

Suivi biologique du traitement par antivitamine K (étude 2003)

Etude menée auprès des laboratoires d'analyse médicales par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'étude menée auprès des laboratoires d'analyses biologiques médicales (LABM) a été réalisée afin de mieux appréhender les conditions réelles du suivi biologique des patients traités par un anticoagulant antivitamine K (AVK).

L'objectif de cette étude était de fournir des renseignements précis sur ses conditions de réalisation en pratique courante, elle a porté en particulier sur la valeur des INR des patients traités ainsi que sur la périodicité de réalisation de cet examen.

L'étude menée en 2003 est la répétition, selon les mêmes modalités, d'une première étude réalisée en 2000, ceci afin de permettre une comparaison des résultats.

Méthode

Un échantillon de 450 laboratoires d'analyses médicales (LABM) a été tiré au sort parmi les 3998 laboratoires participant au contrôle national de qualité mis en oeuvre par la Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM). Chacun des laboratoires sélectionnés a reçu par voie postale une lettre l'invitant à participer, accompagnée d'un document présentant la synthèse des résultats de l'étude réalisée en 2000. La participation à l'étude se faisait à l'aide d'un questionnaire joint à ce courrier. Ce questionnaire permettait d'une part d'obtenir des informations concernant l'activité INR des laboratoires pendant les deux semaines que devait durer l'étude, et d'autre part des informations sur les 12 premiers patients consécutifs traités par AVK pendant cette période, pour lesquels un INR était réalisé par le LABM.

Pour chaque LABM étaient notamment recueillis les dates de début et de fin de l'étude, le nombre d'examens réalisés, ainsi que le nombre de patients concernés par une mesure de l'INR pendant la durée de l'étude.

Pour les 12 premiers patients consécutifs étaient recueillis les informations suivantes : l'âge, l'indication du traitement par AVK lorsqu'elle était connue du biologiste, la spécialité AVK utilisée par le patient, la valeur de l'INR mesurée par le LABM, l'existence éventuelle d'un examen précédent, et le cas échéant la date et la valeur de cet INR, la phase du traitement dans laquelle se situait le patient selon le biologiste au moment de l'examen (phase d'équilibration ou suivi).

Aucune information directement ou indirectement nominative n'a été recueillie.

Les résultats de l'étude ont fait l'objet d'une double saisie à l'aide du logiciel Epi-Info®. L'analyse a été réalisée en utilisant le logiciel SAS® 8.2. Les moyennes ont été comparées par le test de Wilcoxon, et les proportions par le test exact de Fisher.

Résultats

Les données recueillies portent sur des examens d'INR réalisés entre le 6 avril 2003 et le 18 mai 2003.

Au total (Tableau 1), 209 questionnaires, correspondant à 2452 patients pour lesquels le résultat de l'INR était renseigné, ont été retournés par les LABM, soit un taux de participation de 46,4 %. Un plus grand nombre de questionnaires (n = 255) avaient été obtenus lors de la première étude en 2000, mais celle-ci avait bénéficié d'une relance adressée aux laboratoires qui n'avaient pas retourné leur questionnaire à l'issue de la période prévue. Il n'a pas été fait de relance dans cette seconde étude.

La durée médiane effective du recueil des données par les biologistes est passée de 13 jours en 2000 à 14 jours en 2003. Les résultats suggèrent une augmentation de l'activité INR des LABM. En effet, le nombre de mesures réalisées a augmenté en 2003 par rapport à 2000 (médiane en 2003 = 115 mesures d'INR *versus* 92 mesures en 2000), de même que le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une mesure de l'INR (médiane en 2003 = 92 patients en 2003 *versus* 68 patients en 2000). Cette augmentation de l'activité INR des LABM peut être la conséquence de plusieurs phénomènes parmi lesquels on peut envisager la possibilité d'une augmentation du nombre de patients traités par AVK (l'augmentation du volume des ventes est susceptible d'objectiver cette hypothèse), l'augmentation de la durée médiane de l'étude (13 à 14 jours), ou la diminution du nombre de laboratoires pratiquant la mesure de l'INR (3998 en 2003 *versus* 4359 en 2000). Les résultats observés peuvent également être la conséquence de l'action combinée de plusieurs de ces facteurs.

Tableau 1

	2000	2003
Questionnaires	255	209
Durée d'étude (médiane)	13 jours	14 jours
Mesures / LABM médiane [25 ^{ème} %; 75 ^{ème} %]*	92 [51 ; 159]	115 [54; 206]
Patients / LABM médiane [25 ^{ème} %; 75 ^{ème} %]*	68 [34 ; 130]	92 [44 ; 168]
Total patients	2976	2452

* 25^{ème} %; 75^{ème} % = 25^{ème} et 75^{ème} percentiles.

L'âge médian des patients était de 72,6 ans (70,9 ans en 2000, $p < 0,001$), 25 % avaient plus de 78,6 ans (77,5 ans en 2000) et 5 % avaient plus de 86,3 ans.

Médicaments AVK

Le Tableau 2 montre que la spécialité AVK utilisée par les patients a été indiquée par le biologiste dans une proportion plus importante en 2003 qu'en 2000 (86,4 % *versus* 82 %, $p < 0,0001$). Il est possible que cette différence reflète une implication plus importante du biologiste dans le suivi du traitement, ce qui constituerait une évolution positive. Mais elle peut aussi simplement n'être que la conséquence d'une motivation plus grande des biologistes à fournir l'information dans le cadre de l'étude. En effet, la lettre présentant les résultats de l'étude précédente qui accompagnait le questionnaire a pu contribuer à augmenter la motivation du biologiste à fournir les indications demandées.

Tableau 2

	2000	2003
Non indiqué	18,1 % (n = 539)	13,6 % (n = 333)
Indiqué	81,9 % (n = 2437)	86,4 % (n = 2119)

Indication du traitement AVK

Le Tableau 3 montre que l'indication du traitement par AVK a été fournie par les biologistes dans une proportion plus importante en 2003 qu'en 2000 : cette proportion est passée de 51 % en 2000 à 66,1 % en 2003 ($p < 0,0001$). On peut faire l'hypothèse que cette évolution témoigne d'une connaissance plus fréquente du biologiste de l'indication du traitement, signe de son implication plus grande dans le suivi, mais, comme précédemment, elle peut tout aussi bien n'être que le reflet d'une motivation plus grande à fournir cette information dans le questionnaire.

Il est notable que, lorsque l'indication est connue du biologiste, c'est dans la même proportion qu'en 2000 que ces indications sont en dehors des indications validées (12,1 % en 2003 *versus* 12 % en 2000). Comme en 2000, c'est dans une proportion relativement importante (28,1 % en 2003 *versus*

27 % en 2000) que les éléments fournis par le biologiste n'ont pas permis de déterminer si l'indication du traitement par AVK était ou non une des indications officielles de ces médicaments.

Tableau 3

	2000	2003
Question mal comprise	n = 33	n = 69
Inconnue	48 % (n = 1428)	31,1 % (n = 762)
Connue	51 % (n = 1515)	66,1 % (n = 1621)
Pas assez d'éléments pour conclure	27,0 %	28,1 %
Dans les indications	60,0 %	59,8 %
En dehors des indications	12,0 %	12,1 %

Ces résultats sur les indications des traitements par AVK, en particulier le pourcentage de patients recevant un traitement en dehors des indications, doivent certainement être considérés avec prudence compte tenu qu'ils n'émanent pas des prescripteurs eux-mêmes.

Résultat des déterminations d'INR

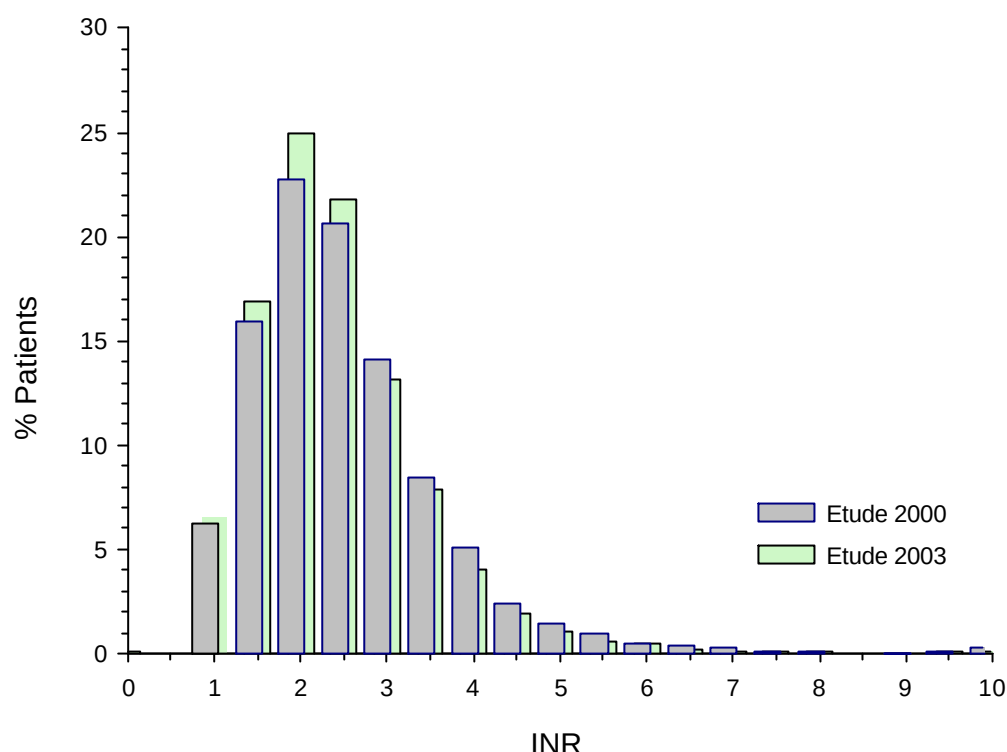
La répartition des résultats d'INR (Tableau 4) montre une valeur médiane d'INR proche en 2003 de celle qu'elle était en 2000 (2,5 en 2003 versus 2,6 en 2000). Les effectifs importants de patients dans cette étude rendent cependant la modeste différence entre les valeurs moyennes d'INR significative au plan statistique ($p = 0,0003$). Cette différence est issue d'une légère augmentation du pourcentage des valeurs d'INR < 3 (70,2 % en 2003 versus 65,6 % en 2000) et d'une légère diminution du pourcentage des valeurs d'INR > 4,5 (4,7 % en 2003 versus 6,7 % en 2000). En 2003 les valeurs d'INR > 5 représentent 2,8 % des résultats.

Tableau 4

	2000	2003
	n = 2860	n = 2452
	médiane = 2,6 (1 à 13,7)	médiane = 2,5 (0,9 à 15,6)
INR <2	22,1 %	23,5 %
2 < INR < 3	43,5 %	46,7 %
3 < INR < 4,5	27,7 %	25,1 %
4,5 < INR < 5	2,4 %	1,9 %
5 < INR < 9	3,9 %	2,5 %
9 < INR	0,4%	0,3 %

La Figure 1 confirme que la répartition des valeurs INR est assez similaire en 2003 à celle qu'elle était en 2000, avec une légère réduction des pourcentages des valeurs d'INR >3, et une augmentation des pourcentages pour les valeurs d'INR comprises entre 2 et 3.

Figure 1



Le pourcentage de patients dont l'INR est situé à l'extérieur des zones thérapeutiques recommandées (c'est-à-dire < 2 ou > 4,5) est très proche en 2003 de ce qu'il était en 2000 : 28,2 % en 2003 *versus* 28,8 % en 2000 (Tableau 5, $p = 0,6$). Lorsque l'on prend en compte les éléments fournis par le biologiste pour déterminer la cible de l'INR en fonction de l'indication, on constate que pour les patients dont la zone cible est comprise entre 2 et 3, les résultats montrent une réduction du pourcentage des INR trop élevés (25,9 % en 2003 *versus* 32 % en 2000) accompagnée d'une augmentation du pourcentage des INR dans la zone cible (46,1 % *versus* 43 %), mais également une augmentation du pourcentage des INR insuffisants (28,0 % en 2003 *versus* 25 % en 2000). Chez les patients dont la zone cible est comprise entre 3 et 4,5, on observe une tendance similaire à la réduction du pourcentage des valeurs d'INR trop élevés (6,8 % en 2003 *versus* 16 % en 2000) et une augmentation du pourcentage des valeurs d'INR trop basses (61,4 % en 2003 *versus* 48 % en 2000). L'effectif est toutefois trop petit pour qu'il soit possible de formuler des conclusions dans ce groupe.

Ces observations doivent être interprétées avec circonspection en raison du pourcentage important de données manquantes et de l'imprécision sur la nature des indications fournies par le biologiste, empêchant souvent de déterminer précisément la zone cible et induisant une réduction importante des effectifs analysables. De même, il convient aussi d'envisager la possibilité que les indications fournies par les biologistes puissent, dans un certain nombre de cas, ne pas être celles ayant réellement motivé les décisions des prescripteurs.

Tableau 5

	2000	2003
Hors zone thérapeutique	28,8 %	28,2 %
Zone cible entre 2 et 3	n = 675	n = 736
INR dans la zone cible	43,0 %	46,1 %
INR trop bas	25,0 %	28,0 %
INR trop élevé	32,0 %	25,9 %
Zone cible entre 3 et 4,5	n = 31	n = 44
INR dans la zone cible	35,5 %	31,8 %
INR trop bas	48,4 %	61,4 %
INR trop élevé	16,1 %	6,8 %

Une tendance similaire à la réduction du pourcentage des valeurs trop élevées d'INR, accompagnée d'une augmentation des valeurs d'INR insuffisantes est observée chez les patients en phase de suivi thérapeutique, et de façon atténuée chez les patients en phase d'équilibration (Tableau 6).

En dépit de l'amélioration du pourcentage de patients en phase de suivi dont l'INR est dans la zone cible qui passe à 48,5 % (versus 44,4 % en 2000), il demeure que plus de 50 % des patients continuent à ne pas avoir un traitement correctement équilibré.

Tableau 6

	2000	2003
Equilibration	n = 180	n = 195
INR dans la zone cible	36,7 %	37,4 %
INR trop bas	35,6 %	37,4 %
INR trop élevé	27,8 %	25,1 %
Suivi	n = 509	n = 565
INR dans la zone cible	44,4 %	48,5 %
INR trop bas	21,8 %	26,7 %
INR trop élevé	33,8 %	24,8 %

Délais entre examens

Les résultats concernant les délais entre deux examens, chez les patients pour lesquels existait un examen antérieur à celui réalisé pendant la période de l'étude (Tableau 7), montrent des résultats similaires à ceux déjà observés lors de la première étude, sans que l'on puisse objectiver d'amélioration particulière ($p = 0,10$). 50 % des patients en phase d'équilibration ont un espacement entre deux mesures supérieur à 6 jours, tandis que 25 % ont un espacement supérieur à 9 jours. Ces délais entre deux examens sont plus longs que ceux qui sont recommandés chez les patients en phase d'équilibration (2 à 4 jours). Chez les patients en phase de suivi thérapeutique, la médiane du délai entre deux examens est correcte (21 jours), mais il demeure quand même un quart des patients chez lesquels le délai entre deux examens est supérieur à un mois, ce qui constitue une durée trop importante au regard des recommandations qui demandent que les délais entre deux examens n'excèdent pas un mois, et ce même en phase de suivi. Toutefois, il ne peut pas être exclu que certains patients aient fait réaliser leur mesure d'INR dans plusieurs laboratoires, hypothèse que la méthodologie utilisée dans cette étude ne permet pas de discuter plus avant.

Tableau 7

	2000	2003
Equilibration	n = 430	n = 363
Médiane [25 ^{ème} %; 75 ^{ème} %]	5 [3 ; 8]	6 [3 ; 9]
Suivi	n = 2142	n = 1780
Médiane [25 ^{ème} %; 75 ^{ème} %]	19 [9 ; 31]	21 [10 ; 31]

Des conclusions similaires peuvent être formulées lorsque l'on analyse les résultats concernant les délais entre deux examens en fonction de la valeur de l'INR précédent (Tableau 8). Lorsque l'INR précédent est compris dans la zone thérapeutique (entre 2 et 4,5), la valeur de 20 jours peut constituer un délai correct, mais 25 % des patients ont un délai entre deux examens supérieur à 1 mois. En revanche, lorsque l'INR précédent est à l'extérieur de la zone thérapeutique, même si les délais sont raccourcis, ils demeurent excessifs (10 jours lorsque la valeur de l'INR précédent est inférieur à 2, et 7 jours lorsque la valeur de l'INR précédent est supérieur à 4,5). Ce caractère excessif est accentué par le fait que 25 % de ces patients ont un délai entre 2 examens supérieur à 3 semaines (24 jours chez les patients dont l'INR précédent est inférieur à 2, 21 jours lorsque la valeur de l'INR précédent est supérieur à 4,5).

Tableau 8

	2000	2003
INR < 2	n = 645	n = 510
médiane [25 ^{ème} %; 75 ^{ème} %]	<u>11</u> [6 ; 26]	<u>10</u> [5 ; 24]
INR 2 à 4,5	n = 1382	n = 1615
Médiane [25 ^{ème} %; 75 ^{ème} %]	<u>18</u> ([7 ; 30])	<u>20</u> [10 ; 31]
INR 4,5	n = 174	n = 109
Médiane [25 ^{ème} %; 75 ^{ème} %]	<u>7</u> [4 ; 15]	<u>7</u> [4 ; 21]

Conclusions

La comparaison des résultats de cette étude avec ceux obtenus en 2000 suggère une implication plus grande des biologistes dans le suivi des patients traités par un médicament antivitamine K. Ils sont ainsi plus nombreux qu'en 2000 à pouvoir fournir l'indication pour laquelle le médicament a été prescrit, de même que le nom de la spécialité utilisée par les patients. Il s'agit d'une tendance utile et qu'il convient d'encourager même s'il reste toutefois difficile d'affirmer la réalité de cette amélioration de l'implication des biologistes, dans la mesure où ces résultats pourraient aussi ne refléter qu'une motivation plus grande à fournir ces renseignements dans le cadre de l'étude.

Les résultats concernant la valeur des INR suggèrent une réduction du pourcentage des INR excessifs exposant à un risque hémorragique, accompagnée d'une augmentation des INR correctement situés dans la zone cible. Cette tendance favorable est néanmoins également accompagnée d'une augmentation du pourcentage des valeurs insuffisantes. Il faut aussi souligner que, bien que statistiquement significatives, les variations par rapport aux résultats obtenus en 2000 sont modestes. Il y a toujours plus de 50 % des patients pour lesquels l'INR est à l'extérieur de leur zone cible, et il demeure 28,2 % des patients pour lesquels l'INR est en dehors de toute zone thérapeutique, sans que ce pourcentage montre de variation notable par rapport à 2000 (28,8 %).

Les résultats concernant la périodicité des examens ne montrent pas d'amélioration par rapport à la précédente étude : en particulier les délais entre deux examens chez les patients en phase d'équilibration restent excessifs (supérieur à 6 jours pour la moitié des patients, et supérieur à 9 jours pour un quart d'entre eux).