par l'équipe médicale avec le même système d'automesure (C-INR), lorsque les parents ont suivi un programme d'éducation et d'entraînement intensif.

Sur une durée de suivi de 26 semaines, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux moyennes d'INR obtenues (l'INR réalisé par le patient au domicile et l'INR réalisé par l'équipe médicale). L'INR réalisé par le patient au domicile est supérieur à l'INR réalisé par l'équipe médicale dans 35,6 % des tests, inférieur dans 41,4 % des tests et identique dans 23 % des tests. La corrélation est satisfaisante ($r^2 = 0,949$, IC 95% : 0,926 à 0,965, $p < 0,0001$). La zone thérapeutique est atteinte dans 65,5 % des tests H-INR et 64,4% des tests C-INR.

La satisfaction des parents, évaluée sur une échelle de 1 à 10, est de 9,4.

La revue de la littérature Newall et al.⁷, a fait un état des lieux des différentes études réalisées sur les dispositifs d'automesure chez les enfants traités par anticoagulant par voie orale. 6 publications sont analysées, 4 études pédiatriques et 2 études concernant adultes et enfants. Dans les 4 études pédiatriques, le nombre de patients inclus est de 14 à 60 enfants et l'âge des enfants varie de 3 mois à 18 ans (les 2 études comprenant des enfants et des adultes sont peu informatives quant à la spécificité pédiatrique).

Les auteurs précisent que les dispositifs d'automesure offrent de nombreux avantages chez l'enfant. Les résultats indiquent une bonne concordance entre les dispositifs d'automesure et la surveillance classique, et une satisfaction des patients (à l'aide de questionnaires). Cependant, ils précisent que des études complémentaires doivent être réalisées.

Ces études sont résumées en Annexe.

Les études ont montré une bonne corrélation entre Coaguchek XS et les mesures réalisées en laboratoire d'analyses médicales. Cependant, la commission souligne l'absence d'études démontrant l'impact clinique de l'automesure de l'INR chez l'enfant.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, la mesure de l'INR est réalisée au laboratoire d'analyses médicales à partir d'une ponction veineuse au pli du coude.

En pratique, la fréquence est de 2 fois par mois quand l'enfant est bien équilibré. En phase d'équilibration ou en période de pathologies intercurrentes avec d'autres traitements médicamenteux temporaires, les contrôles sont plus fréquents.

Les dispositifs d'automesure représentent une alternative à la mesure en laboratoire, mais ne se substituent pas totalement à cette mesure. Des contrôles réguliers doivent être maintenus (1 fois par semaine au début puis tous les mois au cours du premier semestre, puis 1 fois tous les 6 mois).

Actuellement, deux dispositifs ont un distributeur en France, Coaguchek XS et INRatio. Ces dispositifs occupent la même place dans la stratégie thérapeutique.

Au vu des données fournies, le système Coaguchek XS présente un intérêt chez les enfants traités par un anticoagulant par voie orale dans les indications revendiquées.

⁶ Newal F, Monagle P, Johnston L. Home INR monitoring of oral anticoagulant therapy in children using the Coaguchek S point-of-care monitor and a robust education program. Thromb Res. 2005.

⁷ Newall F, Bauman M. Point-of-care antithrombotic monitoring in children. Thromb Res. 2006; 118: 113-21.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'utilisation au long cours d'anti-vitamine K dans les pathologies concernées est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital.

Le traitement des enfants par AVK au long cours est principalement caractérisé par une variabilité inter-individuelle des doses plus importante que chez l'adulte et par la multiplicité des causes d'interférences (modifications alimentaires, infections, ...). Les prélèvements sanguins sont contraignants, douloureux et difficiles à réaliser chez l'enfant.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En 1998, une étude menée chez l'adulte et l'enfant par les centres régionaux de pharmacovigilance a montré que 13% des hospitalisations pour effets iatrogènes concernaient les hémorragies sous AVK, ce qui équivaut à un nombre moyen de 17 000 entrées par an.⁸

Nous ne disposons pas aujourd'hui de données spécifiques de l'enfant.

2.3 Impact

Il n'existe pas de dispositifs d'automesure de l'INR inscrits sur la LPPR.

L'impact sur la qualité de vie des enfants et de leurs parents est important (diminution des prélèvements veineux, déplacements, absences scolaire, phobie de l'aiguille, ...).

Compte tenu de la faible population de patients, l'impact sur le système de soins est faible.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu du système Coaguchek XS est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans, dans les indications suivantes « Automesure de l'INR chez les enfants traités par antivitamines K (AVK) au long cours, notamment pour port de prothèses valvulaires mécaniques, dérivations cavo-pulmonaires, anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki, hypertension artérielle pulmonaire, prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies, thromboses veineuses ou artérielles. »

⁸ www.afssaps-sante.fr

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Coaguchek XS doit être réservé aux enfants et leurs parents ayant reçu une éducation thérapeutique au 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 d'un établissement hospitalier public ou privé. Ce service doit être formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique, et aux dispositifs d'automesure de l'INR. Il doit également disposer d'une astreinte disponible 24h/24.

Concernant les enfants ayant une indication non cardiologique, la prescription, la formation et le suivi de ces patients peuvent être assurés par tout autre service d'un établissement hospitalier public ou privé présentant les mêmes pré-requis que ceux cités ci-dessus, ou le cas échéant, travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

La prescription du dispositif doit être accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant ainsi qu'au laboratoire d'analyses médicales qui réalise habituellement les contrôles de l'INR. Les coordonnées d'un référent hospitalier à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et/ou de sa famille.

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

- Une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi aux AVK.
- Une formation pratique à l'auto-piqûre et notamment sur le prélèvement, et à l'utilisation du dispositif d'automesure.

A l'issue de cette formation, un contrôle avant délivrance des connaissances, théorique et pratique, doit être réalisé par le service référent.

Ce contrôle doit permettre de vérifier que la famille et/ou l'enfant ont bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec l'enfant et sa famille ce qui n'a pas été compris et ré-évaluer les connaissances.

Un contrôle continu des connaissances pour le renouvellement de la prescription des bandelettes doit être réalisé 12 semaines après la première délivrance puis tous les 6 mois. Ce contrôle doit être assuré par le service à l'origine de la formation initiale.

Les résultats de l'INR seront transmis au service référent.

Le médecin du service référent fera l'ajustement thérapeutique, indiquera au patient la date du prochain contrôle (par le lecteur d'automesure et/ou par la méthode traditionnelle en laboratoire) et en informera le médecin traitant des enfants.

Lorsqu'une structure organisée d'éducation et de suivi de l'anticoagulation, type clinique d'anticoagulation, est disponible, un travail en concertation avec cette structure doit être réalisé (notamment par l'envoi d'un courrier accompagnant la prescription du dispositif, la précision aux familles des coordonnées des intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant, ...).

Rythme des tests

Les rythmes de mesure de l'INR proposés par la CEPP sont présentés dans le tableau suivant :

Semaines	1-3	4-12	12-15	16-27	A partir de 28
INR laboratoire	1/ semaine	1/ mois			1/ 6 mois
INR automesure	1/ jour	1/ semaine		1/ 2 semaines	

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

Au vu du rythme des tests fixé, notamment après la 16^{ème} semaine, le conditionnement par 48 n'a pas été retenu.

Amélioration du Service Attendu

La commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu de niveau III (ASA III) en terme de commodité d'emploi retentissant sur la qualité de vie, du dispositif d'automesure Coaguchek XS par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses médicales.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement est subordonné à la présentation des résultats d'une étude clinique dont les critères seront les suivants : temps passé dans la zone cible, fréquence des contrôles et nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).

Durée d'inscription proposée :

3 ans.

Population cible

Il n'existe pas de registre français ou européen des cardiopathies congénitales à partir duquel la fréquence des indications au traitement par antivitamines K pourrait être estimée.

Selon des données des experts, le nombre d'enfants traités par antivitamines K au long cours porteurs de valves mécaniques est de l'ordre de 500 patients, et présentant une hypertension artérielle pulmonaire est de l'ordre de 60 enfants.

Selon des données d'experts, la population cible des enfants traités par antivitamines K au long cours est estimée entre 500 et 1000 enfants, avec une estimation de 150 nouveaux patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence/ Nom de l'étude	Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, Adams M, Andrew M. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. J Pediatr. 1995; 389-394
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Non Renseigné.
Objectif de l'étude	Evaluation d'un dispositif d'automesure (Biotrack) pour la mesure du temps de Quick (TQ) et de l'INR chez des enfants non traités par AVK et chez des enfants traités par la warfarine (Coumadine®, AVK).
Dispositifs utilisés	Biotrack (CCD Monitor, Ciba Corning Diagnostic 512 Coagulation Monitor). Dispositif non disponible en France.
METHODE	
Critères d'inclusion	<u>Groupe contrôle (1)</u> : mesure de l'INR réalisée à l'hôpital Patients non traités par AVK ayant des prises de sang de routine avant une intervention chirurgicale programmée (Ontario). <u>Groupe « clinic » (2)</u> : mesure de l'INR réalisée à l'hôpital Patients bénéficiant d'un traitement par AVK et suivis en consultation externe (Toronto). <u>Groupe « Home » (3)</u> : mesure de l'INR réalisée au domicile Enfants traités par AVK pour lesquels la mesure de l'INR en laboratoire est problématique (difficulté d'accès veineux, isolement géographique par rapport au laboratoire, surveillance de 2 à 3 fois par semaine pour équilibrer le traitement).
Critères de non inclusion	/
Cadre et lieu de l'étude	Children's Hospital Chedoke-McMaster, Hamilton, Ontario, Canada. Hospital for Sick Children (HSC), Toronto, Ontario, Canada.
Formation	<u>Education des patients pour l'automesure à domicile</u> : Par l'infirmière. Evaluation des parents à 3 reprises avant d'effectuer le test chez eux. L'infirmière est en contact avec les familles toutes les semaines par téléphone et après chaque test au domicile. L'équipe médicale (médecin + infirmière) ajuste le traitement en fonction des valeurs de l'INR. On indique à la famille quand réaliser le test et quand appeler l'infirmière. Si l'INR n'est pas dans l'intervalle thérapeutique, le test est répété et une décision clinique appropriée est faite. Si, à l'issue de 2 tests, l'INR est > 4,5, l'enfant est amené immédiatement à l'hôpital pour une confirmation des résultats par un test classique. <u>Prélèvement et détermination des temps de Quick et INR</u> : Tous les patients des groupes 1 et 2 et certains patients du groupe 3 ont systématiquement un prélèvement veineux pour la détermination du TQ et de l'INR par méthode classique en laboratoire (réactif « Thromborel S »). Tous les patients (groupes 1, 2 et 3) ont une mesure sur le Biotrack. Les INR cibles recouvrent 3 zones thérapeutiques selon qu'il s'agit d'un traitement curatif (INR : 2-3), prophylactique (1,4-1,9) ou d'une prophylaxie dans un contexte de prothèse valvulaire (2,5-3,5).
Critère de jugement principal	Pas de critère clairement défini.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Comparaison des hématocrites. Comparaison des temps de quick (TQ) et INR. Satisfaction des patients (méthode non précisée).
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : non réalisé.
Durée de suivi	La durée moyenne d'utilisation de Biotrack est de 13 mois (2-60 mois).
Méthode de randomisation	Non randomisée.
Méthode d'analyse des résultats	Régression linéaire, pour la corrélation entre l'INR du Biotrack et du laboratoire de référence. Les moyennes entre les différents groupes sont comparées par un test t de Student avec correction de Bonferroni pour les mesures multiples.

RESULTATS																																
Nombre de sujets analysés	93 enfants.																															
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupe 1 « contrôle » : 30 enfants, âge moyen de 9 ans (1-16). Groupe 2 « clinic » : 40 enfants, âge moyen de 14 ans (1-18). 24 patients ont une cardiopathie congénitale dont 13 une prothèse valvulaire. 16 ont une thrombose veineuse profonde avec embolie pulmonaire (TVP+EP). Groupe 3 « Home » : 23 enfants, âge moyen de 3 ans (5 mois-14 ans). 13 ont une cardiopathie congénitale dont 4 une prothèse valvulaire, 10 ont une TVP+EP et 1 a eu un accident vasculaire cérébral.																															
Résultats inhérents au critère de jugement principal	/																															
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Comparaison TQ et INR entre les analyses en laboratoires et Biotrack (groupes 1 et 2) :																															
		<table><tr><td></td><td>Groupe 1 N=30</td><td>Groupe 2 N=40</td></tr><tr><td>Hématocrite</td><td>0,38±0,022</td><td>0,41±0,70</td></tr><tr><td>Temps de Quick (TQ) :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Laboratoire</td><td>11,2±0,69</td><td>27,0±1,40</td></tr><tr><td>Biotrack</td><td>12,0±0,90</td><td>18,8±0,43</td></tr><tr><td>Significativité (p)</td><td>NS</td><td>p<0,01</td></tr><tr><td>INR :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Laboratoire</td><td>1,0±0,07</td><td>2,7±0,15</td></tr><tr><td>Biotrack</td><td>1,0±0,14</td><td>2,6±0,10</td></tr><tr><td>Significativité (p)</td><td>NS</td><td>NS</td></tr></table>		Groupe 1 N=30	Groupe 2 N=40	Hématocrite	0,38±0,022	0,41±0,70	Temps de Quick (TQ) :			Laboratoire	11,2±0,69	27,0±1,40	Biotrack	12,0±0,90	18,8±0,43	Significativité (p)	NS	p<0,01	INR :			Laboratoire	1,0±0,07	2,7±0,15	Biotrack	1,0±0,14	2,6±0,10	Significativité (p)	NS	NS
		Groupe 1 N=30	Groupe 2 N=40																													
	Hématocrite	0,38±0,022	0,41±0,70																													
	Temps de Quick (TQ) :																															
	Laboratoire	11,2±0,69	27,0±1,40																													
	Biotrack	12,0±0,90	18,8±0,43																													
	Significativité (p)	NS	p<0,01																													
	INR :																															
	Laboratoire	1,0±0,07	2,7±0,15																													
Biotrack	1,0±0,14	2,6±0,10																														
Significativité (p)	NS	NS																														
La corrélation des INR entre les 2 méthodes est significative (r = 0,93, p<0.001), pour l'ensemble des patients des 2 groupes. L'exactitude du Biotrack est évaluée par un graphe représentant la valeur de (l'INR Biotrack - INR classique) en fonction de l'INR classique. La différence d'INR mesurée par les 2 méthodes est < 0,8 pour 90% des valeurs. 10 discordances pourraient avoir des conséquences sur l'attitude thérapeutique : 4 INR sont en dessous de la zone thérapeutique avec la méthode classique et dans la zone thérapeutique avec le Biotrack. 6 INR sont au dessus de la zone thérapeutique avec la méthode classique et dans la zone thérapeutique avec le Biotrack.																																
<u>Automesure au domicile (groupe 3) :</u> Sur 18 automesures réalisées avec une mesure classique de l'INR en laboratoire, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs de l'INR réalisées en laboratoire et celles réalisées au domicile. La précision des valeurs (différences des valeurs de l'INR entre Biotrack et laboratoire) est bonne pour les valeurs de l'INR entre 2 et 3,5. 90% des résultats sur les INR étaient compris dans des valeurs unitaires de 0,8. 4 INR sont en dessous de la zone thérapeutique avec la méthode classique et dans la zone thérapeutique avec le Biotrack. 6 INR sont au dessus de la zone thérapeutique avec la méthode classique et dans la zone thérapeutique avec le Biotrack. Sur 599 mesures, 63% des INR mesurés avec le Biotrack sont dans la zone thérapeutique. Moyenne de 3 mesures par mois (1-11 mois). Moyenne de 1,8 changements de dose par mois (1-4,5).																																
<u>Satisfaction des parents et enfants (groupe 3) :</u> 1 famille ne continue pas. Sur les 22 patients, 2 patients décèdent de leur maladie et 6 patients arrêtent le traitement. Les 14 patients restants ont continué la surveillance par Biotrack sans difficulté.																																
<u>Complications :</u> (groupe 3) 1 hémorragie sous-durale (INR de 4,1, au dessus de l'intervalle thérapeutique pendant moins de 24 heures) et 1 nouveau thrombus (INR de 1,2, au dessous de l'intervalle thérapeutique (1,3 à 1,9) pendant moins de 2 jours). Les 2 problèmes ont été résolus sans aucune séquelle.																																
Effets secondaires																																

Référence/ Nom de l'étude	Marzinotto V, Monagle P, Chan A, Adams M, Massicotte P, Leaker M et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and home setting. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2000 ; 21:347-352.
Type de l'étude	Etude prospective, ouverte, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Non renseigné.
Objectif de l'étude	Evaluer Coaguchek chez des patients traités par un anticoagulant par voie orale, selon 2 phases, à l'hôpital et à domicile.
Dispositifs utilisés	Coaguchek (Roche diagnostics).
METHODE	
Critères d'inclusion (Critère d'éligibilité)	<u>Phase 1 : phase à l'hôpital</u> Enfants (< 18 ans) recevant un traitement anticoagulant par voie orale. <u>Phase 2 : phase à domicile</u> Même population que pour la phase 1. Cependant, les enfants sont suivis au domicile. Les parents doivent remplir les critères suivants : - compréhension des instructions. - disposés à réaliser le test chez eux, avec des confirmations au laboratoire pendant la période de l'étude (2 contrôles la première semaine, 1 la 4^{ème} semaine et 1 la 8^{ème} semaine, réalisés le même jour). - capable d'exécuter le prélèvement capillaire. - capable d'utiliser Coaguchek.
Critères de non inclusion	/
Cadre et lieu de l'étude	Hospital for Sick Children (HSC), Toronto, Ontario, Canada. Hamilton Civic Hospital's Research Centre (HCHRC), Hamilton, Ontario, Canada.
Formation	Formation par l'infirmière avec présentation de l'étude et des pré-requis, démonstration de l'utilisation du dispositif, instruction pour le prélèvement capillaire. Evaluation des parents et enfants avant d'effectuer le test chez eux. Les parents et enfants sont entraînés à contrôler le matériel après chaque ouverture de boîte, si les résultats de l'INR sont anormaux et s'ils estiment qu'il y a eu un problème de stockage des bandelettes. Les familles doivent inscrire dans un cahier de suivi les valeurs de l'INR et tout changement de dose de coumadine. La fréquence de surveillance doit être au minimum toutes les semaines voir plus si cliniquement indiqué. Les INR cibles recouvrent 3 zones thérapeutiques selon s'il s'agit d'un traitement curatif (INR : 2-3), ou prophylactique (1,4-1,9) ou d'une prophylaxie dans un contexte de prothèse valvulaire (2,5-3,5). L'infirmière est en contact avec les familles toutes les semaines par téléphone et après chaque test au domicile (H-INR). <u>Prélèvements et détermination des INR :</u> Les mesures des INR en laboratoire sont effectuées à partir de prélèvement veineux : Une mesure est faite au HSC à l'hôpital de Toronto sur un automate Electra 1400 (MLA). Une autre mesure classique est faite à l'hôpital d'Hamilton sur un automate IL (Instrument Laboratory) avec le réactif «Thromborel S » (Behring Diagnostics). Les mesures des INR par le Coaguchek sont réalisées à partir de prélèvement capillaire. Il n'est pas précisé qui fait les ajustements thérapeutiques. Remplissage de questionnaires par la famille lors de la phase 2, sur le programme d'entraînement, l'utilisation de Coaguchek, le manuel utilisateur, le stockage et le contrôle.
Critère de jugement principal	Pas de critère clairement défini.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Comparaison les valeurs de l'INR et du Temps de Quick (TQ) entre 3 méthodes (Coaguchek et 2 méthodes classiques d'analyse en laboratoire). Satisfaction des patients (questionnaires).
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : non réalisé.
Durée de suivi	Chaque phase dure 8 semaines.

Méthode de randomisation	Non randomisée.			
Méthode d'analyse des résultats	La corrélation entre les mesures par le Coaguchek et les tests classiques est étudiée par régression linéaire. Les résultats des phases 1 et 2 sont étudiés séparément. Un test ANOVA est utilisé pour comparer les valeurs obtenues par les 3 méthodes. Un test t de Student avec une correction de Bonferroni est utilisé pour analyser les différences.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	80 patients. 60 enfants pour la phase 1, 20 enfants pour la phase phase 2.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Ages : de 3 mois à 18 ans. 29% des enfants sont porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque, 27% ont une cardiopathie congénitale, 8% une thrombose veineuse profonde, 8% un syndrome néphrotique et 18% une autre maladie justifiant un traitement par AVK.			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	/			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Fréquence moyenne d'INR par mois : 9,5 pour les enfants < 1 an et 4,3 pour les enfants entre 11 et 18 ans. Le nombre moyen de changement de dose de warfarine par mois est de 4,5 pour les enfants < 1 an et de 1,8 pour enfants entre 11 et 18 ans. Il n'y a pas d'informations sur les enfants entre 1 et 11 ans.			
	Comparaison TQ et INR entre les analyses en laboratoire (tests classiques) et Coaguchek :			
		Coaguchek	HSC (laboratoire)	HCHRC (laboratoire)
	Patients en phase 1 :			
	Moyenne (CI 95%) TQ (sec)	17* (16,6-18,7) ^a	16* (15,4-17,4) ^a	22 (19,9-24,7)
	Moyenne (CI 95%) INR	2,2 (2,0-2,6) ^b	1,9 (1,6-2,1) ^b	2,0 (1,8-2,3)
	Patients en phase 2 :			
	Moyenne (CI 95%) TQ (sec)	18* (17,2-19,2) ^a	18* (17,5-19,3) ^a	24 (22,6-26,2)
	Moyenne (CI 95%) INR	2,4 (2,1-2,6) ^b	2,3 (2,1-2,4) ^b	2,3 (2,1-2,4)
	^a Comparaison des TQ entre Coaguchek et HCHRC et entre HSC et HCHRC ^b Comparaison des INR entre Coaguchek et HCHRC et entre HSC et HCHRC * p<0,001			
Pour le temps de Quick (TQ), les différences sont statistiquement significatives entre les 3 méthodes (p<0,001), ce qui reflète les différences de thromboplastines. Au contraire, les INR ne sont pas statistiquement différents dans ces 3 groupes. La corrélation des INR entre les 2 méthodes classiques est significative (r = 0,95) et ce quelque soit la phase 1 ou 2. Les INR mesurés par le Coaguchek en phase 1 sont bien corrélés avec l'INR mesuré par les deux autres méthodes (r=0,96 et r=0,92). La corrélation entre les INR de Coaguchek mesurés à domicile en phase 2 est un peu moins bonne avec les deux autres méthodes (r=0,76 et r=0,74).				
L'INR de Coaguchek diffère de la zone thérapeutique de l'INR classique (HSC) dans 29% des cas. La différence entre l'INR de Coaguchek et celle réalisée au HSC est < 0,5 pour 71% des valeurs et < 0,9 pour 92% des valeurs. Les résultats sont identiques lorsque l'INR de Coaguchek est comparé à l'autre méthode (HCHRC). Il n'y a pas de corrélation entre l'augmentation de l'INR et le delta INR.				
Résultats des questionnaires : Tous les patients estiment que la formation les a aidés et qu'ils n'ont pas eu besoin d'informations complémentaires. D'autre part, ils estiment que Coaguchek est simple d'utilisation et préférable au prélèvement veineux.				
Effets secondaires	Pas de différence en terme de complications thrombotiques et hémorragiques entre les patient traités en clinique et chez eux.			

Référence/ Nom de l'étude	Christensen TD, Attermann J, Hjortdal VE, Maegaard M, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulation in children with congenital heart disease. Cardiol Young. 2001; 11: 269-76.				
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique.				
Date et durée de l'étude	Les inclusions ont débuté en novembre 1997 et se sont terminées en Janvier 1999.				
Objectif de l'étude	Evaluer la qualité de l'auto-surveillance de l'INR chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale.				
Dispositifs utilisés	Coaguchek coagulometer (Roche diagnostics).				
METHODE					
Critères d'inclusion	Age compris entre 0 et 6 ans. Intérêt pour l'auto-surveillance de l'anticoagulation avec une bonne observance jugée d'après les entretiens avec les patients et leurs parents.				
Critères de non inclusion	Coagulopathie. Maladie hépatique.				
Cadre et lieu de l'étude	Département de chirurgie cardio-thoracique et vasculaire, Aarhus University Hospital, au Danemark.				
Protocole	Les patients et leurs parents sont formés à l'utilisation de Coaguchek (les détails de cette formation ne sont pas renseignés).				
	Les échantillons sur sang veineux pour les contrôles sont réalisés soit à l'hôpital où sont suivis les patients soit dans un autre laboratoire hospitalier proche du domicile des patients. Chaque patient doit toujours être suivi dans le même laboratoire hospitalier.				
	Rythmes des tests :				
	Semaines	1 à 3	4 à 15	16 à 27	28 à 51
	INR laboratoire	1/ semaine	1/ 3 semaines	1/ mois	Aucun
	INR Coaguchek	1/ jour	1/ sem		
	Contrôle de Coaguchek par le patient (avec solution de contrôle)	1/ mois			
	Contrôle de Coaguchek par l'hôpital	1/ 6 mois			
	Evènements	Le médecin fait l'ajustement des doses	Le patient suggère les doses et le médecin approuve	Le patient ajuste son traitement et le médecin vérifie toutes les 2 semaines	Le patient fait l'ajustement et envoi ses données toutes les 12 semaines
	Durée	3 semaines	12 semaines	12 semaines	24 semaines
A la 27 ^{ème} semaine, les patients réalisent un test de performance à choix multiples.					
Critère de jugement principal	Pas de critère clairement défini.				
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique. Evénements thromboemboliques et complications hémorragiques. Satisfaction des familles.				
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : non réalisé.				
Durée de suivi	Durée moyenne de suivi : 547 jours (de 214 à 953 jours).				

Méthode de randomisation	Initialement, une randomisation des patients était prévue pour une surveillance conventionnelle ou une auto-surveillance pendant 6 mois suivie d'une auto-surveillance pendant 1 an supplémentaire. Le nombre de patients étant trop faible, la randomisation n'a pas été réalisée.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse statistique a été réalisée sur SAS, statistical software package (version 6.12). Les résultats de l'automesure et de la mesure conventionnelle au laboratoire étaient analysés, à l'exception des mesures des 25 premiers jours de l'étude correspondant à la période d'apprentissage à l'utilisation du dispositif.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	14 patients inclus. 13 patients analysés (1 patient décédé).
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen de 9,7 ans (2,2 à 15,6 ans). La zone thérapeutique de l'INR a été définie pour chaque patient (12 patients ont une zone thérapeutique entre 2 et 3 et 2 patients entre 2,5 et 3,5). Deux coumarines ont été utilisées (pheprocoumone et warfarine).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	/
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	La zone thérapeutique est atteinte dans 65,5% des cas (de 17,6% à 90,4%). La différence médiane relative entre l'INR réalisée en laboratoire et l'INR mesuré par le Coaguchek est de 5,3% (p=0,07). Le nombre total de mesure de l'INR était de 801, avec une moyenne de 57 mesures par patient (17-118), compté à partir de la 18 ^{ème} semaine de l'étude. Tous les patients étaient capables d'ajuster eux-même leur posologie d'anticoagulants lors du test de performance réalisé à la 27 ^{ème} semaine. Tous les patients étaient satisfaits. Seul 1 patient ne souhaitait pas poursuivre (pour raisons financières) l'auto-surveillance après la période d'étude de 1,5 ans.
Effets secondaires	Aucun patient n'a développé d'événements thromboemboliques ou hémorragiques majeurs. 1 patient a développé des hématomes cutanéomuqueux.

Référence/ Nom de l'étude	Nowatzke WL, Landt M, Smith C, Wilhite T, Canter C, Luchtman-Jones L. Whole blood international normalization ratio measurements in children using near-patient monitors. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25:33-37.		
Type de l'étude	Etude analytique.		
Date et durée de l'étude	Non renseigné.		
Objectifs de l'étude	Comparaison de 4 dispositifs d'automesure de l'INR à une mesure effectuée en laboratoire, selon la méthode CA-1000 (méthode dite « de référence »), chez l'enfant.		
Dispositifs utilisés	Coagucheck (Roche Diagnostic). Protime Micro-coagulation system (International Technidyne Corp.). RapidpointCoag (Bayer Diagnostics). Hemochron Jr.Signature (International Technidyne).		
METHODE			
Critères d'inclusion	Enfants traités par un anticoagulant par voie orale. Tous les patients ont reçu la même dose de warfarine (Coumadine) depuis au moins 7 jours.		
Critères de non inclusion	/		
Cadre et lieu de l'étude	Hopital Saint Louis, et clinique pédiatrique de la Washington university medical school, St Louis Missouri USA.		
Formation	Non Applicable.		
Recueil des prélèvements	Les échantillons sont tous obtenus par prélèvement veineux (et non par prélèvement au doigt) pour les dispositifs d'automesure. Le sang veineux est recueilli par des préleveurs expérimentés dans une seringue. L'INR par méthode classique est réalisé sur CA 1000 (Sysmex).		
Critère de jugement principal	Pas de critère clairement défini.		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Evaluation de la corrélation. - Evaluation de la précision, réalisée chez deux volontaires sains.		
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : non réalisé.		
Durée de suivi	Non applicable.		
Méthode de randomisation	Non randomisée.		
Méthode d'analyse des résultats	Régression linéaire pour l'évaluation de la corrélation.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	19 patients lors d'un total de 30 visites.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Patients entre 22 mois et 18 ans. La zone cible de l'INR est donnée par le médecin.		
	Caractéristiques		Observation à chaque visite N=30 visites
	Age (années) :		
	Médian		14
	Minimum		2
	Maximum		18
	INR		2,0-3,5
	Diagnostic :		
	Maladie cardiaque congénitale		12
Valve cardiaque artificielle		12	
Thrombose		6	
Cardiomyopathie		2	

Résultats inhérents au critère de jugement principal	/																																																					
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Les résultats ont été collectés pendant une durée d'un an.																																																					
	Comparaison des régressions linéaires des 4 dispositifs versus l'analyse de référence (CA-10)																																																					
	Les INR mesurés varient entre 1,05 et 5,25.																																																					
	Les différences avec l'analyse de référence varient de – 43,1% à 69,9%. Lorsque l'INR réalisé par la méthode classique est < 2, l'INR des dispositifs est le plus souvent surestimé. Sur 16 résultats d'INR < 2 réalisés par la méthode classique, les INR des dispositifs diffèrent de plus de 20% par rapport à l'INR réalisé par la méthode classique dans 50% (32/64) des cas. La corrélation est meilleure quand l'INR réalisé par la méthode classique est dans la zone thérapeutique (2-3,5). Pour les INR réalisés par la méthode classique > 3,5, 29% (7/24) des INR des dispositifs diffèrent de 20% par rapport à l'INR réalisé par la méthode classique avec le plus souvent l'INR des dispositifs plus faible que l'INR réalisé par la méthode classique.																																																					
	<table><tr><td>Dispositif</td><td>r²</td><td>Pente</td><td>n</td></tr><tr><td>Coagucheck</td><td>0,877</td><td>0,84</td><td>30</td></tr><tr><td>Hemochron Jr.</td><td>0,834</td><td>0,57</td><td>30</td></tr><tr><td>Prottime</td><td>0,885</td><td>0,70</td><td>30</td></tr><tr><td>RapidpointCoag</td><td>0,923</td><td>0,89</td><td>30</td></tr></table>							Dispositif	r ²	Pente	n	Coagucheck	0,877	0,84	30	Hemochron Jr.	0,834	0,57	30	Prottime	0,885	0,70	30	RapidpointCoag	0,923	0,89	30																											
	Dispositif	r ²	Pente	n																																																		
Coagucheck	0,877	0,84	30																																																			
Hemochron Jr.	0,834	0,57	30																																																			
Prottime	0,885	0,70	30																																																			
RapidpointCoag	0,923	0,89	30																																																			
Evaluation de la précision : L'évaluation de la précision a été réalisée chez deux volontaires sains. Un volontaire a reçu un traitement anticoagulant (4,7 mg/jour). L'autre volontaire n'a pas reçu de traitement. Les volontaires adultes sont prélevés dans les même conditions. La procédure a été répétée 10 fois chez le volontaire traité par warfarine et 16 fois chez le volontaire non traité. <table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="3">Pas de traitement</td><td colspan="3">Traitement par Anticoagulant</td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>Déviations standard</td><td>% CV</td><td>Moyenne</td><td>Déviations standard</td><td>% CV</td></tr><tr><td>CA-1000</td><td>0,91</td><td>0,02</td><td>2,7</td><td>2,32</td><td>0,08</td><td>3,6</td></tr><tr><td>Coagucheck</td><td>1,04</td><td>0,05</td><td>4,9</td><td>2,37</td><td>0,19</td><td>8,0</td></tr><tr><td>Hemochron Jr.</td><td>1,05</td><td>0,07</td><td>7,0</td><td>2,17</td><td>0,30</td><td>13,9</td></tr><tr><td>Prottime</td><td>1,03</td><td>0,08</td><td>7,4</td><td>2,51</td><td>0,13</td><td>5,0</td></tr><tr><td>RapidpointCoag</td><td>0,91</td><td>0,20</td><td>22,3</td><td>2,42</td><td>0,35</td><td>14,4</td></tr></table>								Pas de traitement			Traitement par Anticoagulant			Moyenne	Déviations standard	% CV	Moyenne	Déviations standard	% CV	CA-1000	0,91	0,02	2,7	2,32	0,08	3,6	Coagucheck	1,04	0,05	4,9	2,37	0,19	8,0	Hemochron Jr.	1,05	0,07	7,0	2,17	0,30	13,9	Prottime	1,03	0,08	7,4	2,51	0,13	5,0	RapidpointCoag	0,91	0,20	22,3	2,42	0,35	14,4
	Pas de traitement			Traitement par Anticoagulant																																																		
	Moyenne	Déviations standard	% CV	Moyenne	Déviations standard	% CV																																																
CA-1000	0,91	0,02	2,7	2,32	0,08	3,6																																																
Coagucheck	1,04	0,05	4,9	2,37	0,19	8,0																																																
Hemochron Jr.	1,05	0,07	7,0	2,17	0,30	13,9																																																
Prottime	1,03	0,08	7,4	2,51	0,13	5,0																																																
RapidpointCoag	0,91	0,20	22,3	2,42	0,35	14,4																																																
Le mode de prélèvement par ponction veineuse n'est pas le mode recommandé pour l'utilisation des dispositifs d'automesure.																																																						
Effets secondaires	Non renseigné.																																																					

Référence/ Nom de l'étude	Ignjatovic V, Barnes C, Newall F, Hamilton S, Burgess J, Monagle P. Point of care monitoring of oral anticoagulant therapy in children: comparison of CoaguChek Plus and Thrombotest methods with venous international normalised ratio. <i>Thromb Haemost.</i> 2004; 92: 734-7.
Type de l'étude	Etude descriptive, monocentrique.
Date et durée de l'étude	Non renseigné.
Objectifs de l'étude	Déterminer si : - la technique de mesure de l'INR par Coaguchek et Thrombotest (prélèvement au doigt) est fiable et précise, comparativement avec l'analyse de l'INR par un laboratoire (prélèvement veineux). - les résultats de l'INR obtenus par le Coaguchek peuvent permettre en toute sécurité le suivi du traitement par un anticoagulant par voie orale, chez les enfants.
Dispositifs utilisés	Coaguchek (Plus).
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients traités par warfarine.
Critères de non inclusion	/
Cadre et lieu de l'étude	Royal Children's Hospital (RCH) de Melbourne, Victoria, Australie.
Recueil des prélèvements	<u>Prélèvements et détermination des temps de Quick et INR :</u> Les patients ont une détermination d'INR selon 3 procédures. Ils subissent 2 prélèvements capillaires pour la détermination de l'INR avec le Coaguchek et le Thrombotest (prélèvement au doigt) et un prélèvement veineux pour la détermination par méthode classique en laboratoire. Le Thrombotest est le test habituellement utilisé au RCH. Il s'agit d'une méthode au bain marie (37°C) utilisant du sang total prélevé par capillarité. Le test de laboratoire est réalisé sur ACL 100 (Instrumentation laboratory) à partir d'un prélèvement veineux. Les tests INR sur Thrombotest et Coaguchek sont réalisés par l'équipe. L'équipe qui utilise le Thrombotest est en aveugle, elle ne connaît pas les résultats de l'INR sur le Coaguchek. Toutes les décisions cliniques sont réalisées à partir des résultats du Thrombotest.
Critère de jugement principal	Pas de critère clairement défini.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Evaluation de la corrélation. - Comparaison des valeurs moyennes d'INR.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : non réalisé.
Durée de suivi	6 mois.
Méthode de randomisation	Non randomisée.
Méthode d'analyse des résultats	La corrélation entre les INR mesurés par les 3 méthodes est calculée par le coefficient de concordance de Lin associé à une analyse de Bland-Altman pour étudier la moyenne des différences entre les méthodes. Analyse des données par STATA, release 7.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	18 enfants.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age entre 9 mois et 21 ans (moyenne : 11,9, SD : 5,03 ans).								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	/								
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	40 tests ont été réalisés sur une période de 6 mois. <u>Valeurs de l'INR obtenus par capillarité (Coaguchek et Thrombotest) et par prélèvement sanguin :</u> <table border="1"> <tr> <th>Test</th><th>Valeur de l'INR Moyenne (IC 95%)</th></tr> <tr> <td>INR Laboratoire</td><td>2,09 (1,92-2,26)</td></tr> <tr> <td>Thrombotest</td><td>2,63 (2,36-2,91)</td></tr> <tr> <td>Coaguchek</td><td>2,25 (2,05-2,45)</td></tr> </table> Thrombotest versus INR Veineux : P=0,0014. Coaguchek versus INR Veineux : P=0,2292. La corrélation entre le Coaguchek et la méthode classique, et la corrélation entre le Thrombotest et la méthode classique sont respectivement de 0,885 et 0,700. La moyenne des différences est de 0,415 entre le Thrombotest et la méthode classique et de 0,138 entre le Coaguchek et la méthode classique. 88 % des résultats sur Coaguchek et 57% des résultats sur le Thrombotest ont une différence de moins de 0,5 unités INR, comparativement aux résultats de la méthode classique. La situation de l'INR par rapport à la zone thérapeutique (2-3) est différente dans 25 % des cas lorsque l'INR est mesuré avec le Coaguchek et dans 36% des cas quand l'INR est mesuré avec le Thrombotest par rapport à la méthode classique.	Test	Valeur de l'INR Moyenne (IC 95%)	INR Laboratoire	2,09 (1,92-2,26)	Thrombotest	2,63 (2,36-2,91)	Coaguchek	2,25 (2,05-2,45)
Test	Valeur de l'INR Moyenne (IC 95%)								
INR Laboratoire	2,09 (1,92-2,26)								
Thrombotest	2,63 (2,36-2,91)								
Coaguchek	2,25 (2,05-2,45)								
Effets secondaires	Pas de complications thrombotiques ou hémorragiques durant la période de l'étude.								

Référence/ Nom de l'étude	Newal F, Monagle P, Johnston L. Home INR monitoring of oral anticoagulant therapy in children using the Coaguchek S point-of-care monitor and a robust education program. Throm Research. 2005.
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique.
Date et durée de l'étude	Non renseigné.
Objectif de l'étude	Evaluer la corrélation entre les résultats des tests réalisés avec Coaguchek par les parents (H-INR) et ceux réalisés par l'équipe médicale (C-INR). Les parents ont suivi un programme d'éducation et d'entraînement intensif (PRECEDE).
Dispositifs utilisés	Coaguchek S Monitor (Roche).
METHODE	
Critères d'inclusion	Les parents des enfants traités à long terme par warfarine, acceptant de suivre le programme d'éducation, avant d'exécuter les tests INR au domicile.
Critères de non inclusion	/
Cadre et lieu de l'étude	Département d'hématologie au Royal Children's Hospital (RCH) de Melbourne, Australie.
Formation	Programme intensif d'éducation et d'entraînement des parents : Predisposing Reinforcing and Enabling Causes in Educational Diagnosis and Evaluation (PRECEDE). Ce programme inclut notamment une formation sur le lecteur Coaguchek (modalités d'utilisation, entretien de l'appareil pour l'exécution des tests INR), et sur la warfarine (mécanisme d'action, effets indésirables, complications et temps de réaction, facteurs influençant l'équilibre thérapeutique) avec des contrôles théoriques et pratiques. 2 sessions d'éducation d'une demi-journée en groupe et 2 sessions individuelles d'une heure sont réalisées. Evaluation théorique, à l'aide d'un questionnaire (12 questions) : les réponses positives doivent être > 75%. Evaluation pratique, par l'exécution précise d'un test INR avec l'investigateur principal. L'échec des évaluations théoriques ou pratiques impose la reprise des sessions d'éducation jusqu'à la réussite des deux évaluations. Réalisation du test H-INR : Les parents exécutent chez eux l'H-INR, appellent l'investigateur principal (IP) qui indique quand faire le prochain test. Ce dernier est effectué par les parents et par l'équipe médicale au RCH pour l'évaluation contrôle (C-INR). C-INR est réalisé par l'équipe médicale selon leur méthode standard (Coaguchek). Si la différence entre les 2 tests est acceptable ($\leq \pm 0,2$ unités INR), les parents retournent chez eux, refont seuls le prochain H-INR, puis appellent l'IP, etc... Si la différence n'est pas acceptable ($> \pm 0,2$ unités INR), ce sont les résultats du C-INR qui sont retenus et le test qui suivra (H-INR) devra de nouveau être contrôlé au RCH (C-INR).
Critère de jugement principal	Pas de critère clairement défini.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evaluer la corrélation entre les données de l'INR réalisés au domicile (Home INR (H-INR)) et les résultats de l'INR obtenus à l'hôpital (Control INR (C-INR)). Evaluation théorique des connaissances. Eléments descriptifs sur le déroulement de l'étude (moyenne des contacts avec le coordinateur, intervalle moyen entre les tests INR, nombre moyen de tests combinés H-INR et C-INR...). Satisfaction des parents évaluée sur une échelle de 1 à 10, réalisée à la fin de l'étude. Evaluation des effets secondaires.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : non réalisé.
Durée de suivi	Durée de 26 semaines.
Méthode de randomisation	Non randomisée.

Méthode d'analyse des résultats	<u>Evaluation théorique des connaissances:</u> Comparaison (avant-après) des scores moyens, Test t en utilisant STATA. <u>Evaluation de l'exécution du test H-INR:</u> Moyennes et/ou valeur médianes (SD (Standart Deviation), IC de 95 %) en utilisant STATA. Corrélation entre H-INR et C-INR : coefficient de corrélation de Lin. Analyses de Bland et Altman. <u>Evaluation des effets secondaires :</u> Les évènements secondaires incluent tous les épisodes thrombotiques et les évènements majeurs de saignements. Les évènements majeurs de saignements sont définis comme un événement nécessitant une transfusion de globules rouges, une admission hospitalière ou une baisse d'hémoglobine ≥ 2 g/L.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	14 parents.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	La moyenne d'âge des enfants est de 14,6 ans (de 6,6 à 23 ans). 7 ont eu une cardiopathie congénitale. 4 ont des prothèses valvulaires cardiaques et 3 ont une hypertension pulmonaire primitive.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	/
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Evaluation théorique :</u> Tous les patients ont réussi l'évaluation théorique. <u>Evaluation pratique sur l'exécution du test H-INR :</u> Dans les 4 semaines suivant le commencement du programme, 5 parents ont demandé des informations complémentaires pour la bonne exécution du prélèvement au doigt (démonstration non appropriée pour les petits enfants). Aucun parent n'a continué à avoir des difficultés concernant le prélèvement au doigt après la formation complémentaire. La moyenne des contacts avec le coordinateur est de 11,4 durant les 26 semaines de suivi (entre 5 et 25 contacts). Les contacts portaient principalement sur le report des résultats de l'INR, sur la fréquence de la surveillance et sur le traitement par warfarine. La moyenne de l'H-INR est de 2,63 (SD 0,98, 95% CI 2,42 à 2,83). La moyenne de l'C-INR est de 2,68 (SD 1,13, 95% CI 2,44 à 2,92). → Pas de différence statistique entre les deux moyennes. H-INR > C-INR dans 35,6 % des tests. H-INR < C-INR dans 41,4 % des tests. H-INR = C-INR dans 23 % des tests. Corrélation $r^2 = 0,949$, IC 95% : 0,926 à 0,965, $p < 0,0001$. L'intervalle moyen entre les tests INR est de 15,64 jours (de 7 à 28 jours). Le nombre moyen de tests combinés H-INR et C-INR est de 7,4 (4 à 14). La zone thérapeutique, est atteinte dans 65,5 % des tests H-INR et 64,4 % des tests C-INR. Les analyses de Bland et Altman identifient une différence de -0,055 unités entre C-INR et H-INR (seulement 3 résultats sont en dehors des limites d'acceptation (95% : - 0,711 à 0,601), mais restent dans la zone thérapeutique). <u>Evaluation de la satisfaction :</u> Sur une échelle de 1 à 10, la satisfaction des parents est de 9,4 (6,5 à 10). Seul un parent exprimait son anxiété à continuer l'automesure (difficultés avec leur enfant adolescent). Tous les autres parents voulaient continuer l'automesure si un tel programme se mettait en place.
Effets secondaires	Pas de saignement majeur ou d'événement thrombotique durant la période de l'étude.

Référence/ Nom de l'étude	Newall F, Bauman M. Point-of-care antithrombotic monitoring in children. Thromb Res. 2006 ; 118: 113-21.
Type de l'étude	Revue de la littérature.
Date et durée de l'étude	Recherche par Medline entre 1966 et 2004.
Objectif de l'étude	Etat des lieux des différentes études réalisées sur les dispositifs d'automesure chez les enfants traités par anticoagulant par voie orale (AVK).
Dispositifs utilisés	Coagucheck (Roche Diagnostics). Protime Micro-coagulation system (International Technidyne Corp). RapidpointCoag (Bayer Diagnostics). Hemochron Jr. Signature (International Technidyne). Dans la plupart des études, c'est le Coagucheck qui est étudié.
METHODE	
Critères d'inclusion	Enfants traités par AVK. Le traitement AVK est justifié par une thromboprophylaxie dans le cadre de cardiopathies congénitales, incluant des porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, des thromboses veineuses profondes, des syndromes néphrotiques et d'autres raisons non spécifiées. Toutes les études concernent uniquement des patients traités par la warfarine sauf une qui inclut également des malades traités par la phenprocoumone. Mots clés utilisés pour la recherche Medline : "oral anticoagulation, point of care monitoring, antithrombotic monitoring, anticoagulant monitoring, et international normalized ratio (INR)."
Critères de non inclusion	/
Cadre et lieu de l'étude	3 publications sur 4 relèvent d'un seul site (Canada).
Méthode	Recherche par Medline entre 1966 et 2004, recherche par mots clés. 6 publications analysées (dont 1 abstract) sont identifiées et publiées de 1995 à 2003. 4 études pédiatriques sont reportées (études de cohorte prospectives) et 2 études concernent enfants et adultes.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Dans les 4 études pédiatriques, le nombre de patients inclus est de 14 à 60 enfants. Le nombre d'analyse s'échelonne d'un simple test INR par patient à plusieurs tests dans la même cohorte d'enfants avec un total de 599 échantillons de 40 enfants.
Durée de suivi	Non applicable.
Caractéristiques des patients	Dans les 4 études pédiatriques, l'âge des enfants varie de 3 mois à 18 ans. Les 2 études comprenant des enfants et des adultes sont peu informatives quant à la spécificité pédiatrique.
Résultats	Le dispositif d'automesure étudié dans 3/4 études est le Coagucheck. L'autre étude est une étude analytique qui compare 4 dispositifs d'automesure différents. 3 études avaient comme objectif d'évaluer la sécurité clinique. 2 d'entre elles comparent également le dispositif d'automesure à une méthode classique en laboratoire. Les protocoles pour vérifier l'exactitude des dispositifs d'automesure étaient différents dans les études et aucune équipe n'avait défini au préalable de pré-requis de concordance acceptable entre les mesures. Concernant les programmes d'éducation, 2 publications (Marzinotto et Massicotte) mentionnent la mise en place d'un programme d'éducation, mais les détails de ces programmes ne sont pas fournis. Il n'y a pas de modèle de programme d'éducation. 3 études sur 4 rapportent une bonne concordance entre les dispositifs d'automesure et la méthode classique en laboratoire. Les coefficients de corrélation s'étendent de 0,83 à 0,96. Les 2 études qui incluent une surveillance à domicile mentionnent la préférence des patients quant à l'utilisation des dispositifs d'automesure et la satisfaction des patients.
Effets secondaires	L'incidence des effets indésirables majeurs n'était pas clairement documentée dans les publications.
Conclusion des auteurs	Cette revue de la littérature précise que les dispositifs d'automesure offrent de nombreux avantages chez l'enfant. Les difficultés chez l'enfant sont notamment les suivantes :

	- Nombreuses fluctuations de l'INR et particulièrement chez les enfants (facteurs environnementaux : infections, alimentation, ...). - Nécessité de réaliser de nombreux tests INR par mois pour atteindre la zone thérapeutique. - Accès veineux difficile chez l'enfant. - Perturbation de la qualité de vie (phobie de l'aiguille, nombreux déplacements, absence scolaire, ...). Cependant, les études actuellement réalisées présentent de nombreuses limites. Limites de ces études : - Faible puissance des études : faible effectif. Pas d'étude randomisée, prospective, contrôlée ou en cross-over. Pas d'études comparatives sur les patients suivis par les dispositifs d'automesure versus des patients suivis par des techniques standards. - Les méthodes d'obtention des résultats de l'INR au domicile versus en laboratoire sont différentes selon les publications. - Pas de données standardisées et validées sur les programmes d'éducation et d'entraînement. Pas de recommandations chez les enfants. - Pas de définition claire des « évènements thromboemboliques » et « saignements majeurs » dans les études, ce qui ne permet pas de déterminer l'incidence des saignements et thromboses associés aux dispositifs d'automesure. Les auteurs précisent que des études complémentaires doivent être réalisées.
--	--