

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
Faculté de Médecine

Année 2017

2017 TOU3 1077

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2017
par Stéphane PLAIS

**Développement d'un outil personnalisé d'aide au suivi par
les patients de leur traitement par anti-vitamine K**

DIRECTEUR DE THESE : Mme le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

JURY :

Président : Professeur Pierre MESTHE

Asseseurs : Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

Docteur Pierre BOYER

Docteur Damien DRIOT



Remerciements

Au Pr Alessandra Bura-Rivière, pour avoir accepté de diriger ma thèse, et ne pas avoir compté son temps lors de nos entretiens. Merci pour vos conseils avisés et prévenants, j'espère avoir l'occasion de travailler avec vous à d'autres reprises.

Au Pr Pierre Mesthe, mon président de jury, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À messieurs les Dr Pierre Boyer et Damien Driot pour avoir accepté sans hésitation de participer à ce jury de thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Au Dr Nicolas Postel-Vinay pour m'avoir guidé vers ce travail et avoir été à la genèse de ce projet. Merci de m'avoir reçu et de m'avoir donné les grandes lignes directrices. Merci d'avoir fait tellement preuve d'intérêt pour mon parcours et d'avoir trouvé le temps de m'accompagner à distance sur ce projet.

À mes professeurs, mes maîtres et bientôt confrères qui m'avez tout appris de la médecine. Votre enseignement m'a été des plus précieux et j'espère y faire honneur dans la pratique de l'art de la médecine pour les années à venir.

À ma famille proche et plus lointaine, mes oncles, mes tantes et mes cousins que j'aime tant.

À mes parents qui m'ont toujours accompagné, dans mes doutes, mes revirements multiples, mes questionnements sans fin. Merci de votre générosité sans pareil ; merci de m'avoir soutenu dans le choix de reprendre des études longues après déjà tellement d'années à l'Université. Je pense que cela vous a touché que je suive votre exemple : la médecine a donné un sens à vos vies, et c'est probablement ce qui m'a convaincu de rejoindre votre chemin afin de trouver la sérénité, la fierté et l'honneur qu'apportent le fait de se rendre utile à son prochain.

À mes frères, Frédéric, Nicolas, Christophe qui sont des phares et des ancrés dans ma vie. Je suis tellement fier de vous, de vos parcours, de vos choix. Merci d'être là à chaque fois que vous le pouvez ou que j'en ai besoin, merci d'être tels que vous êtes, intelligents, généreux... admirables. À vous, Claire et Julieta qui apportez tant à notre famille et à mes frères. À mes neveux et nièces dont je suis si fier.

À mes amis, Benjamin, Stéphane, Mathieu, et tous les autres, qui avez empli de musique, de gaité et d'amitié ma vie antérieure, du lycée dans le Pas-de-Calais jusqu'aux années parisiennes. À mes amis de Toulouse, Antoine, Stéphane, Jérémie, Eric, Monique, Cécile, Chouchou, Vanessa... j'en oublie de tellement. Et à mes amis de médecine, Benoît, Greg, Romain, Alexis, Guillaume, Gabi, Amandine et Hélène qui avez été là dans les moments les plus difficiles, et mes amis d'internat, Anaïs, Eva, Laurence, Céline et tous les autres pour avoir rendu ma vie si belle et riche.

Enfin, à toi mon épouse, Imane, lumière de ma vie. Notre rencontre a redonné un sens à ma vie. Merci de m'accompagner, de m'accepter au quotidien, avec amour et patience. Ta générosité, ton amour, ta sagesse ont su à la fois enflammer et apaiser mon âme. Merci de m'avoir donné notre fils Naël, petite merveille qui illumine nos vies (et nos nuits pour les biberons). A peine arrivé, il semble déjà avoir toujours été parmi nous. Naël et toi me comblez, la vie n'a jamais été plus douce qu'en votre compagnie.

Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire



TABLEAU du PERSONNEL HU des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		P.U. Médecine générale	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
		M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
POUTRAIN Jean-Christophe

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. MONTOYA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOUJAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLEAU DU PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE	3
SERMENT D'HIPPOCRATE	7
TABLE DES MATIERES	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
ABREVIATIONS	12
PREAMBULE	13
I. INTRODUCTION	14
A. PRESENTATION DES AVK ET DE LEUR SUIVI.	14
1. <i>Informations générales sur les AVK</i>	14
2. <i>Les indications des traitements par AVK</i>	15
3. <i>Iatrogénie et profil de risque</i>	16
4. <i>Prévention des accidents des anticoagulants côté patient</i>	19
B. LES APPLICATIONS NUMERIQUES DE SANTE – LA M-SANTE.....	21
1. <i>Le contexte des applications de santé</i>	21
2. <i>La régulation</i>	23
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	28
A. DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL INFORMATIQUE	28
B. ÉVALUATION DE L'OUTIL ET DE SON UTILISATION	28
III. MATERIEL ET METHODES	29
A. DEVELOPPEMENT DE L'APPLICATION	29
1. <i>Cahier des charges : contenu du carnet AVK papier</i>	29
2. <i>Choix techniques</i>	30
B. PUBLIC CIBLE.....	32
C. ANALYSE DE SON UTILISATION ET RETOURS PATIENTS.....	32
1. <i>Analyse statistique des logs de connexion et d'utilisation</i>	32
2. <i>Questionnaire à l'attention des patients</i>	32
IV. RESULTATS	34
A. DESCRIPTION DE L'APPLICATION.....	34
1. <i>Création du compte</i>	34
2. <i>Page d'accueil</i>	35
3. <i>Gestion des résultats des dosages d'INR</i>	36
4. <i>Posologie du traitement</i>	39
5. <i>Évènements particuliers</i>	40
6. <i>Rendez-vous</i>	41

7.	<i>Le résumé du traitement</i>	41
B.	RESULTATS D'UTILISATION AUPRES DU PUBLIC.....	43
C.	RESULTATS DE L'ANALYSE D'UTILISATION ET DES RETOURS PATIENTS.....	43
1.	<i>Statistiques Google Analytics</i>	43
2.	<i>Analyse des logs de connexions</i>	45
3.	<i>Résultats sur l'évaluation par les patients</i>	46
V.	DISCUSSION	49
A.	L'APPLICATION.....	49
1.	<i>Le développement</i>	49
2.	<i>L'utilisabilité</i>	49
3.	<i>Le TTR (temps passé dans la zone thérapeutique)</i>	50
B.	LES PATIENTS	50
C.	PRINCIPALES LIMITES DE NOTRE TRAVAIL	51
1.	<i>Les limites légales de notre application</i>	51
2.	<i>Nombre de patients</i>	52
3.	<i>Le vecteur des pharmacies</i>	52
4.	<i>Les questionnaires</i>	53
5.	<i>Les choix technologiques</i>	53
D.	PERSPECTIVES.....	54
1.	<i>Développement d'une interface côté médecin</i>	54
2.	<i>Algorithme de calcul de dose AVK</i>	54
VI.	CONCLUSION	55
VII.	BIBLIOGRAPHIE	57
VIII.	ANNEXES	60
	ANNEXE 1 : ZONES THERAPEUTIQUES ET DUREES DE TRAITEMENTS RECOMMANDEES(8)	60
	ANNEXE 2 : CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES MOLECULES(1)	61
	ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE SUR L'APPLICATION.....	62
	ANNEXE 4. LE MOBILE APP RATING SCALE (MARS)(40).....	63
	ANNEXE 5. LETTRE PATIENTS CLINIQUE DES AVK.....	66
	ANNEXE 6. PROSPECTUS PHARMACIE	67

Liste des Figures

Figure 1 : Niveau de criticité des applications, d'après HAS.....	26
Figure 2 : Création de compte	34
Figure 3 : Page d'accueil de l'application	35
Figure 4 : Présentation de conduites à tenir en fonction du dosage d'INR entré par le patient.....	38
Figure 5 : Courbe des résultats INR et interprétation TTR	39
Figure 6 : Gestion des posologies.....	40
Figure 7 : évènements notables.....	40
Figure 8 : Rendez-vous à venir	41
Figure 9 : Résumé du traitement	42
Figure 10 : Statistiques globales sur 180 jours.....	43
Figure 11 : Profil des utilisateurs selon Google Analytics.....	44

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prise en charge d'un surdosage asymptomatique en AVK	37
Tableau 2 : analyse des logs $\frac{1}{2}$	45
Tableau 3 : analyse des logs $\frac{2}{2}$	45
Tableau 4 : Logs des utilisateurs actifs.....	46
Tableau 5 : utilité ressentie de l'interprétation de l'INR.....	47
Tableau 6 : facilité d'utilisation	47
Tableau 7 : utilité pour gérer les résultats.....	48
Tableau 8 : mieux comprendre le traitement.....	48

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
ASIP : Agence des Systèmes d'Information Partagés en santé
AVK : Anti-Vitamine K
CAC : Clinique des Anti Coagulants
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
DDJ : dose définie journalière
DES : diplôme d'Études Spécialisées
DM : Dispositif Médical
DM DIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
ETP : Education thérapeutique du patient
HAS : Haute autorité de Santé
INR : International Normalized Ratio
MARS : Mobile App Rating Scale
OMS : Organisation mondiale de la santé (WHO)
PDF : Portable Document File
SMS : Short Message Service
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TTR : Time in Therapeutic Range

Préambule

Ayant débuté ma vie professionnelle par une formation d'ingénieur informatique, je me suis spécialisé en développement web et systèmes intelligents, avant de débiter ma reconversion en médecine.

Ce projet de thèse est né d'une envie de réunir, pour mon travail de thèse de docteur en médecine, mes deux domaines de compétence et d'approcher les spécificités de l'utilisation de l'informatique dans le monde médical.

C'est par une rencontre avec le Dr Postel-Vinay, médecin l'hôpital européen George-Pompidou et directeur du site Automesure.com, que le sujet de la surveillance des traitements anti-vitamine K a été envisagé.

Nous avons alors défini les grandes lignes du projet, avant qu'il ne m'oriente vers le Pr Bura-Rivière, chef de service de médecine vasculaire de l'hôpital Toulouse-Rangueil, qui m'a guidé pendant toute la conception et la réalisation de ce projet de carnet de suivi numérique à destination des patients.

I. Introduction

Les anticoagulants oraux sont un traitement incontournable dans le traitement et la prévention des accidents thromboemboliques. Leur utilisation n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années avec un doublement des ventes d'anticoagulants oraux entre 2000 et 2012(1). Sur l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant.

Si la prescription des anti-vitamine K (AVK) a été récemment réduite suite à l'arrivée sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) en 2009, les AVK restent de loin le traitement anticoagulant oral le plus prescrit en France avec environ 300 millions de doses définies journalières (DDJ)(1).

Ils ont un rapport bénéfice/risque bien établi et leur efficacité a été démontrée par de nombreuses études.

Nous allons dans ce chapitre rappeler le mode de fonctionnement des antivitamine K et les contraintes de surveillance que celui-ci implique. Dans un second temps, nous discuterons du contexte actuel des applications de e-santé et de la proposition que nous faisons d'un outil de suivi numérique à destination des patients.

A. Présentation des AVK et de leur suivi.

1. Informations générales sur les AVK

Les traitements AVK actuellement proposés en France sont classés en fonction de leur structure chimique en dérivés coumariniques Acenocoumarol (Sintrom®) et Warfarine (Coumadine®) et en dérivés de l'indanedione Fluindione (Préviscan®). Parmi ceux-ci, le Fluindione fait figure d'exception française, car la quasi-totalité des études internationales a été réalisée sur la Warfarine(2)(3).

a) Pharmacodynamie

L'ensemble de ces molécules interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K ; la vitamine K réduite étant nécessaire à la synthèse de 4 facteurs de coagulation (II, VII, IX et X) et des protéines C et S. Ainsi, l'utilisation des AVK induit un effet anticoagulant dans les 36 à 72 heures(3).

b) Variabilité interindividuelle majeure

Les AVK ont une demi-vie longue, mais le degré d'anticoagulation induit souffre d'une grande variabilité interindividuelle avec de très nombreuses interactions médicamenteuses(4), sensibilité à l'alimentation et à l'alcool(5), et d'une grande sensibilité génétique(6). Ainsi, on a pu par exemple observer un facteur 16 entre les doses hebdomadaires de Warfarine nécessaire entre un patient (5mg) et un autre (80mg) pour un niveau d'anticoagulation donné(7).

c) Degré d'anticoagulation : l'INR

Le degré d'anticoagulation apporté par les AVK s'estime par l'International Normalized Ratio (INR) qui est un calcul basé sur la mesure du temps de Quick (TQ) et le réactif utilisé (thromboplastine) pour mesurer ce dernier. Le niveau d'anticoagulation est directement corrélé à la valeur d'INR rendue par le laboratoire(8). En dehors de tout traitement AVK, l'INR d'un sujet normal est $\leq 1,2$ (1). Pour chaque pathologie, la zone thérapeutique, qui définit les valeurs d'INR entre lesquelles l'individu est bien protégé, est assez étroite, le plus souvent entre des valeurs de 2 et 3.

2. Les indications des traitements par AVK

Les indications reconnues dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des AVK sont(8) :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinesie emboligène..., en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

Les zones thérapeutiques cibles et les durées de traitement peuvent être retrouvées en annexe 1.

3. Iatrogénie et profil de risque

On comprend aisément que deux types de risques sont associés à une anticoagulation inappropriée :

- Un risque hémorragique : des saignements majeurs, spontanés ou traumatiques, peuvent survenir, notamment, mais pas seulement, en cas de surdosage ($\text{INR} \geq 4.5$ (9)).
- Un risque thrombotique : le traitement anticoagulant n'est pas assez efficace, notamment en cas de sous-dosage.

En conséquence du nombre de patients traités et du profil de risque de ces traitements, la iatrogénie liée aux traitements anticoagulants est la première cause d'hospitalisations pour effet indésirable grave d'un médicament(1)(10). D'après l'étude EMIR datant de 2007, ils représentaient en 2007 à eux seuls 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable des médicaments(11).

La prévention de ce risque est donc un objectif majeur de santé publique, comme précisé dans la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectifs 26 à 28) concernant la iatrogénie(12).

a) Surveillance de l'INR

Etant donné la variabilité individuelle et la diversité des facteurs pouvant impacter le degré d'anticoagulation des patients, il est impossible de savoir à quel point un patient est protégé à un temps t , à moins de faire un dosage de son INR. La pratique repose donc sur des dosages d'INR à intervalles réguliers.

(1) Introduction d'un traitement par AVK

L'introduction du traitement est, assez codifiée, avec un premier dosage d'INR effectué entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour, puis entre 3 et 6 jours après ce premier contrôle. Si le patient est dans la zone thérapeutique, les contrôles vont progressivement s'espacer d'un à deux contrôles par semaine à un contrôle par mois(1). En cas de déséquilibre, les contrôles d'INR sont plus rapprochés (quotidiens en cas de surdosage majeur(13)), pour maintenir le traitement dans la zone cible.

(2) Organisation pratique du suivi thérapeutique du patient

En médecine de ville, le patient réalise le dosage d'INR dans un laboratoire. Une infirmière peut se rendre à son domicile pour effectuer le prélèvement sanguin. Ce prélèvement est généralement réalisé le matin, ainsi les résultats de l'INR peuvent être disponibles dans l'après-midi, et la dose d'anticoagulant adaptée le soir (c'est la raison pour laquelle les traitements sont généralement à prendre le soir).

Lorsque le patient est autonome, après réception des résultats, soit il continue le traitement en cours sans modification de dosage (dans le cas où l'INR est dans la zone thérapeutique), soit il contacte son médecin traitant pour la prescription du changement de dosage (dans le cas où l'INR sort de la zone thérapeutique).

Ce sont à ces patients autonomes, auxquels nous nous sommes initialement intéressés dans le cadre de ce travail de thèse.

(3) L'automesure à domicile

De nombreuses études appuient l'efficacité de l'automesure de l'INR à domicile à l'international. En 2010, une étude de Matchar démontrait la non-infériorité auprès de 2922 patients sur les critères de premier événement thromboembolique, saignement majeur ou décès(14). En 2016, une revue de littérature concluait même à une amélioration du niveau de contrôle et de la qualité de vie des patients(15).

En France, si des appareils d'automesure d'INR sont autorisés à la commercialisation depuis le 24 juin 2008, la sécurité sociale ne remboursait jusqu'à présent que les appareils destinés aux mineurs sous anticoagulants. Les choses ont récemment évolué et un appareil d'automesure sera prochainement accessible aux patients porteurs de valve mécanique(16).

b) Facteurs de risque de déséquilibre

Plusieurs études se sont intéressées au risque de mauvais équilibre de l'INR ; il semble même qu'un mauvais équilibre de l'INR soit la règle plutôt que l'exception. En effet, si l'on prend en compte l'initialisation du traitement, il est fréquent que le temps passé dans la zone thérapeutique (Time in Therapeutic Range, TTR) soit autour de 60% (17) et près de deux fois plus longtemps en dessous qu'au-dessus de la zone (26% vs 13%)(18).

Voici quelques facteurs de risque retrouvés dans une étude récente (19) :

- Gestion ambulatoire (par opposition à la gestion par des centres spécialisés, dits « cliniques des anticoagulants (CAC) »)
- Traitement récemment initié
- Âge jeune
- Non-adhérence au traitement
- Polymorphisme CYP2C9 or VKORC1
- Comorbidités physiques ou mentales

De nombreux scores permettant d'évaluer le risque d'hémorragie existent, notamment dans la fibrillation atriale (HAS-BLED, ATRIA)(20). Pour la plupart d'entre eux, ils permettent de connaître le risque d'hémorragie des patients sous anticoagulants, mais pas de modifier le choix thérapeutique.

c) Intérêt du TTR

Le calcul du TTR est une mesure indispensable pour évaluer la qualité de l'anticoagulation proposée à un patient dans le temps (21).

En effet, il est bien établi que la protection du patient est efficace lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique. Malheureusement, comme nous l'avons évoqué plus tôt, la variabilité dans le temps et les nombreux facteurs interférant avec le traitement font que l'INR est souvent fluctuant. On parle d'INR stable quand il reste pour la plupart du temps dans la zone thérapeutique, et d'INR instable dans le cas contraire. La valeur généralement retenue pour définir l'INR instable est un TTR < 65%(19).

Plusieurs méthodes pour estimer le TTR d'un patient ont été proposées dans la littérature(22)(17) : un simple pourcentage des valeurs dans la zone vs en dehors(23), l'équidivision (qui considère que le passage de la valeur dans la zone et de la valeur en dehors a eu lieu à mi-temps entre les deux valeurs), et la méthode Rosendaal.

Au total, c'est la méthode proposée par Rosendaal en 1993(24), permettant d'estimer le temps passé dans la zone thérapeutique en prenant pour postulat que les variations d'INR sont linéaires qui est devenue la plus utilisée pour estimer la qualité de l'anticoagulation d'un patient au cours du temps(21). Également appelée « interpolation linéaire », cette méthode considère que l'évolution entre deux mesures est linéaire si

moins de 8 semaines séparent les deux mesures. On alloue donc à chaque jour une valeur d'INR, et le TTR sur une durée déterminée est le nombre de jours dans la zone thérapeutique divisé par le nombre de jours totaux.

Une notion manquante dans la littérature est la durée sur laquelle le calcul du TTR est le plus représentatif et utile pour la décision thérapeutique de modifier ou non le traitement. Le simple fait de prendre en compte les 3 premiers mois a un impact majeur sur le TTR (TTR à 75% en moyenne si l'on les retire, contre 60% en moyenne si on les conserve... et donc deux décisions différentes)(17).

Le TTR est un outil qui n'est pas utilisé en pratique courante de médecine générale, alors qu'il pourrait permettre d'aider à la prise de décision médicale concernant la poursuite de son traitement par AVK ou faire discuter le passage à une autre thérapeutique (anticoagulants oraux directs, AOD).

4. Prévention des accidents des anticoagulants côté patient

Afin de réduire la iatrogénie liée à l'utilisation des AVK, plusieurs pistes sont proposées par l'HAS, qui met notamment l'accent sur la nécessaire coordination des soins (biologiste, patient et médecin), une éducation thérapeutique renforcée et un carnet d'information et de suivi(13).

a) *L'éducation thérapeutique du patient (ETP)*

Selon l'OMS(25), l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Proposée dans le cadre de la clinique des anticoagulants (CAC) de Ranguel depuis 1998(26), l'éducation thérapeutique est un outil tout à fait recommandé et poussé par l'HAS(25) depuis le début des années 2000.

L'objectif est d'apporter au patient des compétences d'autosoins et mais également des compétences d'adaptation.

Généralement pluridisciplinaire, elle se base sur la réalisation d'un diagnostic éducatif, suivi de la définition d'un programme personnalisé mettant l'accent sur des priorités d'apprentissage. Les compétences sont alors proposées en séances individuelles ou de groupe, avec des évaluations régulières des compétences acquises par le patient.

Proposée pour de nombreuses maladies chroniques, l'éducation thérapeutique est quotidiennement pratiquée à la clinique des anticoagulants de Rangueil, en individuel comme en petits groupes, à destination des patients comme des aidants.

b) Les cliniques des anticoagulants

La clinique des anticoagulants de Toulouse a été créée en 1998. Elle est située dans le service de Médecine Vasculaire de l'hôpital de Toulouse-Rangueil.

Pionnière en France, elle a été créée en 1998 sur le modèle des « thrombosis centers » existant depuis les années 50 aux Pays-Bas.

Cette clinique assure une séance d'éducation systématique pour tous les patients pour lesquels un traitement AVK est introduit dans les différents services de l'hôpital. Ensuite, les patients peuvent choisir d'être ou non suivis par cette structure après leur sortie(27).

Bien que ne prenant en charge qu'un petit fragment des patients sous AVK en France (estimé à 0,35% des patients en France), les cliniques des anticoagulants constituent un centre d'expertise pour la gestion des patients sous traitements anticoagulants, mais également un recours précieux pour les patients les plus difficiles à contrôler et eux qui sont demandeurs d'une éducation thérapeutique.

c) Le carnet d'information et de suivi

(1) Le carnet AVK (28)

Développé par l'Agence Nationale de Sécurité des médicaments (ANSM), il a été remis à jour en avril 2016. Il contient de très nombreuses informations destinées au patient concernant le traitement, ses indications, ses interactions avec d'autres traitements ou aliments et les « règles d'or » à respecter pour limiter les risques d'hémorragies.

Ce carnet devrait être remis à tous les patients sous anticoagulants, même si ce n'est pas actuellement toujours le cas.

Il contient une zone à remplir progressivement par le patient, lui permettant de noter les INR et les changements de dose du traitement anticoagulant.

(2) Travail de mémoire

Pour mon travail de mémoire de Diplôme d'Études Spécialisée (DES) réalisé en prévision de ce travail de thèse, et présenté en juin 2016, nous avons étudié les modalités

de suivi en pratique chez des patients de la CAC de Toulouse Ranguel et des patients ambulatoires recrutés en pharmacie (80 patients de l'Ouest toulousain). Il en est sorti que le carnet de suivi AVK était un outil auquel les patients sont très attachés : un peu plus de la moitié des patients suivis à la CAC l'utilisent pour le suivi de leur traitement. Concernant un éventuel outil numérique, les attentes des patients se cristallisaient autour d'informations personnalisées sur ce qu'ils devraient faire vis-à-vis de leur dernier INR (des conseils simples), mais aussi des informations concernant les interactions pharmacologiques et l'alimentation. Le suivi de la dose du jour (en cas de prises différentes d'un jour à l'autre) était également souhaité.

Plusieurs patients avaient même développé leurs propres outils sur informatique pour réaliser le suivi de leur traitement de manière numérique.

d) De la place pour d'autres outils ?

L'ensemble de ces recommandations sont la plupart du temps en place et fonctionnent de manière plutôt efficace. Cependant, à l'heure de la démarche centrée sur le patient(29)(30), mais aussi du tout numérique, des smartphones, du *quantified self*, et du *big data*, il nous semble que de nouveaux outils devraient pouvoir bénéficier aux patients pour l'accompagnement à la gestion de leur traitement.

B. Les applications numériques de santé – la m-santé

1. Le contexte des applications de santé

a) Des applications par milliers

Le monde des applications de santé est d'ailleurs en pleine ébullition, la croissance de ce marché est exponentielle, avec 100.000 applications de santé disponibles sur les différents *App Stores* pour un total en 2016 de 259.000 applications dans le monde(31). En 2012, un utilisateur sur 5 de smartphone avait téléchargé une application de santé, et un utilisateur sur 3 avait utilisé son smartphone pour rechercher des informations sur sa santé(32).

Les applications sont donc incroyablement nombreuses, et il est très difficile pour les professionnels de santé de savoir quel crédit leur accorder(33). Une recherche sur l'App Store d'Apple® début 2017 renvoie une quinzaine d'applications de suivi d'INR

dont une développée en novembre 2015 par l'université d'Angers (« Mon carnet AVK »).

La grande majorité de ces applications est directement orientée vers le patient, sans réelle volonté d'intégrer le praticien dans le processus.

Devant ce foisonnement d'applications de santé, un réel besoin d'évaluation de la qualité et de la fiabilité de ces outils apparaît(34). En France, un label, Medappcare, a été créé par la société éponyme. Cette société vise à donner une crédibilité aux applications porteuses de son label en attestant que celles-ci respectent un référentiel commun. Malheureusement, en dehors d'études scientifiques dédiées, il existe le risque que ce type de référentiels et de labels se révèle avant tout un argument marketing et non une réelle assurance de sécurité pour les patients.

Sur ce sujet, surtout en cas de recommandations médicales, c'est vers la régulation de l'ANSM qu'il faut se tourner. Nous aborderons ce sujet plus loin.

b) Le « quantified self »

Les applications sur mobile ciblent surtout le domaine du « quantified self » (ou automesure de soi) : à savoir la mesure et la comparaison avec d'autres de nombreux paramètres de santé et bien-être (nutrition, exercice physique, sommeil), en utilisant généralement des capteurs corporels connectés (bracelets, podomètres, balances, tensiomètres, etc.) et des applications sur mobiles(35). Ces dispositifs génèrent des volumes considérables de données personnelles qui circulent sur internet.

Cette mise en données de soi peut se faire dans différents objectifs. Dans son étude sur la « mise en chiffres de soi », Mme Pharabod décrit trois approches dans lesquelles peuvent se placer les patients, approches qu'elle nomme surveillance, routinisation et performances(36).

- La première, la surveillance, est celle qui correspond à notre cas de figure : les patients cherchent à suivre l'évolution d'un paramètre en fonction de normes prédéfinies, souvent par le corps médical, afin de rester dans celles-ci. « La particularité de la mesure de surveillance est qu'elle ne vise pas en premier lieu l'action, même si le plus souvent elle peut aider à la guider et en ce sens engendrer d'autres actions en retour ».

Dans le cadre de notre application, l'objectif est de permettre un apprentissage et une amélioration de la surveillance du traitement, tandis que l'action (modification du dosage) est proposée par le médecin référent.

- La seconde approche concerne le public qui souhaite permettre l'installation d'une routine, par le côté incitatif, voire contraignant, de cet effort. Elle vise à créer une habitude et offre un retour visuel à cet objet.
- La troisième est plus orientée vers le contrôle chiffré d'un effort spécifique afin d'en vérifier l'efficacité, par exemple un suivi de poids ou de mesures de graisse totale dans un programme de remise en forme.

c) Le smartphone pour augmenter l'adhérence des patients à leur traitement

La non-adhérence aux traitements prolongés dans les maladies chroniques est une question de santé publique soulignée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS – WHO). La non-adhérence aux traitements est associée à une majoration des risques de morbidité, de mortalité et une majoration des coûts. Les interventions ayant pour but d'améliorer cette adhérence sont connues pour donner des résultats assez variables(37).

Parmi ces outils, le smartphone est de plus en plus considéré comme un outil de prédiction dans le suivi de la santé au quotidien. Il a d'ailleurs été démontré que des rappels par SMS permettent d'améliorer (jusqu'à doubler) l'adhérence aux traitements pour les maladies chroniques(38). Pour de nombreuses pathologies chroniques (diabète, bronchopneumopathie chronique oblitérante, asthme, etc.), il existe désormais des applications dédiées.

De nombreuses études s'intéressent désormais aux applications disponibles et à leurs caractéristiques, il existe d'ailleurs un score MARS (Mobile App Rating Scale) dont l'objectif est de repérer les applications de grande qualité(39).

2. La régulation

Le champ de la santé connecté est à la fois règlementé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ce qui concerne la réalisation et le stockage des informations, mais également l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments (ANSM) pour les dispositifs médicaux.

Par ailleurs, le Conseil national de l'ordre, l'HAS et la communauté européenne ont développé ou sont en cours de développements de guides de bonnes pratiques pour aider à fournir des applications de qualité.

a) Respect des dispositions légales et réglementaires relatives aux dispositifs médicaux

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), autorité compétente en matière de Dispositifs Médicaux (DM) notamment pour la surveillance du marché et la « vigilance » de ces produits, propose sur son site Internet des éléments d'appréciation aidant à déterminer si une App en santé relève du statut du DM ou non au regard de sa finalité.

Elle indique notamment les conséquences ainsi que la marche à suivre pour commercialiser les applications qualifiées de DM (marquage CE, réalisation d'une analyse de risque et constitution de documentation technique, etc.)(40).

Pour être qualifié de DM ou DM DIV (Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro), un logiciel doit être destiné à une utilisation à des fins médicales au sens de la définition du DM ou du DM DIV. Il doit permettre, par exemple, un diagnostic, une aide au diagnostic, un traitement ou une aide au traitement. Il doit également répondre à quelques critères de qualification tels que :

- le logiciel doit fournir une information médicale nouvelle contribuant par exemple au diagnostic ou au traitement du patient,
- le logiciel doit donner un résultat propre à un patient sur la base de données individuelles. Un résultat générique pour un groupe de patients ou un résultat obtenu par une recherche simple dans une base de données, ou un abaque ne justifie pas le statut de DM ou DM DIV. En revanche, une application d'analyses de données de signaux physiologiques propres à un patient et dotées de fonctions d'alertes à finalité médicale sera qualifiée de DM.(41)

Notre cas de figure ne rentre pas dans le domaine des dispositifs médicaux.

b) Respect des dispositions légales et réglementaires

Plusieurs principes relatifs au partage d'informations et aux traitements de données à caractère personnel sont à respecter concernant les données dans ce contexte(40) :

- Principe de finalité
- Principe de pertinence des données (minimisation de la collecte)
- Principe d'une durée limitée de conservation des informations
- Principe de sécurité et confidentialité des données
- Principe du respect du droit des personnes

C'est la CNIL qui est l'autorité chargée de veiller à la protection des données personnelles et qui est apte à accompagner les concepteurs et les professionnels de santé dans leurs démarches. Elle a par ailleurs développé un guide dès 2014 posant les grandes problématiques éthiques de cette révolution de la santé connecté(35).

c) L'hébergement de données de santé

Le cadre législatif de l'activité d'hébergement de données de santé à caractère personnel est fixé par l'article L. 1111-8 du code de la santé publique inséré par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, dite loi « Kouchner ».(42)

Le décret n°2006-6 du 4 janvier 2006 définit que l'agrément à l'hébergement de données de santé à caractère personnel est délivré par le ministre chargé de la santé. Ce dernier se prononce après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés et d'un comité d'agrément placé auprès de lui.

L'agrément délivré par l'Agence des Systèmes d'Information Partagés en santé (ASIP) court pour 3 ans, conditions fixées par décret du 4 janvier 2006.

d) L'HAS

L'HAS a proposé en octobre 2016 un référentiel de bonnes pratiques(40) reprenant toutes les caractéristiques sur lesquelles évaluer une application connectée.

- Informations utilisateurs
 - Description
 - Consentement
- Contenu de santé
 - Conception de contenu initial
 - Standardisation
 - Contenu généré
 - Contenu interprété

- Contenant technique
 - Conception technique
 - Flux des données
- Sécurité/Fiabilité
 - Cyber sécurité
 - Fiabilité
 - Confidentialité
- Utilisation/usage
 - Utilisation/design
 - Acceptabilité
 - Intégration/import

Pour chacune de ces données, le référentiel définit des sous-catégories et des exigences correspondant au degré de criticité de l'application, définie de la manière suivante :

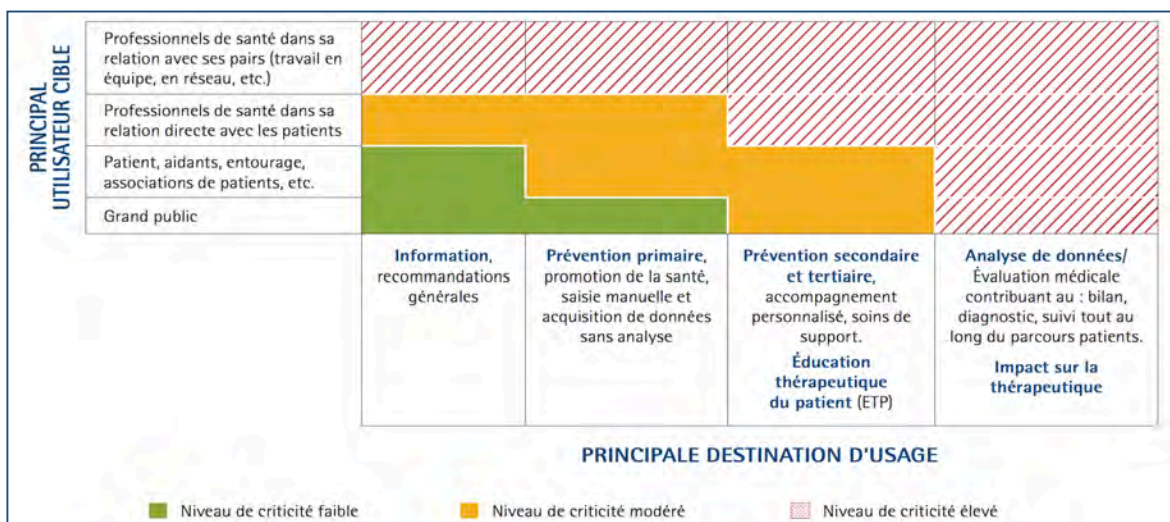


Figure 1 : Niveau de criticité des applications, d'après HAS

e) *Le Conseil National de l'Ordre des Médecins*

En janvier 2015, le Conseil national de l'Ordre a édité un livre blanc(43), qui évoque les grands principes suivants pour promouvoir la e-santé et la santé connectée :

1. Définir le bon usage de la santé mobile au service de la relation patients-médecins
2. Promouvoir une régulation adaptée, graduée et européenne
3. Poursuivre l'évaluation scientifique
4. Veiller à un usage éthique des technologies de santé connectée

5. Développer la littératie numérique
6. Engager une stratégie nationale de e-santé

Il étudie par ailleurs les attentes des patients et des professionnelles ainsi que les promesses de ce nouveau champ de recherche, en insistant sur la régulation nécessaire : « Les outils de m-santé devraient faire l'objet, au minimum, d'une déclaration de conformité à un certain nombre de standards. », portant au moins sur 3 volets :

- La confidentialité et la protection des données recueillies
- La sécurité informatique, logicielle et matérielle
- La sûreté sanitaire (sources scientifiques des informations utilisées)

Ces propositions ne sont pour le moment pas appliquées, mais on sent bien que le désir des différents acteurs, en France comme à l'international, tend à évoluer vers une régulation de ce marché en plein essor.

II. Objectifs de l'étude

A. Développement d'un outil informatique

L'objectif de notre travail était le développement d'un outil numérique, inspiré du carnet papier de suivi AVK, destiné aux patients dans le but d'améliorer la traçabilité des résultats des INR et des dosages des AVK. Cet outil pouvant être un complément des séances d'éducation thérapeutique.

B. Évaluation de l'outil et de son utilisation

Le développement d'une application sans aucune étape de test et de mise en situation réelle semblant un peu trop limitant, nous avons décidé de proposer aux patients de tester cette application pendant 3 à 5 mois avant de leur demander un retour sur cette expérience, à l'aide d'un questionnaire standardisé. Par ailleurs, nous avons également choisi d'analyser les logs (traces) de connexion afin d'évaluer l'utilisation effective du site.

III. Matériel et méthodes

A. Développement de l'application

1. Cahier des charges : contenu du carnet AVK papier

L'objectif était de proposer une application permettant de compléter, voire se substituer au carnet de suivi AVK édité par la société française de cardiologie.

Il fallait donc que celle-ci propose a minima les mêmes possibilités que le carnet AVK qui se décompose de la manière suivante :

- Informations générales :
 - o Identité du patient
 - o Informations sur le médecin traitant
 - o Indication du traitement
 - o Molécule utilisée
 - o INR Cible et zone thérapeutique
- Pages d'information aux patients :
 - o « Mieux comprendre votre traitement par AVK »
 - o « Comment prendre votre traitement par AVK »
 - o « Quels sont les risques d'un traitement par AVK »
 - o « Les 7 règles d'or à respecter dans le cadre de votre traitement par AVK »
 - o « Ce que vous ne devez pas faire »
- Pages de suivi :
 - o Date
 - o Dose journalière avant la prise de sang
 - o INR
 - o Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

Pour se faire, et afin de ne pas alourdir la présentation générale, nous avons décidé de maintenir une information directe vers les 7 règles d'or telles que définies dans le carnet, et de proposer un lien vers le carnet AVK pour ses pages d'informations aux patients.

2. Choix techniques

Plusieurs questions se posent au moment de définir les modalités techniques.

Tout d'abord, il s'agit de décider si l'application proposée doit être sous la forme d'une application à télécharger sur le store (Apple® ou Google®), dont une application spécifique d'une plateforme, ou alors un site web capable de s'adapter à différents médias.

Par la suite, le choix du langage de développement peut se poser. Il s'agit là d'un choix plus personnel que nous n'aborderons que rapidement.

a) Responsive-webapp (application web responsive) ou application mobile

Ce choix qui peut sembler assez technique a un impact assez important sur l'utilisation future du logiciel, ainsi que sur les coûts de développement et de maintenance. Il s'agit donc d'un élément à évaluer avec précaution. Une étude de cas de novembre 2016 par permet de poser les bases de la réflexion.(44)

Les problématiques sur lesquelles doit se baser le choix sont :

- La nécessité de pouvoir accéder sur différents médias (smartphone, tablettes ou ordinateur) -> uniquement possible par une application web, chaque média demandant un développement spécifique dans le cas des applications
- Le temps de développement (en faveur de l'application web)
- La population cible (plus large avec une application web)
- Sécurité des données : pas de différence majeure notée par l'étude de Turner, mais un très net désavantage pour l'application web en France de par la régulation
- Nécessité d'utiliser des capteurs internes à la machine (appareil photo, gps, etc.) -> net avantage pour application dédiée
- Notifications vers l'utilisateur : difficiles à faire proprement avec une application web, net avantage pour les applications dédiées

- Simplicité des mises à jour : avantage pour les applications web (mise à jour du site efficace immédiatement)
- Support à long terme : net avantage pour les applications web (modification rapide des smartphones).

Dans notre cas, le choix d'une application web a été effectué dès le début pour ces problématiques de simplicité de déploiement. De plus, la population cible n'étant pas forcément équipée de smartphones, un accès par ordinateur classique nous semblait utile. Il fallait alors créer une application à la fois accessible aux smartphones et aux ordinateurs classiques, ce que permettent les « responsive » applications web.

b) Les outils techniques

Pour développer une application web, le choix de langages de développement est extrêmement large. Les outils de développement les plus récents permettent de créer simplement des pages dites « responsive », c'est à dire des pages web s'adaptant au terminal de consultation de manière automatique, grâce à quelques consignes simples.

Pour ce travail, nous avons donc choisi un langage moderne : le javascript (js) côté client et serveur à travers le moteur Node.js®, moteur open-source côté serveur, qui permet une unité de langage de développement.

Concernant les bases de données, c'est MongoDB® a été choisi, il s'agit également d'un outil open-source. C'est un outil NoSQL qui permet l'enrichissement des structures de données sans impact sur les données antérieures, ce qui permet une grande souplesse dans l'évolution ultérieure de l'application.

Concernant le Modèle Vue-Contrôleur (génération des pages et lien avec les données), c'est AngularJS qui a été choisi, pour sa souplesse et le fort intérêt qu'il génère ces dernières années.

Enfin, pour le routage interne et le framework de développement, c'est Express qui a été retenu, formant donc une pile de développement bien connue actuellement sous l'acronyme MEAN.

Cette pile permet un développement particulièrement rapide concernant les applications web (webapps). C'est son implémentation via le générateur Angular-fullstack v 2.0.13 qui a été utilisée.

L'hébergement des données a été effectué sur un serveur dédié géré par moi-même et hébergé en France dans un Datacenter de la société OVH.

B. Public ciblé

Pour tester notre application, nous avons voulu nous adresser à un public déjà averti et attentif à son traitement.

Dans ce contexte, les patients récemment inclus à la clinique des anticoagulants de Toulouse nous ont semblé un choix pertinent. Bénéficiant d'un suivi régulier, et ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique, nous pensions qu'ils seraient particulièrement attentifs à cet outil.

Aussi nous avons décidé, pour avoir un nombre de sujets suffisant, de proposer l'application à tous les patients recrutés en 2014, 2015 et 2016 à la clinique des anticoagulants, en excluant les patients dont le traitement aurait été interrompu depuis. Nous avons ainsi envoyé 78 courriers à ces patients de la clinique des anticoagulants (cf. annexe 5).

Nous avons également souhaité nous adresser à des patients plus proches de ceux que nous suivons en médecine générale. C'est dans ce contexte, et devant les bons retours que j'avais eu auprès des 3 pharmacies de l'Ouest toulousain que j'avais sollicité pour mon mémoire (2 à Pibrac et 1 à Plaisance-du-Touch), que j'ai décidé de proposer des prospectus (cf. annexe 6) dans ces mêmes pharmacies pour recruter d'autres patients pour notre étude.

C. Analyse de son utilisation et retours patients

1. Analyse statistique des logs de connexion et d'utilisation

L'analyse des logs permet de connaître nombre de connexion/utilisateur et nombre de données. Nous avons analysé ces informations via un tableur Excel.

2. Questionnaire à l'attention des patients

Un questionnaire standardisé a été établi en s'inspirant des critères MARS (cf. I.B.1.c), il peut être retrouvé en annexe 3. Il a été proposé par un mailing électronique auprès des patients s'étant inscrits sur le site après 4 mois de disponibilité de l'application.

Un email invitant les utilisateurs de l'application à remplir via une invitation unique le questionnaire a été envoyé le 19 avril 2017 aux 23 utilisateurs enregistrés, avec 8 réponses complètes récupérées. Un email de rappel a été envoyé le 26 avril 2017 qui nous a permis d'obtenir un total de 10 réponses.

Ce questionnaire était propulsé par Limesurvey outil d'enquêtes en ligne gratuit et open-source. Les statistiques de ce questionnaire ont été effectuées directement par les outils intégrés à Limesurvey.

IV. Résultats

A. Description de l'application

L'application a été développée par mes soins sur plusieurs mois, en parallèle de l'inter-nat, de décembre 2015 à octobre 2016.

1. Création du compte

Lors de leur première connexion, les utilisateurs sont invités à créer un profil.

The screenshot shows the 'Créer un compte' (Create account) page of the 'INR Result' application. The page has a blue header with 'INR Result Accueil' on the left and 'Créer un compte Se connecter' on the right. The main heading is 'Créer un compte'. The form contains the following fields and options:

- Nom d'utilisateur**: A text input field.
- Email**: A text input field.
- Mot de passe**: A text input field.
- Médecin affecté**: A dropdown menu with 'Clinique des AVK' selected.
- Pathologie et INR**: A dropdown menu with 'Pathologie Thrombose veineuse profonde (Phlébite) ou Embolie pulmonaire' selected.
- Définition de la fenêtre cible INR**: Two dropdown menus. The first is 'Val. basse' with '2' selected. The second is 'Val. haute' with '3' selected.
- Molécule utilisée**: A dropdown menu with 'Previscan' selected.
- Comment avez-vous connu ce site ?**: A dropdown menu with 'Clinique des AVK (courrier reçu)' selected.
- Je ne suis pas un robot**: A CAPTCHA checkbox with the text 'Je ne suis pas un robot' and the CAPTCHA logo.
- Buttons**: A green 'Créer un compte' button and a white 'Login' button.

Figure 2 : Création de compte

Ainsi nous pouvons initialiser l'application pour l'utilisateur avec les informations de base telles que la pathologie, l'INR cible et la molécule utilisée pour le traitement.

2. Page d'accueil

Une fois connecté, l'utilisateur arrive sur la page d'accueil. Celle-ci présente plusieurs contrôles : tout d'abord un récapitulatif rapide (dernier INR et date, la prise du jour — utile si schéma de dosage sur 2 ou 3 jours — et date des prochains rendez-vous).

Ensuite, il est proposé aux patients d'ajouter un nouveau dosage d'INR, de modifier la posologie de leur traitement (suite à l'appel du médecin traitant par exemple), d'ajouter des rendez-vous, un événement particulier (oubli de prise ou excès alimentaire, automédication, maladie, etc.) et enfin de voir un résumé de leur traitement.

Afin de ne pas alourdir la présentation générale, nous avons décidé de maintenir une information directe vers les 7 règles d'or définies dans le carnet papier AVK, et de proposer un lien vers sa version PDF (Portable Document File) en ligne pour ses pages d'informations aux patients dès la page d'accueil.

The screenshot shows the home page of the application. At the top, there is a navigation bar with 'INR Result' and 'Accueil' on the left, and 'Déconnexion' on the right. Below the navigation bar, the user is greeted with 'Bienvenue Utilisateur test'. The main content area displays the following information:

- Votre dernier INR est de : 3.2, le 20 mars 2017 - Attention, INR datant de plus d'un mois, il faut effectuer rapidement un nouveau dosage au laboratoire.
- Votre prise aujourd'hui : 1 mg de Sintrom (schéma : 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants)
- Votre prochain contrôle de l'INR est : 29 mars 2017 (dépassé)

Below this information, there are several action buttons:

- Ajouter ou visualiser mes résultats d'INR (green button)
- Modifier la posologie de mon traitement par Sintrom (blue button)
- Visualiser ou ajouter un rendez-vous (blue button)
- Signaler un oubli / événement particulier (orange button)
- Voir le résumé de mon traitement (light blue button)

Next is a section titled 'Les 7 règles d'or' with a list of instructions:

1. Respectez la dose prescrite et les heures de prise
2. Faites pratiquer très régulièrement vos examens de laboratoire (INR)
3. Signalez que vous suivez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez
4. Contactez rapidement votre médecin si vous présentez un saignement
5. Remplissez régulièrement votre carnet
6. Ayez une alimentation équilibrée
7. Demandez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soin de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage...

Below the rules, there is a section titled 'Quelques liens utiles' with two links:

- [Le carnet AVK de l'ANSM \(2016\)](#)
- [La page de l'ANSM dédiée aux AVK](#)

At the bottom, there is a red button labeled 'Modifier mes paramètres'.

Figure 3 : Page d'accueil de l'application

3. Gestion des résultats des dosages d'INR

L'idée d'une application numérique permet de rendre beaucoup plus interactive la partie dynamique complétée par le patient.

En effet, les valeurs d'INR peuvent être directement interprétées pour donner un retour visuel au patient, les dates ajoutées au calendrier, et un calendrier de prise généré à partir des schémas définis par le patient.

a) Recommandations HAS pour traitement par AVK

L'une des principales sources d'informations pour les médecins qui veulent interpréter correctement un résultat INR consiste à vérifier les recommandations HAS.

L'HAS propose sur le sujet des documents sur la « prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et milieu hospitalier », en format synthèse, argumentaire complet ainsi qu'un format plus adapté aux médecins généralistes. Enfin, des propositions concernant l'encadrement des traitements potentiellement hémorragiques sont faites avec un exemple de relai préopératoire en vue d'un acte chirurgical programmé.

La disponibilité de ces informations en libre accès nous a fait nous poser la question de proposer ou non les mesures d'ajustement proposées par l'HAS. Cependant, proposer une prise en charge aux patients, même officiellement recommandée par l'HAS de manière non ambiguë nous semblait à risque de se mettre en situation de dispositif médical DM et de nous imposer des démarches de contrôle bien plus contraignantes.

SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE

- **Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.**
- **Préférer l'hospitalisation** s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K 	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

- **Contrôler l'INR le lendemain.** Si l'INR reste suprathérapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.

Tableau 1 : Prise en charge d'un surdosage asymptotique en AVK

Ainsi nous avons donc préféré proposer un code couleur avec des explications plus simples sur la situation correspondant au dosage entré par l'utilisateur, tout en l'invitant à contacter son médecin référent.

Les propositions du logiciel en fonction des dosages entrés par l'utilisateur sont présentées ci-après.

Conduite à tenir par rapport à mon dernier dosage d'INR : (1.7)

Votre dernier dosage d'INR semble indiquer que vous êtes en dessous de la fenêtre thérapeutique cible. Dans cette situation, vous êtes moins bien protégé contre la formation de caillots et d'accidents vasculaires.

Vous devriez contacter votre médecin pour décider de la conduite à tenir,

N'oubliez pas de signaler tout évènement récent pouvant expliquer l'anomalie :

- Oubli de prise
- Fièvre ou maladie en cours
- Interaction médicamenteuse
- Modification récente majeure de votre alimentation
- Consommation inhabituelle d'alcool

Conduite à tenir par rapport à mon dernier dosage d'INR : (2.8)

Félicitations ! Votre INR est dans la fenêtre thérapeutique, votre protection est optimale.

Vous pouvez continuer à la même posologie ce soir, mais n'oubliez pas de contacter votre médecin référent pour décider de la prochaine date de dosage de votre INR

Conduite à tenir par rapport à mon dernier dosage d'INR : (3.4)

Votre INR indique un léger surdosage. Vous êtes donc plus à risque de présenter des saignements.

Vous devriez contacter votre médecin référent pour lui demander votre nouvelle posologie. N'oubliez pas de signaler tout évènement récent pouvant expliquer l'anomalie :

- Oubli de prise
- Fièvre ou maladie en cours
- Interaction médicamenteuse
- Modification récente majeure de votre alimentation
- Consommation inhabituelle d'alcool

Il faudra à nouveau doser votre INR dès demain si possible.

Si vous présentez des saignements, appelez immédiatement votre médecin référent ou le 15 en cas d'impossibilité de le joindre.

Conduite à tenir par rapport à mon dernier dosage d'INR : (4.5)

Votre INR est trop élevé. Vous êtes donc plus à risque de présenter des saignements.

Vous devriez contacter sans délai votre médecin référent pour lui demander votre nouvelle posologie, il pourrait vous recommander de sauter une prise.

N'oubliez pas de signaler tout évènement récent pouvant expliquer l'anomalie :

- Oubli de prise
- Fièvre ou maladie en cours
- Interaction médicamenteuse
- Modification récente majeure de votre alimentation
- Consommation inhabituelle d'alcool

Il faudra à nouveau doser votre INR dès demain si possible. Si vous présentez des saignements, appelez immédiatement votre médecin référent ou le 15 en cas d'impossibilité de le joindre.

Conduite à tenir par rapport à mon dernier dosage d'INR : (6.4)

Votre INR est nettement supérieur à la cible. Vous risquez de présenter des saignements.

Vous devez contacter sans délai votre médecin référent pour définir la marche à suivre avec lui. N'oubliez pas de signaler tout évènement récent pouvant expliquer l'anomalie :

- Oubli de prise
- Fièvre ou maladie en cours
- Interaction médicamenteuse
- Modification récente majeure de votre alimentation
- Consommation inhabituelle d'alcool

Il faudra à nouveau doser votre INR dès demain. Si vous présentez des saignements, appelez immédiatement votre médecin référent ou le 15 en cas d'impossibilité de le joindre.

Figure 4 : Présentation de conduites à tenir en fonction du dosage d'INR entré par le patient

b) Courbe d'INR et affichage du TTR

Avec un historique des dosages un peu complet, il semblait assez logique de proposer un système de statistiques sur le temps passé dans la cible thérapeutique.

Tout d'abord bien sûr une courbe pour avoir un aperçu rapide de l'équilibre global du traitement du patient.

Ensuite, en complément, il nous semblait intéressant de proposer une valeur chiffrée de cet équilibre. Comme nous l'avons vu, le TTR basé sur la méthode Rosendaal semble le plus adapté et le plus validé à proposer au patient et à son médecin. Aussi, en plus d'une courbe permettant de visualiser rapidement les résultats, le TTR permet de donner une interprétation supplémentaire de la qualité de la protection liée au traitement.

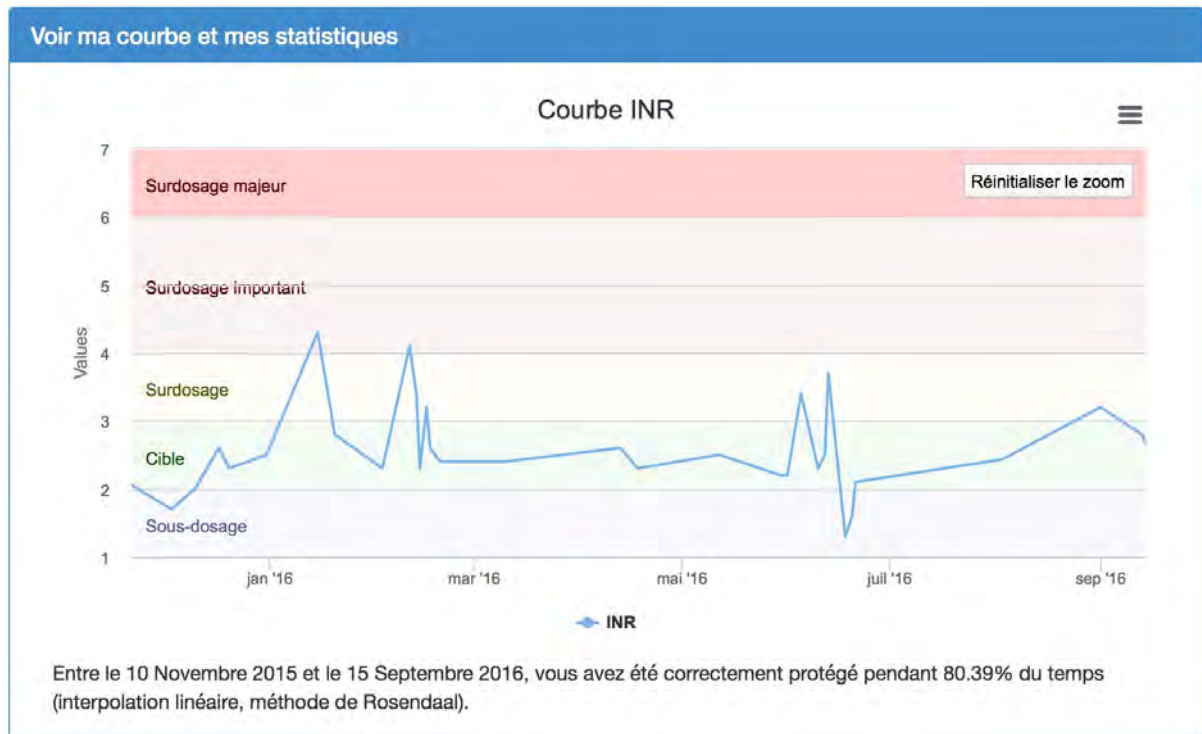


Figure 5 : Courbe des résultats INR et interprétation TTR

Cette courbe est « zoomable » et le TTR recalculé en fonction de la période sélectionnée, ce qui me semble le moyen le plus élégant de résoudre la question de la période sur laquelle le TTR est souhaité (aucune étude ne permettant de définir clairement une durée sur laquelle celui-ci doit être calculé, la question du premier trimestre étant cependant mise en question comme nous l'avons vu précédemment I.A.3.c)).

4. Posologie du traitement

Après chaque dosage, si celui-ci est en dehors de la cible, le patient peut être amené à modifier sa posologie de traitement. Le plus souvent, le schéma proposé sera sur 1, 2 ou 3 jours.

J'ai donc proposé un système assez simple pour définir ce nouveau schéma ainsi que la date à partir de laquelle il doit être débuté. Ainsi, à chaque jour, l'application est en mesure d'indiquer au patient quelle dose il doit prendre.

INR Result Accueil Déconnexion

Modifier ma posologie de Sintrom

Actuellement : 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants

1 seul dosage | **Prise alternée** | Schéma sur 3 jours

Posologie sur 3 jours :

J1 1,5 mg

J2 2 mg

J3 2 mg

Date du premier jour de la nouvelle posologie :

April 2017

	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
13	27	28	29	30	31	01	02
14	03	04	05	06	07	08	09
15	10	11	12	13	14	15	16
16	17	18	19	20	21	22	23
17	24	25	26	27	28	29	30
18	01	02	03	04	05	06	07

Today
Clear
Fermer

Figure 6 : Gestion des posologies

5. Évènements particuliers

Parfois, il peut être utile de signaler un événement particulier qui pourrait avoir un impact sur les résultats d'INR, et ce afin de ne pas modifier la posologie vainement. Les oublis ou excès alimentaires, ou encore épisodes fébriles peuvent ainsi être notés et pris en compte dans le résumé du traitement.

INR Result Accueil Déconnexion

Signaler un oubli ou un événement particulier

Date de l'évènement

jj-mm-aaaa

Commentaire

Enregistrer

Mes événements

Date	Commentaire
11 octobre 2016	bu quelques verres...

Figure 7 : événements notables

6. Rendez-vous

Un module de rendez-vous permet de noter les rendez-vous au laboratoire, chez le médecin traitant ou le spécialiste pour bénéficier d'un rappel en page d'accueil.

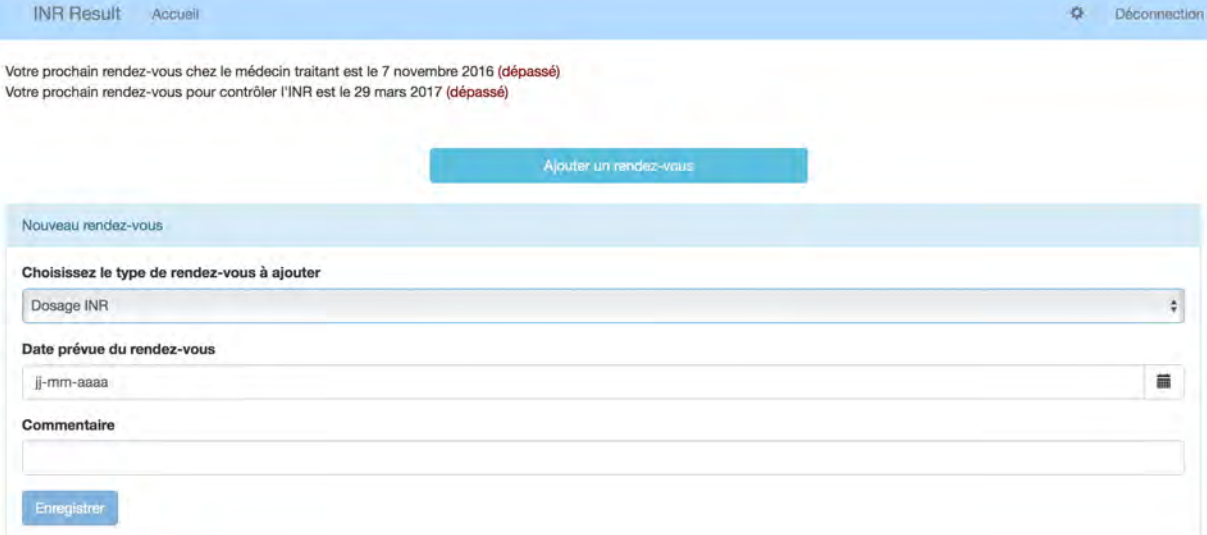


Figure 8 : Rendez-vous à venir

7. Le résumé du traitement

Pour pouvoir analyser au mieux le traitement et prendre les décisions, une page de résumé permet d'avoir toutes les informations utiles en un seul endroit : les indications et doses de traitement, les correspondants, et la courbe et les valeurs d'INR avec dose de traitement avant et après dosages.

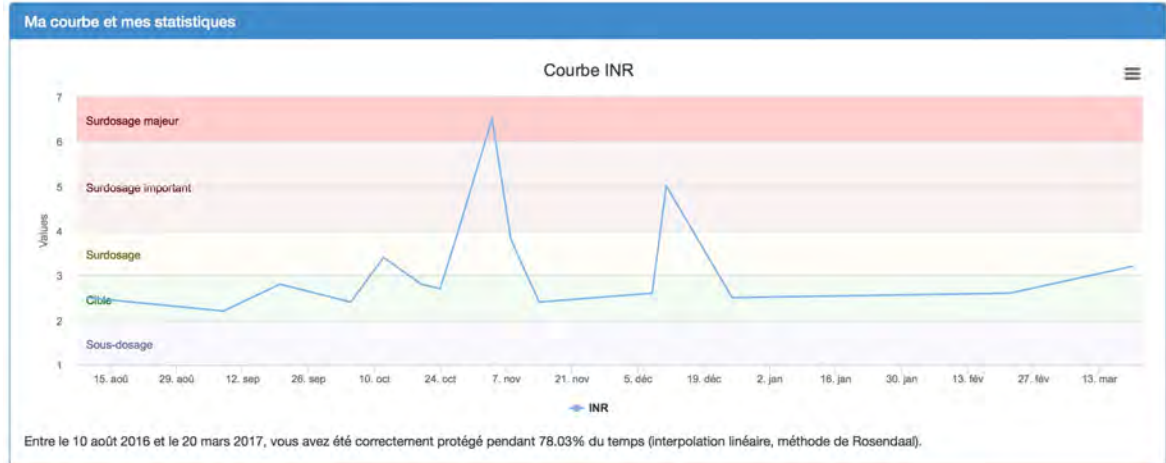
INR Result Accueil Déconnexion

Informations générales

Votre médecin référent est : Clinique des AVK
 Vous êtes traité pour la pathologie suivante : *Autres valves cardiaques*
 La fenêtre thérapeutique pour votre traitement est un INR entre 2 et 3

Votre dernier INR est : 3.2 le 20 mars 2017
 Avant ce dosage, votre traitement était : Sintrom, 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants
 Votre traitement actuel est le suivant : Sintrom, 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants

Depuis le début de votre traitement, votre TTR est : 78.03 %



Mes résultats

Date	Posologie avant INR	Valeur INR	Commentaire
10 août 2016		2.5	
8 septembre 2016		2.2	
20 septembre 2016		2.8	
5 octobre 2016		2.4	
11 octobre 2016			bu quelques verres...
12 octobre 2016		3.4	
20 octobre 2016	Sintrom 1.5 mg - 2 mg 1.5 mg - 2 mg en alternance	2.8	
24 octobre 2016	Sintrom 1.5 mg - 2 mg 1.5 mg - 2 mg en alternance	2.7	
27 octobre 2016	Sintrom 1.5 mg - 2 mg 1.5 mg - 2 mg en alternance	3.7	
4 novembre 2016	Sintrom 1.5 mg - 1 mg - 1 mg 1.5 mg - 1 mg - 1 mg sur 3 jours glissants	6.5	
8 novembre 2016	Sintrom 1.5 mg - 1 mg 1.5 mg - 1 mg en alternance	3.8	fièvre
14 novembre 2016	Sintrom 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants	2.4	
8 décembre 2016	Sintrom 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants	2.6	
11 décembre 2016	Sintrom 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants	5	
25 décembre 2016	Sintrom 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants	2.5	
22 février 2017	Sintrom 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants	2.6	
20 mars 2017	Sintrom 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg 1.5 mg - 1.5 mg - 1 mg sur 3 jours glissants	3.2	

Figure 9 : Résumé du traitement

B. Résultats d'utilisation auprès du public

L'application a été disponible depuis mi-décembre 2016 jusqu'au 26 mai 2017 à l'adresse : <http://inrresult.fr>

Au total 23 utilisateurs se sont enregistrés sur le site, dont un en doublon (2 adresses mail très proches), pour 78 courriers envoyés.

Concernant les prospectus déposés en pharmacie (cf annexe 6), aucun patient ne s'est enregistré sur le site par ce biais. Nous ne savons pas à combien de personnes ils ont été distribués.

C. Résultats de l'analyse d'utilisation et des retours patients

1. Statistiques Google Analytics

Le profil des patients a été analysé de manière automatique et anonyme par Google Analytics sur une période s'étendant du 10 décembre au 26 avril. Le site retrouve un total de 266 sessions, dont 194 (88,18%) provenant de la région Occitanie (les autres étant probablement liées à des robots ou des connexions mobiles mal géolocalisées).

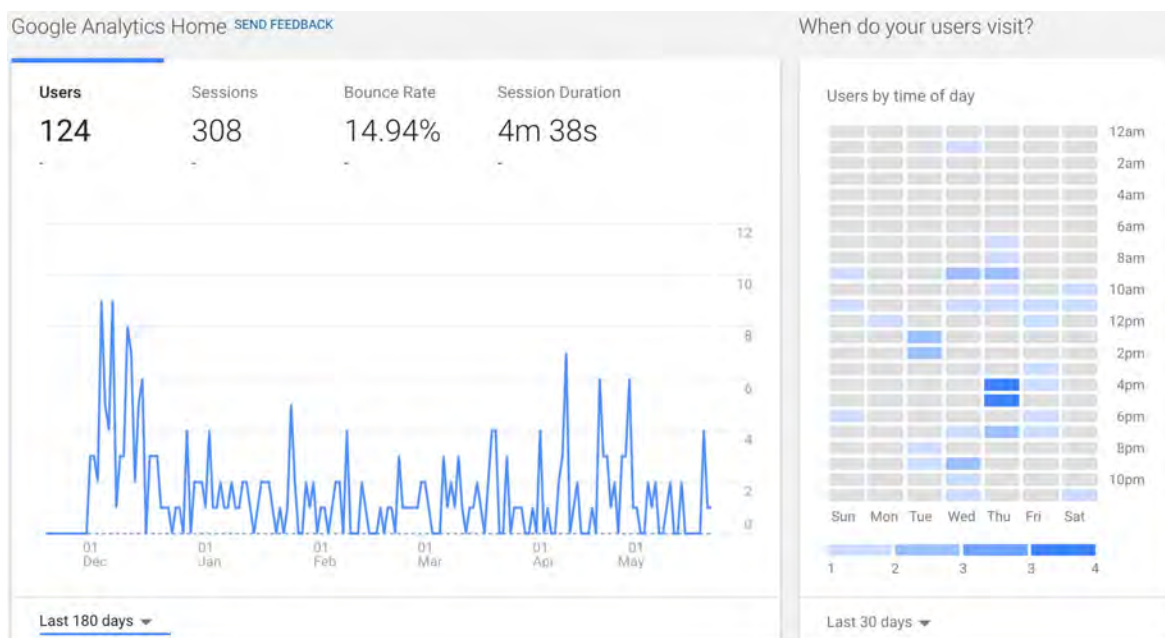


Figure 10 : Statistiques globales sur 180 jours

Les statistiques affichées retrouvent 308 sessions car les 10 premiers jours de décembre ont été riches en tests.

a) *Utilisation du site*

Temps passé en moyenne sur le site 3 minutes et 35 secondes, et 5,64 pages vues par session en moyenne.

b) *Type de connexion*

Sur ces 266 connexions, on retrouve 168 connexions (78,5%) à partir d'ordinateurs (fixes ou portables), et 46 connexions (21,5%) de connexions sur tablettes ou smartphones.

c) *Profil des utilisateurs*

Les chiffres suivants correspondent à des sessions et non des utilisateurs uniques. On note que le plus grand nombre de connexions (sessions) vient d'utilisateurs entre 18 et 34 ans (61%). La répartition par sexe est par contre plutôt équilibrée.

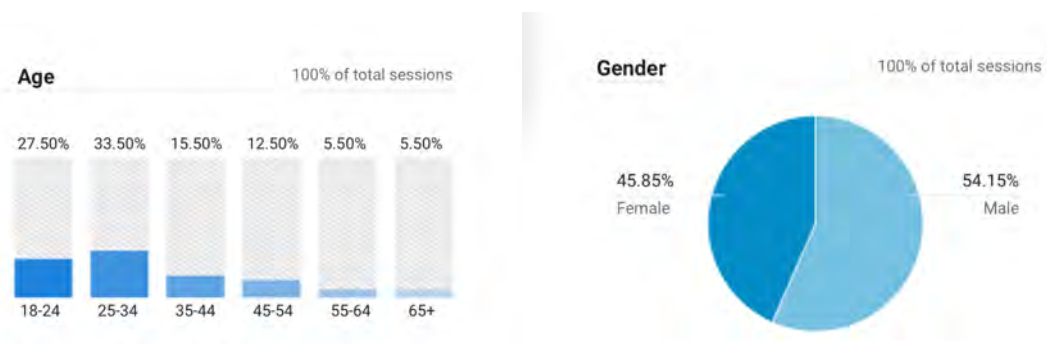


Figure 11 : Profil des utilisateurs selon Google Analytics

2. Analyse des logs de connexions

Au 19 avril 2017, une analyse des logs de connexion retrouvait :

18 utilisateurs qui se sont connectés au moins une fois ou ont eu au moins une action dans l'application après avoir créé leur profil (sur les 23 qui ont créé un profil).

#	Utilisateur	Nb dosages INR	Nb posologies	Nb login	Nb rendez-vous
1	58c184bb7300fb8f30ed701b	0	0	5	0
2	58bfc80e7300fb8f30ed7018	0	0	1	0
3	58486f9770a6b4bf513c18fd	1	1	0	1
4	58d297b67300fb8f30ed703d	3	0	2	0
5	588a501d2f81c6963d932b46	24	6	7	6
6	5874f1a82f81c6963d932b2d	1	2	2	0
7	586e767b2f81c6963d932b26	8	3	8	0
8	586cf19b2f81c6963d932b21	1	1	1	0
9	584fbaf270a6b4bf513c1932	1	1	0	1
10	584edd1870a6b4bf513c191c	37	13	17	0
11	5849948070a6b4bf513c1906	4	0	5	0
12	5848407570a6b4bf513c18fb	5	0	2	0
13	584aaa8270a6b4bf513c1907	27	6	53	12
14	58491a7670a6b4bf513c1901	2	1	0	0
15	5847074970a6b4bf513c18f8	10	6	11	0
16	5846f76a70a6b4bf513c18f4	2	6	4	2
17	584667f170a6b4bf513c18f3	3	0	1	0
18	58433041877b43a171ce2dfe	8	2	27	13
Moyennes		7,61	2,67	8,11	1,94
Ecart-type		10,66	3,48	13,19	4,11
Mediane		3	1	3	0

Tableau 2 : analyse des logs ½

#	Utilisateur	Nb évènements	Début utilisation	Fin utilisation	Durée utilisation	Pas venu depuis
1	58c184bb7300fb8f30ed701b	0	09/03/2017	28/03/2017	19 jours	22 jours
2	58bfc80e7300fb8f30ed7018	0	08/03/2017	08/03/2017	0 jours	42 jours
3	58486f9770a6b4bf513c18fd	0	07/12/2016	07/12/2016	0 jours	133 jours
4	58d297b67300fb8f30ed703d	0	22/03/2017	17/04/2017	26 jours	2 jours
5	588a501d2f81c6963d932b46	0	26/01/2017	21/03/2017	54 jours	29 jours
6	5874f1a82f81c6963d932b2d	0	10/01/2017	11/01/2017	1 jours	98 jours
7	586e767b2f81c6963d932b26	0	13/01/2017	17/03/2017	63 jours	33 jours
8	586cf19b2f81c6963d932b21	0	07/01/2017	07/01/2017	0 jours	102 jours
9	584fbaf270a6b4bf513c1932	0	13/12/2016	13/12/2016	0 jours	127 jours
10	584edd1870a6b4bf513c191c	0	12/12/2016	13/04/2017	122 jours	6 jours
11	5849948070a6b4bf513c1906	0	08/12/2016	30/01/2017	53 jours	79 jours
12	5848407570a6b4bf513c18fb	0	07/12/2016	14/12/2016	7 jours	126 jours
13	584aaa8270a6b4bf513c1907	1	09/12/2016	19/04/2017	131 jours	0 jours
14	58491a7670a6b4bf513c1901	1	08/12/2016	08/12/2016	0 jours	132 jours
15	5847074970a6b4bf513c18f8	1	06/12/2016	12/03/2017	96 jours	38 jours
16	5846f76a70a6b4bf513c18f4	1	06/12/2016	09/12/2016	3 jours	131 jours
17	584667f170a6b4bf513c18f3	0	23/12/2016	23/12/2016	0 jours	117 jours
18	58433041877b43a171ce2dfe	1	05/12/2016	08/04/2017	124 jours	11 jours
Moyennes		0,28			39 jours	68 jours
Ecart-type		0,46			49 jours	52 jours
Mediane		0			13 jours	61 jours

Tableau 3 : analyse des logs 2/2

On retrouve donc entre 9 utilisateurs réguliers ou récents s'étant connectés depuis moins de 45 jours (# 1,2,4,5,7,10,13,15,18).

Un total de 6 utilisateurs ne se sont connectés que le premier jour (durée utilisation 0 jour). Par ailleurs, on peut considérer que des patients ne s'étant pas connectés depuis 2 mois (60 jours) ont décroché de l'application. On en dénombre 4 parmi les utilisateurs restants. Enfin, l'utilisateur n°1 s'est bien connecté récemment au site, à 5 reprises, mais sans y avoir d'interaction quelconque.

Si l'on exclut les utilisateurs précédemment cités, on retiendra donc au total 7 utilisateurs réguliers et assidus de l'application, que l'on appellera « actifs ».

#	Utilisateur	Nb dosages INR	Nb posologies	Nb login	Nb rendez-vous
4	58d297b67300fb8f30ed703d	3	0	2	0
5	588a501d2f81c6963d932b46	24	6	7	6
7	586e767b2f81c6963d932b26	8	3	8	0
10	584edd1870a6b4bf513c191c	37	13	17	0
13	584aaa8270a6b4bf513c1907	27	6	53	12
15	5847074970a6b4bf513c18f8	10	6	11	0
18	58433041877b43a171ce2dfe	8	2	27	13
Moyennes		16,71	5,14	17,86	4,43
Ecart-type		12,62	4,18	17,48	5,94
Mediane		10	6	11	0

#	Utilisateur	Nb évènements	Début utilisation	Fin utilisation	Durée utilisation	Pas venu depuis
4	58d297b67300fb8f30ed703d	0	22/03/2017	17/04/2017	26 jours	2 jours
5	588a501d2f81c6963d932b46	0	26/01/2017	21/03/2017	54 jours	29 jours
7	586e767b2f81c6963d932b26	0	13/01/2017	17/03/2017	63 jours	33 jours
10	584edd1870a6b4bf513c191c	0	12/12/2016	13/04/2017	122 jours	6 jours
13	584aaa8270a6b4bf513c1907	1	09/12/2016	19/04/2017	131 jours	0 jours
15	5847074970a6b4bf513c18f8	1	06/12/2016	12/03/2017	96 jours	38 jours
18	58433041877b43a171ce2dfe	1	05/12/2016	08/04/2017	124 jours	11 jours
Moyennes		0,43			88 jours	17 jours
Ecart-type		0,53			41 jours	16 jours
Mediane		0			96 jours	11 jours

Tableau 4 : Logs des utilisateurs actifs

Chez ces utilisateurs, on note que mis à part la page de signalement d'évènements particuliers qui n'a été que peu utilisée, toutes les fonctionnalités principales sont exploitées.

3. Résultats sur l'évaluation par les patients

Les invitations pour le questionnaire en ligne ont été envoyées à tous les utilisateurs enregistrés (23) le 19 avril 2017. Un premier rappel a été envoyé le 26 avril et un second.

Au total, nous avons obtenu 10 réponses. La moyenne d'âge des participants au questionnaire est 63,4 ans.

On note que la grande majorité est des utilisateurs ayant déjà utilisé le carnet AVK papier (90%) ; carnet que tous utilisaient pour tracer leurs résultats d'INR et quasi tous (88%) utilisaient pour les dosages.

La question sur la durée d'utilisation de l'application a été mal comprise, étant probablement mal formulée : les patients indiquant des durées en moyenne de 50 semaines alors que l'application a été disponible que pendant 24 semaines au total.

Concernant l'utilité de l'interprétation de l'INR dans l'application, seuls 60% étaient convaincus.

Trouvez-vous l'interprétation de l'INR utile ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Pas du tout (A1)	3	30.00%
Plutôt non (A2)	1	10.00%
Plutôt oui (A3)	0	0.00%
Beaucoup (A4)	6	60.00%
Commentaires	4	40.00%
Sans réponse	0	0.00%

Identifiant (ID)	Réponse
2	Elle est déterminante pour la conduite à tenir en matière de coagulation sanguine
8	Désolé, je n'ai pas eu de retour.
9	je ne m'en suis pas encore servi
13	J'ai une courbe de mes résultats déjà avec mes analyses.

Tableau 5 : utilité ressentie de l'interprétation de l'INR

Concernant la facilité d'usage de l'application, 70% des patients la trouvent au moins plutôt facile d'utilisation.

Pensez-vous que c'est un outil facile à utiliser ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Pas du tout (A1)	2	20.00%
Plutôt non (A2)	1	10.00%
Plutôt oui (A3)	6	60.00%
Beaucoup (A4)	1	10.00%
Commentaires	3	30.00%
Sans réponse	0	0.00%

Identifiant (ID)	Réponse
4	je verrai en fonction de mes connaissances
5	L'espace réservé est un peu petit, lorsque l'on veut noter un changement, un médicament sa durée pour une maladie autre que celle pour laquelle a été prescrite la coumadine
7	suivant l'approche que l'on a de l'informatique et de l'assistance éventuellement nécessaire

Tableau 6 : facilité d'utilisation

Cette application est considérée comme une aide à la gestion des résultats d'INR par 80% des patients.

Pensez-vous que cette application peut vous aider à mieux gérer vos résultats d'INR ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Pas du tout (A1)	2	20.00%
Plutôt non (A2)	0	0.00%
Plutôt oui (A3)	4	40.00%
Beaucoup (A4)	4	40.00%
Commentaires	3	30.00%
Sans réponse	0	0.00%

Identifiant (ID)	Réponse
2	Dans le cadre du suivi , tout cotrôle est le bienvenu .
7	grande lisibilité permanente de l'évolution
8	Je suis plutôt demandeur de ce genre d'aide.

Tableau 7 : utilité pour gérer les résultats

Tandis que 70% d'entre eux pensent que cette application les aide à mieux comprendre leur traitement et la signification de leurs résultats d'INR.

Pensez-vous que cette application vous aide à mieux comprendre votre traitement ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Pas du tout (A1)	2	20.00%
Plutôt non (A2)	1	10.00%
Plutôt oui (A3)	5	50.00%
Beaucoup (A4)	2	20.00%
Commentaires	3	30.00%
Sans réponse	0	0.00%

Identifiant (ID)	Réponse
2	Elle contribue certainement au fait que je sois vigilante
7	il manque malgré tout des réponses à des questions spontanées
9	je ne peux rien répondre, je ne me suis pas servi de l'application

Tableau 8 : mieux comprendre le traitement

Au total, on retrouve une assez bonne appréciation de l'application, avec 8 personnes sur 10 qui souhaiteraient poursuivre l'utilisation, 40% qui ont montré les résultats à leur médecin traitant, et 30% qui ont même pris la peine de rentrer des anciens résultats d'INR pour améliorer le rendu et l'intérêt des courbes et analyses.

V. Discussion

A. L'application

1. Le développement

Les outils retenus sont des outils actuels que je n'avais jusqu'à présent pas eu l'occasion de manier. L'apprentissage a cependant été assez intuitif, et le développement de l'application a pu être relativement rapide.

Malgré sa jeunesse (relative), le générateur que j'ai utilisé (angular-fullstack) permet un gain de temps considérable pour le développement de webapps, proposant des règles simples pour une mise en page adaptée à chaque type de terminal (ordinateur, smartphone ou tablette). Entre le début de mon travail, et ce jour, de très nombreuses améliorations ont été apportées, corrigeant la plupart des difficultés de codage et de présentation qui se sont présentées au cours de ce travail.

Le développement selon ce modèle diffère des développements web plus anciens qui calculaient et préparaient la page à afficher sur le serveur avant de l'envoyer et d'en permettre l'affichage chez le client. Cela permet de déporter une grande partie de l'« intelligence » du logiciel chez le client, et, en n'envoyant que quelques nouvelles valeurs ou modifications des données, permet un affichage beaucoup plus fluide et réactif, donnant l'impression de travailler sur une application locale. La consommation en bande passante en est de plus très améliorée.

Un regret cependant : il aurait été intéressant de faire plusieurs points avec les usagers potentiels au cours du développement afin de définir avec eux les éléments les plus pertinents. Cette approche que nous avons envisagée initialement n'a pas été retenue devant le côté chronophage qu'elle implique, mais elle aurait probablement permis une meilleure compréhension des tenants et aboutissants du logiciel. En effet, il semble d'après les commentaires au questionnaire que certaines fonctionnalités n'aient pas été bien comprises.

2. L'utilisabilité

L'ergonomie semble avoir été appréciée avec 70% de patients qui considèrent que l'application est facile à utiliser.

L'approche webapp nous permet de se coller aux habitudes des patients, qui savent déjà interagir avec des pages web. Par ailleurs, et j'ai été plusieurs fois sollicité dans ce contexte, le fait d'avoir un administrateur ayant accès aux données permet de dépanner les patients, de les aider à retrouver leur mot de passe ou de faire des modifications rapides pour l'ensemble des utilisateurs (la seule mise à jour du site impacte immédiatement tous les utilisateurs, contrairement à une application locale qui devrait télécharger la mise à jour).

3. Le TTR (temps passé dans la zone thérapeutique)

La courbe à laquelle les patients sont habitués permet une bonne visualisation, mais c'est sur le TTR que nous devrions nous concentrer, en tant que médecins. Il permet une quantification chiffrée de la qualité de la protection des patients, et permet de définir un seuil que l'on est prêt à accepter ou non pour maintenir la coagulation ou envisager une autre sorte de thérapeutique.

Malheureusement, cette valeur n'est généralement utilisée et mesurée que dans le cadre d'études et d'essais sur les anticoagulants.

Il pourrait être utile de définir des objectifs pour la prise en charge de nos patients en médecine générale, précisant la durée sur laquelle le TTR doit être calculé, et proposant des prises en charge définies en cas de TTR insatisfaisant.

B. Les patients

Les patients ont répondu assez nombreux aux sollicitations : un quart d'entre eux a pris la peine d'essayer l'outil proposé.

Près de 10% des patients ont d'ailleurs poursuivi l'utilisation de l'outil pendant la période de test.

Par ailleurs, ils ont répondu à 43,5% au questionnaire après une seule relance par mail. On note donc une bonne implication des patients dans cet essai.

Au final, l'échantillon est mince avec 8 utilisateurs actifs, ce qui rend l'interprétation des résultats difficiles.

Si l'on se base sur les résultats et les commentaires du questionnaire à la question : « Pensez-vous que l'application vous aide à mieux gérer vos résultats d'INR ? », il semblerait que les patients soient assez demandeurs de ce type d'outils. En effet, 80% des patients pensent que l'application les aide à gérer leur INR au quotidien, et 70% qu'elle les aide à mieux comprendre leur traitement.

Il est probable que le fait que ce soit via la clinique des anticoagulants que l'application ait été proposée soit un facteur tout à fait favorable à l'adhésion des patients pour ce type d'applications.

C. Principales limites de notre travail

1. Les limites légales de notre application

Pour mémoire, l'article L1115-1 du code de la santé publique, créé par la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, définit les sanctions encourues par une personne physique ou morale qui exercerait une activité d'hébergement de données de santé à caractère personnel sans être agréée comme suit : « [...] La prestation d'hébergement de données de santé à caractère personnel recueillies auprès de professionnels ou d'établissements de santé ou directement auprès des personnes qu'elles concernent sans être titulaire de l'agrément prévu par l'article L. 1111-8 ou de traitement de ces données sans respecter les conditions de l'agrément obtenu est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende. [...] ».(42)

Le statut de l'ensemble du service se divise en 2 rôles : le responsable des traitements et ses sous-traitants, dont fait partie l'hébergeur.

Lorsque les données de santé à caractère personnel sont déposées directement par la personne concernée, il n'y a pas de responsable de traitement au sens de la loi informatique et libertés, mais l'hébergeur à qui les données sont confiées doit être agréé.(42)

Deux options s'offrent alors à nous pour cet agrément :

1. Héberger nous-mêmes nos données et demander un agrément : cette option s'avère totalement illusoire dans le cadre d'un projet de thèse. La simple constitution du dossier représentant un travail important (pour une structure de type hébergeur)(45) et est donc totalement inadaptée à un particulier.

2. Faire héberger l'application chez un hébergeur agréé. Cette option est probablement la seule réelle option ; cependant, son coût est élevé : au minimum 1000€/mois chez OVH, les autres hébergeurs qui fournissent leurs prix sans devis étant 2 à 3 fois plus coûteux.

On notera que pour un accès aux praticiens à ces données médicales, l'utilisation de la carte CPS (Carte de professionnel de santé) est indispensable(45), ce module nécessitant un développement supplémentaire.

Aussi, l'application a dû être fermée rapidement après ma prise de conscience de ces contraintes juridiques, et un autre modèle de développement serait nécessaire. Pour ce faire, deux options semblent appropriées :

- Un stockage des données en local sur la machine du patient (mais ce qui aurait pour inconvénient de ne pas pouvoir partager les informations avec qui que ce soit ni avec soi-même sur une autre machine)
- Un mode de fonctionnement type coffre-fort avec chiffrement des informations sur la machine du patient grâce à une clé unique détenue par le patient lui-même et stockage des informations sous forme chiffrée sur le serveur, afin de conserver le côté multiplateforme de notre webapp

Dans les deux cas, il s'agit d'un développement plus lourd que nous n'envisageons pas pour le moment.

2. Nombre de patients

Au final, le nombre de patients qui ont pris le temps de tester réellement l'application est limité, ce qui ne nous permet pas vraiment d'avoir un point de vue très objectif sur les résultats.

3. Le vecteur des pharmacies

Par ailleurs, il est assez décevant de voir qu'aucun des patients sollicités par les pharmacies n'a donné suite à la proposition de tester l'application. Il est probablement difficile de motiver des patients à tester une application numérique par prospectus papier. Nous aurions probablement pu proposer l'application sur des forums dédiés aux AVK ou des forums médicaux si nous avions réellement tenu à augmenter le nombre de testeurs de notre application. Cependant, nous aurions probablement été exposés

de manière beaucoup plus problématique à la question de la sécurité des données de santé. En effet, si dans notre cas, on peut considérer que tout notre public est de fait nos patients (et que nous sommes donc autorisés à stocker leurs informations dans nos infrastructures propres), l'élargissement à la population générale nous aurait clairement fait basculer vers une version plus dure de la régulation.

La deuxième problématique qui s'était déjà révélée lors de mon travail de mémoire de DES, est que, n'ayant pas comptabilisé de manière précise les supports papiers que j'avais fourni à chaque pharmacie, il m'est impossible d'établir des statistiques sur la réponse des patients à la sollicitation (sauf dans notre cas où la réponse est nulle).

4. Les questionnaires

Certaines questions comme nous l'avons signalé, ont été mal comprises. La formulation est un élément déterminant et on se rend compte qu'une formulation qui nous semble claire peut être parfois comprise d'une autre manière.

De la même manière, en lisant les réponses des patients, je me rends compte que la différence entre les questions sur l'aide à la gestion du traitement et l'aide à la compréhension du traitement n'était pas très claire pour les patients.

Au total, l'interprétation du questionnaire a été assez limitée, probablement en lien avec un mauvais design de celui-ci.

5. Les choix technologiques

Si le choix de la webapp me semble toujours pertinent, très peu de patients s'étant connectés sur smartphones, il aurait fallu utiliser des technologies encore un peu plus récentes ; par exemple les « progressive webapps » qui permettraient une utilisation mobile sans réseau disponible, les rapprochant au niveau de l'utilisation, du confort des applications natives.

Par ailleurs, un chiffrement en local, via le mot de passe de l'utilisateur, de l'ensemble des informations avant envoi et stockage vers le serveur aurait été opportun.

D. Perspectives

1. Développement d'une interface côté médecin

Du point de vue médical, et en tous cas auprès des médecins généralistes, la gestion des INR de leurs patients est un réel sujet. Assez chronophage, il est parfois difficile de savoir, notamment dans les cabinets de groupe en l'absence du médecin référent si quelqu'un a bien contacté le patient (ou le soignant qui prépare les traitements) suite à un résultat d'INR.

A titre personnel lors de mes remplacements, je n'ai jamais vu de traçage des consignes transmises aux patients, que ce soit concernant la nouvelle posologie proposée ou même la date du prochain contrôle. Sans compter que ce sont souvent en pratique les infirmières à domicile qui gèrent le traitement (préparation du pilulier), surtout chez des patients en déclin cognitif.

C'est pourquoi, au-delà de l'amélioration du suivi par les patients de leur traitement, il y a clairement un besoin pour une interface côté médecin et soignants laquelle pourrait viser à permettre un meilleur échange des informations.

Comme nous l'avons évoqué plus tôt, les contraintes sont malheureusement nombreuses sur ce type de fonctionnalités, au niveau du contrôle d'accès par les patients et les soignants, comme sur le plan de la sécurité du stockage des informations. C'est pourquoi, mis à part dans des structures gérant leurs propres patients (telles que la clinique des anticoagulants), il est délicat de définir le bon modèle permettant ce type d'application.

2. Algorithme de calcul de dose AVK

Une autre approche de cette problématique pourrait être l'ajustement « automatisé » des posologies de traitement AVK.

Il existe depuis longtemps des algorithmes qui cherchent à améliorer l'adaptation des doses sans intervention d'un médecin. La clinique des anticoagulants en utilise d'ailleurs un sous contrôle médical.

Dans la littérature, on peut noter également l'algorithme Zeus qui a été testé fiable et plutôt avec de meilleurs résultats que prescription « manuelle » (par médecin référent) pour la warfarine(46)(47).

VI. Conclusion

Par ce travail, nous avons évalué l'intérêt, les modalités et les difficultés de proposer une application santé aux patients.

La réflexion portée sur la présentation des données et sur la mise en place de recommandations personnalisées semble avoir porté ses fruits auprès des patients qui ont apprécié l'application.

Nous avons pu remarquer que les patients sont demandeurs d'outils leur permettant de mieux comprendre et gérer leur traitement, et que le développement de ce type d'outil peut être rapide et proposer un service innovant.

Cependant, nous avons également pu aborder les difficultés d'une réglementation sévère concernant les données de santé. Si c'est un élément rassurant du point de vue patient, il est clair qu'une telle réglementation limite fortement les possibilités pour des petits acteurs de proposer des solutions innovantes, et garantit aux groupes capables de présenter des dossiers complexes à l'administration un avantage non négligeable.

Concernant le suivi du traitement AVK par lui-même, nous avons pu mettre en évidence l'utilité d'informations structurées pour une décision médicale, dans l'adaptation comme dans la poursuite ou modification du traitement. A ce titre, le TTR qui n'est pas recommandé dans la pratique médicale en France pourrait être un outil particulièrement intéressant.

Ce travail s'intègre dans cette période particulière que nous vivons, fruit d'une longue évolution de la relation médecin-patient au cours du dernier siècle.


Cette relation médecin-patient semble évoluer de plus en plus vers l'autonomisation du patient, via de nombreuses modalités, et ce, particulièrement depuis la loi dite Kouchner du 4 mars 2002. La décision médicale, se doit aujourd'hui d'être partagée entre médecin et patients(48), en amenant les patients à s'impliquer dans les choix médicaux les concernant. Par ailleurs, l'éducation thérapeutique, joue un rôle important dans cet « *empowerment* » des patients vis-à-vis de leur prise en charge médicale. Enfin, on ne peut négliger l'impact de l'accès des patients aux informations médicales

sur internet, qui modifie leur compréhension et l'appropriation des soins proposés, ainsi que les rapports médecin-patient(49)

La pléthore d'applications de santé à destination des patients disponible ces dernières années, et l'évolution exponentielle de leur nombre illustre bien ce nouveau paradigme. Si nombre d'entre elles concernent plus le domaine du bien-être que la santé à proprement parler, il n'en existe que peu qui soient réellement validées ou appuyées sur des études cliniques de qualité.

Dans tous les cas, les patients ont besoin de réassurance quant à la qualité des applications qu'ils seraient amenés à utiliser. Aussi la connaissance d'applications de référence et la capacité à aider le patient dans ses choix fera probablement partie des nouveaux rôles à assumer par les médecins.

ve
Toulouse le 30 Mai 2017


Le Président du Jury
Professeur Pierre MISTRAL
Médecine Générale

Toulouse, le 31/05/17

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D. CARRIE



VII. Bibliographie

1. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
2. Allain P. Préviscan*, une originalité française [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/2009/10/previscan-originalite-francaise/>
3. VIDAL Previscan 20mg - Pharmacodynamie [Internet]. VIDAL; 2016. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/previscan-13706-pharmacodynamie.htm>
4. Chirac P. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses Comprendre et décider. *Revue Prescrire*; 2015.
5. Laignel A. Alimentation et traitement anticoagulant AVK [Internet]. 2014 sept. Disponible sur: http://www.sfcadio.fr/sites/default/files/Groupes/GERS/GERS2014/laignel_alim_avk_gers_sep14.pdf
6. Moreau C, Siguret V, Lorient M-A. Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert. *Rev Médecine Interne*. mai 2010;31(5):361-8.
7. Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clin Chim Acta*. juin 2001;308(1-2):9-15.
8. AFSSAPS. Schéma commun Antivitamines K (AVK) [Internet]. AFSSAPS; 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/67d15320d0cc3f9e7076b1b6b0ab668b.pdf
9. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1 oct 2012;33(19):2451-96.
10. Boudali L. Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques [Internet]. ANSM; 2013. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0)
11. Castot A, Haramburu F. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. [Internet]. afssaps; 2007. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
12. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
13. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) [Internet]. ANSM; 2012. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
14. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of Home Testing of International Normalized Ratio on Clinical Events. *N Engl J Med*. 21 oct 2010;363(17):1608-20.
15. Pozzi M, Mitchell J, Henaine AM, Hanna N, Safi O, Henaine R. International normalized ratio self-testing and self-management: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. oct 2016;Volume 12:387-92.
16. Avis de la CNEDiMTS concernant la prise en charge du Coaguchek INRANGE. HAS; 2017.
17. Erkens PMG, ten Cate H, Büller HR, Prins MH. Benchmark for Time in Therapeutic Range in Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lenting PJ, éditeur. PLoS ONE*. 25 sept 2012;7(9):e42269.
18. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin Anticoagulation and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. déc 2004;126(6):1938-45.
19. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J [Internet]*. déc 2016 [cité 19 juin 2016];14(1). Disponible sur: <http://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0088-y>
20. HAS. SYNTHÈSE, GUIDE PARCOURS DE SOINS FIBRILLATION ATRIALE (FA) [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/synthese_guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf
21. Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. janv 2008;6(1):57-70.
22. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis*. juin

2003;15(3):213-6.

23. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes AC, Martins C, et al. Is the time in therapeutic range using the ratio of tests equivalent to the Rosendaal method?: Blood Coagul Fibrinolysis. déc 2015;26(8):972-6.

24. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1 mars 1993;69(3):236-9.

25. HAS. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation [Internet]. 2007. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

26. Bocalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. *Ann Cardiol Angéiologie.* janv 2006;55(1):22-6.

27. Cambus JP, Magnin D, Ambid-Lacombe C, Bura A, Desgrippes F, Schneller JM, et al. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Évaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. *Rev Médecine Interne.* sept 2013;34(9):515-21.

28. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) - Carnet d'information et de suivi du traitement [Internet]. ANSM; 2016. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de0503f6eab4600f07f934629888ee21.pdf

29. HAS. Mise au point - organisation des parcours - Démarche centrée sur le patient. 2015.

30. HAS. Maladies chroniques : une vision renouvelée du parcours de soins. Lettre d'information de la HAS n°33 [Internet]. 1 oct 2012 [cité 22 mai 2016]; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1301349/maladies-chroniques-une-vision-renovee-du-parcours-de-soins

31. mHealth App Developer Economics 2016 The current status and trends of the mHealth app market [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://research2guidance.com/r2g/r2g-mHealth-App-Developer-Economics-2016.pdf>

32. Fox S, Duggan M. Mobile Health 2012 [Internet]. Pew Research Center: Internet, Science & Tech. 2012 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.pewinternet.org/2012/11/08/mobile-health-2012/>

33. IDS Santé, Morvan Y, Mediqua Research. M-Santé : Quelles sont les attentes des médecins généralistes ? [Internet]. 2013 [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.ids-sante.fr/m-sante-attentes-medecins-generalistes/>

34. Hamel MB, Cortez NG, Cohen IG, Kesselheim AS. FDA Regulation of Mobile Health Technologies. *N Engl J Med.* 24 juill 2014;371(4):372-9.

35. CNIL. Le corps, nouvel objet connecté - Du quantified-self à la m-santé : Les nouveaux territoires de la mise en données du monde [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.cnil.fr/sites/default/files/typo/document/CNIL_CA-HIERS_IP2_WEB.pdf

36. Pharabod A-S, Nikolski V, Granjon F. La mise en chiffres de soi: Une approche compréhensive des mesures personnelles. *Réseaux.* 2013;177(1):97.

37. Santo K, Richtering SS, Chalmers J, Thiagalingam A, Chow CK, Redfern J. Mobile Phone Apps to Improve Medication Adherence: A Systematic Stepwise Process to Identify High-Quality Apps. *JMIR MHealth UHealth.* 2 déc 2016;4(4):e132.

38. Thakkar J, Kurup R, Laba T-L, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 1 mars 2016;176(3):340.

39. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Zelenko O, Tjondronegoro D, Mani M. Mobile App Rating Scale: A New Tool for Assessing the Quality of Health Mobile Apps. *JMIR MHealth UHealth.* 11 mars 2015;3(1):e27.

40. HAS. Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et les objets connectés en santé (Mobile Health ou mHealth) [Internet]. HAS; 2016. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/has_ref_apps_oc.pdf

41. Logiciels et applications mobiles en santé [Internet]. ANSM; [cité 21 avr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Logiciels-et-applications-mobiles-en-sante/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Logiciels-et-applications-mobiles-en-sante/(offset)/1)

42. REFERENTIEL DE CONSTITUTION DES DOSSIERS DE DEMANDE D'AGREMENT A L'HEBERGEMENT DES DONNEES DE SANTE A CARACTERE PERSONNEL - GUIDE DE CONSTITUTION DES DOSSIERS DE DEMANDE. ASIP Santé; 2010.

43. Ordre national des médecins. Le Livre Blanc du Conseil national de l'Ordre des médecins. 2015.

44. Turner-McGrievy GM, Hales SB, Schoffman DE, Valafar H, Brazendale K, Weaver RG, et al. Choosing between responsive-design websites versus mobile apps for your mobile behavioral intervention: presenting four case studies. *Transl Behav*

Med [Internet]. 3 nov 2016 [cité 3 janv 2017]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13142-016-0448-y>

45. Louvet B. Agrément des hébergeurs de données de santé : retour d'expérience [Internet]. Journal du net. 2013 [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.journaldunet.com/ebusiness/expert/53717/agrement-des-hebergeurs-de-donnees-de-sante---retour-d-experience.shtml>

46. Cafolla A, Melizzi R, Baldacci E, Pignoloni P, Dragoni F, Campanelli M, et al. « Zeus » a new oral anticoagulant therapy dosing algorithm : A cohort study. *Thromb Res.* oct 2011;128(4):325-30.

47. Cafolla A, Manisco L, Baldacci E, Porcu A, Campanelli M, Cursano MC, et al. Effectiveness and Safety of Therapy with Vitamin K Antagonists in Italian Patients Aged 80 Years or Older: a Multicen-

tre Retrospective Study Comparing the Zeus Algorithm with the PARMA Algorithm or Manual Therapy. *Drugs Aging.* mars 2015;32(3):235-41.

48. HAS. Patient et professionnels de santé : décider ensemble Concept, aides destinées aux patients et impact de la « décision médicale partagée » [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/12iex04_decision_medicale_partagee_mel_vd.pdf

49. Thoër C. Internet : un facteur de transformation de la relation médecin-patient ? *Commun Rev Commun Soc Publique.* 1 déc 2013;(10):1-24.

VIII. Annexes

Annexe 1 : Zones thérapeutiques et durées de traitements recommandées(8)

Recommandations INR et durée de traitement :															
<ul style="list-style-type: none"> Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes 															
INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement														
<p>Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes :</p> <p>âge</p> <p>< 75 ans avec facteurs de risque *</p> <p>> 75 ans **</p> <p>* <i>antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète.</i></p> <p><i>En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i></p> <p>** <i>après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque (voir rubrique 4.4)</i></p> <p>Valvulopathies mitrales</p> <p>(particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> <p>Prothèses valvulaires :</p> <p>* prothèses <u>mécaniques</u></p> <p>* prothèses <u>biologiques</u></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme</p> <p>INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (voir tableau ci-dessous) ; à long terme</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois</p>														
INR cibles recommandés pour les prothèses mécaniques :															
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses^a</th> <th colspan="2">Facteurs de risque liés au patient^b</th> </tr> <tr> <th>Aucun facteur de risque</th> <th>≥1 facteur de risque</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Faible</td> <td>2.5</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>Moyen</td> <td>3.0</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Elevé</td> <td>3.5</td> <td>4.0</td> </tr> </tbody> </table>		Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses ^a	Facteurs de risque liés au patient ^b		Aucun facteur de risque	≥1 facteur de risque	Faible	2.5	3.0	Moyen	3.0	3.5	Elevé	3.5	4.0
Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses ^a	Facteurs de risque liés au patient ^b														
	Aucun facteur de risque	≥1 facteur de risque													
Faible	2.5	3.0													
Moyen	3.0	3.5													
Elevé	3.5	4.0													

Annexe 2 : Caractéristiques des différentes molécules(1)

Tableau 5 : principales caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des AVK disponibles en France

		Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol
Paramètres PK	Absorption Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide Importante (60 %) 2-3h
	Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
	Distribution Volume distribution (Vd) Liaison protéines plasmatiques Passage placenta/lait maternel	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg Oui
	Métabolisme	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
	Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
	Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
	Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
	Élimination	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale - 29 % fécale Surtout après métabolisation
	t _{1/2 vie}	31h	35-45h	8-11h
Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	
Paramètres PD	Activité anticoagulante	Indirecte Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S)		
	Délai d'action	36-72h		
	Durée d'action	3-4 jours	4 jours	2-4 jours
	Surveillance biologique	INR		
Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR	Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < 50 kg Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique			

Annexe 3 : Questionnaire sur l'application

Questionnaire sur application

Informations générales :

- Quel est votre âge ? ans
- Quel est votre sexe ? H / F
- Avez-vous déjà utilisé le carnet AVK papier ? OUI / NON
- L'utilisiez-vous pour noter vos résultats d'INR ? OUI / NON
- L'utilisiez-vous pour noter votre dosage actuel ? OUI / NON
- Combien de temps avez-vous utilisé l'application INRRESULT avant de répondre à ce questionnaire ? (en semaines)
- Utilisez-vous toujours l'application INRRESULT ? OUI / NON

Section A :

- Trouvez-vous l'utilisation divertissante à utiliser ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Comprenez-vous l'utilité de chaque bouton de l'application ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Pensez-vous que c'est un outil facile à utiliser ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Trouvez-vous les écrans proposés logiques et intuitifs ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Trouvez-vous l'application visuellement agréable ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait

Section B :

- Trouvez-vous l'interprétation du résultat INR utile ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Les conseils donnés en fonction de votre INR vous semblent ils pertinents ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Avez-vous utilisé la fonction agenda pour gérer vos rendez-vous ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Avez-vous montré les résultats à votre médecin ? OUI / NON
- Pensez-vous que cette application peut vous aider à mieux gérer vos résultats d'INR ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Pensez-vous que cette application vous aide à mieux comprendre votre traitement ?
Pas du tout – plutôt non – plutôt oui – Tout à fait
- Avez-vous entré des anciens résultats dans l'application ? OUI / NON
- Aimerez-vous poursuivre l'utilisation de l'application ? OUI / NON

Annexe 4. Le Mobile App Rating Scale (MARS)(40)

Disponible sur le site : mhealth.jmir.org/article/downloadSuppFile/3422/14733

À partir de 349 items regroupés suite à une revue de littérature, le score a été réduit à 23 items et côté de 1 à 5 dans 4 domaines objectifs et 1 domaine subjectif.

Concordance inter-examineur : CCI=0.79 et Consistance interne : alpha=0.90

Section A – Engageant (amusant, intéressant, personnalisable, interactif (envoi des alertes, messages, reminder, feedback, permet le partage), bien ciblé sur l’audience.

Score sur 25 points

1. Divertissant : est-ce que l’application est divertissante à utiliser ? Est-ce qu’elle utilise des stratégies pour améliorer l’implication au travers l’aspect divertissant (par exemple : un côté ludique) (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

2. Intérêt : est-ce que l’application est intéressante à utiliser ? Est-ce qu’elle use de différentes stratégies pour améliorer l’implication au travers d’une présentation intéressante du contenu ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

3. Personnalisable : est-ce qu’elle fournit/conservé tous les réglages nécessaires/les réglages de préférences des applis (exemple : son, contenu, notifications, etc.) ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

4. Interactivité : est-ce qu’elle permet à l’utilisateur d’entrer des données, fournir un feedback, contenu rapide (reminders, options de partage, notifications, etc.) ? Note : ces fonctions ont besoin d’être personnalisables et ne pas s’écraser les unes sur les autres. (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

5. Groupe cible : est-ce que le contenu de l’application (information visuelle, langage, design) est approprié pour l’audience ciblée ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

Section B – Fonctionnalité - fonctionnement de l’application, facile à apprendre, navigation, flux/parcours logique, design gestuel de l’application

Score sur 20 points

6. Performance : comment fonctionne avec précision/vitesse les éléments de l’application (fonctions) ainsi que ces composantes (boutons/menus) ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

7. Facilité d’utilisation : avec quelle facilité est-il possible d’apprendre à utiliser l’application ; quel est le niveau de clarté des icônes/étiquettes de menu et les instructions ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

8. Navigation : est-ce que le déplacement entre les écrans est logique/précis/non-interrompu ; est-ce que tous les liens vers les écrans sont présents ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

9. Design gestuel : est-ce que les interactions (toucher/glisser/pincer/défiler) sont conformes et intuitifs avec l’ensemble des composantes/écrans ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

Section C – Esthétique - design des graphismes, attractivité visuelle, cohérence des couleurs, et style uniforme

Score sur 15 points

10. Mise en page : est-ce que la disposition et la taille des boutons/icônes/menus/contenu de l'écran est appropriée ou peut-on zoomer si nécessaire ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

11. Graphisme : à quel niveau est la qualité de la résolution des graphismes utilisés pour les boutons/icones/menus/ contenu ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

12. Attractivité visuelle : à quel niveau l'application est-elle visuellement belle ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

Section D – Information - contenu de haute qualité d'informations (exemple : texte, feedback, mesures, références) provenant de source fiable. Sélectionner non adapté si la composante de l'application ne convient pas.

Score sur 35 points

13. Précision de la description de l'application (sur le store) : est-ce que le contenu de l'application est décrit ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

14. Buts : est-ce que l'application a des buts spécifiques, mesurables et atteignables ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

15. Qualité de l'information : est-ce que l'application présente un contenu correct, bien écrit, et adapté à l'objectif/au sujet visé par l'application ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

16. Quantité d'information : est-ce que l'étendue du domaine couvert est compris dans le cadre de l'application ; et compréhensible en restant concis ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

17. Information visuelle : est-ce que l'explication visuelle des concepts – au travers de schéma/graphique/image/vidéos, etc.- est clair, logique, et correct ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

18. Crédibilité : est-ce que l'application provient d'une source légitime (spécifiée dans la description sur le store ou dans l'application elle-même) ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

19. Fondée sur des preuves : est-ce que l'application a été testée/évaluée par un essai contrôlé ; a dû être vérifiée par une étude fondée sur les preuves ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

Score totale de qualité : A + B + C + D

PARTIE SUBJECTIVE

Section E

Score sur 20 points

20. Est-ce que vous recommanderiez cette application à des personnes qui pourraient en tirer un bénéfice ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

21. Combien de fois pensez-vous que vous pourriez utiliser cette application dans les 12 prochains mois si elle vous était pertinente ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

22. Paieriez-vous pour cette application ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

23. Quel est de manière globale la note que vous attribueriez à cette application ? (5 niveaux de réponses côté de 1 à 5 avec descriptif).

Annexe 5. Lettre patients clinique des AVK

Stéphane Plais

1 impasse Saint Dominique
31820 Pibrac
tel : 06.11.43.25.05
e-mail : stephane.plais@gmail.com

Pôle Cardiovasculaire et Métabolique

Hôpital Rangueil
1, avenue du Professeur Jean Poulhès - TSA 50032
31059 Toulouse cedex 9
Bâtiment h1 - 2e étage

Toulouse le 22 novembre 2016

Madame, Monsieur,

Vous êtes patient de la clinique des AVK de Toulouse Rangueil.

Je vous avais contacté il y a quelques mois dans le cadre d'un mémoire sur le suivi de vos mesures d'INR et de la surveillance de votre traitement anti-vitamine K. Les réponses ont été nombreuses et nous vous remercions pour votre aide dans ce travail.

Je me permets de vous solliciter à nouveau dans le cadre de mon projet de thèse en médecine que je réalise en collaboration avec la clinique des anticoagulants. Ce projet fait directement suite au précédent travail et propose un outil de suivi numérique réalisé en partenariat avec la clinique des AVK.

Pour participer, nous vous proposons de vous rendre sur le site :

<http://inresult.fr> sur votre ordinateur ou votre mobile.

Vous trouverez là un site vous permettant de vous enregistrer et de suivre vos résultats d'INR comme vous le feriez avec un carnet (à vous d'ajouter vos résultats et les posologies proposées par votre médecin référent).

Outre un accès permanent à ces données, la plus-value de cet outil est de vous proposer une interprétation sommaire de vos résultats et une interactivité qui, nous l'espérons, facilitera votre suivi et améliorera la maîtrise de votre traitement.

La première connexion nécessite que vous créiez un compte, en donnant quelques informations de base, votre mail et un mot de passe qui vous permettront ultérieurement de vous connecter et de suivre votre traitement.

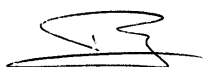
Une fois connecté, libre à vous d'explorer le site qui, nous l'espérons, sera simple d'utilisation.

Après quelques temps d'utilisation, nous enverrons des invitations à répondre à un questionnaire aux patients qui auront commencé à utiliser l'invitation afin de mieux comprendre les atouts et inconvénients de cette application

Merci d'avance pour votre participation et votre aide pour ce projet de thèse.

Veuillez croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Stéphane Plais



Annexe 6. Prospectus pharmacie

INR Result
<http://inresult.fr>

Madame, Monsieur,

Vous êtes traité par Anti-vitamine K.

Dans le cadre de ma thèse de médecine générale, j'ai développé, en collaboration avec la clinique des anticoagulants de Toulouse Rangueil, un outil de suivi numérique dédié au suivi de leur traitement par les patients.

Pour mener à terme ce travail de thèse, j'ai besoin d'utilisateurs prêts à utiliser ce service pendant quelques mois pour évaluer l'outil et l'intérêt qu'il peut présenter pour les patients. A terme, cet outil pourrait être proposé de manière durable et gratuite aux patients en complément ou remplacement de leur carnet de surveillance AVK.

En effet, outre le fait de pouvoir accéder en permanence à vos résultats et historique d'INR, une interprétation sommaire interactive de vos résultats vous est proposée, dans l'objectif de vous aider à gérer au mieux votre traitement au quotidien.

Si vous acceptez de participer à l'expérience, je vous invite à vous connecter sur le site :
<http://inresult.fr>

Vous serez alors invités à créer un compte en fournissant quelques informations de base sur votre traitement, ainsi qu'une adresse mail et un mot de passe grâce auxquels vous pourrez vous connecter au site et suivre votre traitement.


Si vous souhaitez de plus amples informations, ou avez des difficultés à utiliser ou accéder au site n'hésitez pas à me contacter par email :

stephane.plais@free.fr

ou à contacter la clinique des anticoagulants de Rangueil qui me guide dans ce travail.

Merci d'avance pour votre aide,

Stéphane Plais
Médecin généraliste remplaçant



Développement d'un outil personnalisé d'aide au suivi par les patients de leur traitement par anti-vitamine K

Introduction : Les Anti-vitamine K (AVK) sont l'un des traitements les plus pourvoyeurs d'effets indésirables en France. De par leur mécanisme d'action, et la variabilité interindividuelle de leur métabolisation, une surveillance attentive est indispensable. Pour ce faire, le patient bénéficie d'un carnet de suivi à l'initiation de son traitement. **Objectifs :** L'objectif de cette étude est de développer et d'évaluer, auprès de patients de la clinique des anticoagulants de Toulouse Rangueil, une application numérique à destination des patients pour le suivi de leur traitement par AVK. **Matériel et méthodes :** L'application est développée sous forme de « responsive webapp », avec un contenu inspiré du carnet de surveillance AVK de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), enrichi d'interprétations et d'informations personnalisées à partir des résultats de laboratoire. L'évaluation s'est faite sur la base d'un questionnaire standardisé et d'analyse des logs de connexion. **Résultats :** L'application a été développée puis proposée sur une durée de 5 mois à 80 patients de la clinique des anticoagulants. Au total, 23 utilisateurs se sont inscrits et 8 d'entre eux ont été assidus dans l'utilisation du logiciel pour un total de 266 sessions (connexions uniques). Le questionnaire a permis de recueillir 10 réponses après 2 rappels. Les retours étaient globalement positifs avec un intérêt important pour l'application. Celle-ci a dû être fermée lors de la découverte, au cours de la rédaction de la thèse, des contraintes administratives touchant ce type d'applications. **Conclusion :** La demande et l'intérêt pour ce type d'application sont forts quand elles peuvent apporter une information personnalisée aux patients. Les contraintes juridiques et administratives sont cependant majeures en France, et leur prise en compte nécessite des applications aux fonctionnalités limitées ou un effort de développement important.

Mots-clés : AVK, anticoagulants, INR, webapp, responsive webapp, carnet de suivi, éducation thérapeutique, clinique des anticoagulants, e-santé, m-santé

Development of an individualized web-based application for follow-up of VKA treatment

Introduction: Vitamin-K antagonists (VKA) are amongst the most responsible drugs for adverse effects in France. A careful monitoring is necessary because of their narrow therapeutic window and their individual variability in effect or metabolism. To this end, a VKA information and monitoring booklet is provided when treatment is initiated. **Objectives:** The aim of this work is to develop and assess, with patients from the anticoagulant clinic of Toulouse Rangueil hospital, a software that could help the patients to follow their treatment. **Material and methods:** The software was developed as a responsive webapp, which content was derived from the follow-up booklet edited by the "Agence Nationale de Sécurité du Médicament" (ANSM), enriched with automatic interpretation and individualized information based on the patient's International Normalized Ratio (INR) dosage. Evaluation was conducted by a standardized survey and log analysis. **Results:** The webapp was developed and available online for 5 months to 80 patients of the anticoagulants clinic. An online subscription was conducted by 28 of them and 8 of them used the webapp on a regular basis for a total of 266 sessions. The survey was fully filled by 10 patients after 2 reminders. Overall satisfaction was globally positive with a real concern. The website was closed when, during the redaction of this thesis, I realized the app didn't meet the administrative restrictions on that kind of website. **Conclusion:** User's interest for that kind of webapp seems strong when they can give individualized information to patients. Administrative restrictions are massive and can restrict functionalities or imply heavy development constraints on that type of services.

Key-words: VKA, anticoagulants, INR, webapp, responsive webapp, monitoring booklet, therapeutic education, anticoagulant clinic, e-health, m-health

Directeur de thèse : Professeur Alessandra Bura-Rivière