

Comparaison du TTR (Time in Therapeutic Range) des INR des patients traités par warfarine versus fluindione

Matthieu Lemaire

▶ **To cite this version:**

Matthieu Lemaire. Comparaison du TTR (Time in Therapeutic Range) des INR des patients traités par warfarine versus fluindione. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02099790

HAL Id: dumas-02099790

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02099790

Submitted on 15 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2018 N°

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LEMAIRE Matthieu Adrien

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018

Comparaison du TTR (Time in Therapeutic Range) des INR des patients traités par warfarine versus fluindione

---

Président :

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

---

Membres du jury :

Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Madame BŒUF-GIBOT Sylvaine, Chef de Clinique, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Madame DELEVALLEE Céline, Docteur en pharmacie, Biologiste médical laboratoire Gen-Bio Clermont Ferrand

Année 2018 N°

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LEMAIRE Matthieu Adrien

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018

Comparaison du TTR (Time in Therapeutic Range) des INR des patients traités par warfarine versus fluindione

---

Président :

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

---

Membres du jury :

Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Madame BŒUF-GIBOT Sylvaine, Chef de Clinique, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Madame DELEVALLEE Céline, Docteur en pharmacie, Biologiste médical laboratoire Gen-Bio Clermont Ferrand

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **GUINALDO** Olivier
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES	: **ESQUIROL** Myriam

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M.	CHAZAL Jean	Anatomie - Neurochirurgie
M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
Mme	LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M.	LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie - Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale

M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences - Neuropharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale

Remerciements

Hortense, l'amour de ma vie, depuis plus de 10 ans tu me combles de bonheur, poursuivre ma vie avec toi est une évidence pour moi, une petite page de notre histoire à deux se tourne, maintenant tous les deux Docteur, mais surtout toujours amoureux l'un de l'autre comme au premier jour, je suis heureux de partager ma vie avec toi, merci de tout le soutien et tout l'amour que tu m'apportes au fil du temps.

Mes parents, merci pour votre soutien au cours de toutes ces années d'étude, merci pour votre patience au cours des longues périodes de révision, Je vous remercie du fond du cœur de tout ce que vous avez fait pour moi et pour ma réussite ; **Maman**, je me souviens quand tu m'apportais mes fruits secs pendant ces longues matinées de révision, je me souviens des bons gratins et des bons desserts que tu me faisais ; **Papa**, je me rappelle encore des moments où tu me faisais réciter l'anatomie en P1, merci pour ton aide au cours de toutes ces années d'étude.

Mon frère Pierre, merci d'avoir su me protéger lorsque j'en avais besoin, malgré toutes les chamailleries et la distance tu resteras toujours mon grand frère.

Ma grand-mère, Mamie Germaine, merci pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble au cours de mon enfance, à jouer aux « petits cailloux », à apprendre quelques mots de patois … ce sont pleins de souvenirs que je n'oublierai pas.

Mes beaux-parents, merci pour tout soutien au cours de ces années ; **Marie Angélique**, merci pour vos bon plats, merci pour les partages d'expériences professionnelles et les conseils ; **Claude**, merci pour vos blagues en toutes circonstances

Quentin et Caroline, merci beaucoup pour tous ces bons moments de révision et ces sous colles pendant la D4, Quentin tu as toujours su m'apporter de bons conseils et partager mes expériences avec toi est une évidence, merci à toi ; Caroline, merci pour ta bonne humeur, même si vous êtes allés vous perdre dans la pampa vous resterez toujours de très bons amis.

Marina et Pierre-François, depuis notre rencontre une vraie amitié est née, je vous remercie pour tous les bons moments passés en votre présence, merci pour votre partage et générosité, nous avons encore plein de bons moments (et bonnes bouteilles !) à écouler ensemble.

Mourad et Maeva, merci à vous deux pour votre joie et bonne humeur, merci Mourad pour les bons moments et fous rires lors des sous colles pendant la D4.

Tiphaine et Mat(t)hieu, merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie.

Docteur Rolland, merci pour toute l'expérience que vous avez su m'apporter au cours de mes études, j'accorde une grande partie de mes connaissances à ce stage et ces remplacements faits à Allanche ; merci beaucoup à Isabelle pour votre accueil.

Docteur Boussuge, le stage à Murat n'était pas de tout repos, mais j'ai beaucoup appris à travailler dans ce milieu rural et j'en garde un très bon souvenir ; merci beaucoup à Martine pour votre accueil et vos conseils.

Le service de médecine de BRIOUDE, merci aux médecins, Catherine, Imad, Olivier, Max pour toute l'expérience que vous avez su me transmettre, merci aux infirmières, surtout Fred et Sarah pour m'avoir appris à faire des gestes, merci aux AS et ASH pour leur bonne humeur ; MERCI à tous pour ce stage.

Merci au **service des urgences d'Aurillac** et au **Dr CAUMON** de m'avoir accueilli dans son service pendant mon SASPAS.

Merci au **laboratoire Gen-Bio, Céline Delevallée et Éric Marchiset** pour votre collaboration à notre étude.

Merci à **Aurélien Mulliez** pour votre aide dans l'analyse des résultats de cette étude.

Merci à toute l'équipe de **SOS médecin** pour mon intégration au sein de l'équipe.

À NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le professeur VORILHON Philippe,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

À NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur AUTHIER Nicolas,

Vous avez accepté sans me connaître de siéger à ce jury et de juger mon travail. Je vous suis très reconnaissant de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur ESCHALIER Romain,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici, dans ces quelques mots, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre plus grand respect.

Madame le Docteur BŒUF-GIBOT Sylvaine,

Merci de m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail et de m'avoir encadré dans l'élaboration de celui-ci. Un grand merci pour ta disponibilité, ton soutien, tes conseils et ton aide pour la réalisation de cette thèse.

Madame le Docteur DELEVALLEE Céline,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et de votre collaboration précieuse à la réalisation de celui-ci. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma grande reconnaissance et mes profonds remerciements.

Table des matières

Remerciements 8

Table des matières 11

Listes des tableaux et figures 12

Liste des abréviations 13

1 Introduction 14

2 Méthodes 16

2.1 Population 16

2.2 Critères d'inclusion 16

2.3 Recueil des données 16

2.4 Obligations éthiques 16

2.5 Analyses statistiques 17

3 Résultats 18

3.1 Données 18

3.2 Analyse du TTR 19

3.3 Analyse selon le sexe 20

3.4 Analyse selon l'âge 21

3.5 Analyse du nombre de tests 26

4 Discussion 28

4.1 Analyse du TTR 28

4.2 Analyse selon le sexe 28

4.3 Analyse selon les classes d'âge 29

4.4 Analyse du nombre de tests 29

4.5 Limites de notre étude 30

5 Conclusion 31

Bibliographie 32

Serment d'Hippocrate 35

Listes des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau 1 : TTR selon le type d'AVK 19

Tableau 2 : Répartition des AVK selon le sexe 20

Tableau 3 : TTR selon le sexe avec pondération du nombre de jours de suivi 20

Tableau 4 : Proportion de chaque traitement selon la classe d'âge 22

Tableau 5 : TTR selon la classe d'âge avec pondération du nombre de jours de suivi 23

Tableau 6 : Comparaison du TTR de chaque classe d'âge à la classe des 70-80 ans 24

Tableau 7 : Répartition du nombre de tests 26

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux représentant la sélection des patients 18

Figure 2 : Comparaison des TTR warfarine versus fluindione 19

Figure 3 : TTR selon l'AVK et selon le sexe 21

Figure 4 : Moyenne d'âge 22

Figure 5 : Comparaison des TTR de la warfarine et de la fluindione selon la classe d'âge 24

Figure 6 : TTR selon les classes d'âge chez les femmes 25

Figure 7 : TTR selon les classes d'âge chez les hommes 25

Figure 8 : TTR selon le nombre de tests 26

Figure 9 : Nombre moyen de tests selon l'AVK 27

Figure 10 : Nombre de tests selon la classe d'âge 27

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulant Oraux Direct

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Liberté

CPP : Comité de Protection des Personnes

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemics Symptoms

FA : Fibrillation Atriale

INR : International Normalized Ratio

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuses

TTR : Time in Therapeutic Range

1 Introduction

Les Anti Vitamines K (AVK) sont un des traitements possibles avec les anticoagulants oraux directs (AOD) pour traiter et prévenir les évènements thromboemboliques au long cours. Ils restent encore indiqués en première intention tout autant que les AOD dans la prévention des complications de la fibrillation atriale (FA) non valvulaire et dans le traitement des maladies thrombo-emboliques veineuses (MTEV). Les AVK sont le seul traitement dans la prévention des complications de la FA valvulaire.

Les MTEV constituent près de 1% de l'ensemble des séjours hospitaliers en France (1). Elles représentent une incidence annuelle de 1 à 2 pour 1000 habitants par an, avec une augmentation en fonction de l'âge, soit 1 cas pour 100 après 75 ans (2).

La FA majore de 16% le risque de mortalité pour les personnes qui n'ont jamais eu d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde. Sa prévalence augmente avec l'âge (3). Elle représente l'indication la plus courante de traitement par la warfarine (4, 5). L'utilisation optimale de la warfarine diminue le risque d'AVC ischémique attribuable à la FA de 66% et le risque de décès de 25% (6).

La MTEV et la FA sont deux pathologies nécessitant une anticoagulation curative pour lesquelles la warfarine et la fluindione ont l'autorisation de mise sur le marché en France avec un INR cible entre 2 et 3.

La fluindione est la molécule la plus utilisée en France en 2016 : 82 % des patients traités par AVK recevaient de la fluindione, 13% de la warfarine et 5% de l'acénocoumarol (7). Cette sur-prescription de fluindione en France contraste avec les habitudes de prescription dans le monde entier puisque la warfarine est la molécule de référence à l'échelle mondiale (8). Une enquête, réalisée par le Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, a permis de comparer le profil d'atteintes immuno-allergiques rapportées en France avec la fluindione par rapport à la warfarine et l'acénocoumarol en termes de nature, de sévérité et d'incidence. Cette étude a confirmé que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques, souvent sévères, en particulier, des atteintes rénales, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemics Symptoms) (7). Une étude française a montré que l'équilibre thérapeutique est amélioré avec de la warfarine (9), conformément à ce qui est attendu de sa pharmacodynamie puisque la littérature rapporte une stabilité augmentée par la prise d'AVK à demi-vie plus longue (35 à 45 h pour la warfarine contre 31 h pour la fluindione) (10).

Le pourcentage de temps pendant lequel les patients se situent dans cette fourchette - le TTR (Time in Therapeutic Range) - est un marqueur permettant d'évaluer la qualité du contrôle de l'anticoagulation (11). Une étude française a démontré que l'idéal à atteindre serait 70% (12, 13) permettant ainsi de diminuer l'incidence des saignements et des thromboses. Un TTR optimal (>75 %) est associé à un risque plus faible des effets indésirables, indépendamment de la fonction rénale (14, 15). L'âge pourrait influencer le TTR par une plus grande adhésion aux médicaments (16). Des analyses de l'ensemble des données démontrent que l'augmentation du temps dans l'intervalle thérapeutique (TTR) de moins de 60% à plus de 70% réduit le nombre d'événements indésirables majeurs, tout en minimisant le risque d'accident ischémique cérébral et d'hémorragie intracrânienne à des valeurs d'INR de 1,8 à 3,5 (17). La plage d'INR acceptée comme adéquate pour réduire au minimum les événements thromboemboliques et les hémorragies se situe entre 2,0 et 3,0 (17). La méthode Rosendaal (18) permet de mesurer le TTR en partant du principe que l'évolution de l'INR est linéaire dans le temps. Elle permet le calcul du pourcentage d'INR entre 2 et 3 sur une période donnée (18-20).

L'hypothèse de notre étude est qu'un traitement par warfarine est en faveur d'un meilleur TTR par rapport à un traitement par fluindione (21).

L'objectif principal de notre étude est de comparer le TTR des patients traités par warfarine avec ceux traités par fluindione.

2 Méthodes

2.1 Population

Il s'agit d'une étude épidémiologique, rétrospective, analytique et observationnelle.

Les données ont été recueillies auprès du laboratoire Gen-Bio. Gen-Bio est un groupe composé de 22 laboratoires né de l'association de laboratoires de biologie médicale du Puy-de-Dôme, de l'Allier et du Cher. Il travaille avec 6 structures hospitalières publiques et privées ainsi qu'avec la médecine de ville.

2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient tout patient traité par warfarine ou fluindione du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2017 ayant une cible d'INR entre 2 et 3 quelle que soit l'indication (MTEV ou FA).

Ainsi ont été exclus les patients traités par Anticoagulant Oraux Direct ou par acénocoumarol, les patients ayant une cible d'INR différente de l'intervalle 2-3, les patients pour lesquels la cible n'était pas connue et les patients chez qui l'anticoagulant a été changé au cours de l'année. Nous avons également exclu les patients pour lesquels l'anticoagulant n'était pas connu.

2.3 Recueil des données

Le laboratoire Gen-Bio nous a transmis les données sous la forme de 12 fichiers Excel contenant les dosages d'INR chacun rattaché à un numéro d'anonymat (ex : A9090300161 ou 96100200495) ainsi que la cible d'INR pour chacun des prélèvements et la date de réalisation. Un autre fichier Excel nous a été transmis contenant l'ensemble des numéros d'anonymat rattachés à un sexe et à un âge.

2.4 Obligations éthiques

A partir du 1er janvier 2017, tous les résultats portent la mention légale autorisant l'utilisation des données de façon anonyme sauf opposition de la part du patient.

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Pour cette étude rétrospective qui n'est pas une recherche interventionnelle sur la personne humaine, aucun accord auprès d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) n'est indispensable.

2.5 Analyses statistiques

Nous avons créé une formule afin de calculer le nombre de jours en zone thérapeutique en utilisant le principe d'évolution linéaire (méthode Rosendaal) du dosage : si le patient passe d'un INR de 2,5 à 3,5 en 10 jours, ainsi il passe 5 jours entre 2,5 et 3 en zone thérapeutique et 5 jours entre 3 et 3,5 hors zone thérapeutique.

Afin de pouvoir faire les calculs, nous avons transformé les résultats d'INR qui étaient >10 en =10, >12 en = 12 et >15 en = 15.

Nous avons ensuite fait le rapport entre le nombre de jours en zone thérapeutique et le nombre de jours total de suivi, correspondant au nombre de jours entre le premier et le dernier prélèvement afin d'obtenir le TTR en pourcentage.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata®.

Nous avons dans un premier temps sélectionné les patients afin d'obtenir l'ensemble des patients sous fluindione ou warfarine exclusivement dont la cible d'INR était située constamment entre 2 et 3 et pour lesquels un calcul du TTR était possible.

Nous avons également fait des analyses en sous-groupes avec la comparaison des TTR selon différentes classes d'âge et la comparaison du TTR selon le sexe.

La comparaison des TTR de la fluindione et de la warfarine a été faite avec pondération du nombre de jours de suivi (les patients suivis pendant 365 jours avaient plus de poids que ceux suivis sur 60 jours par exemple).

3 Résultats

3.1 Données

Nous avons recueilli les données des INR de 15 981 patients suivis dans le laboratoire Gen-Bio. Parmi ces patients, 13 995 suivaient un traitement par AVK. Après avoir retiré les 1 201 patients traités par acénocoumarol, il restait 12 794 patients traités soit par warfarine soit par fluindione. Ensuite nous avons retiré les patients ayant eu un switch de traitement (warfarine ⇔ fluindione) aboutissant à 12 398 patients n'ayant eu qu'un seul traitement (warfarine ou fluindione). Puis nous avons exclu 6 337 patients ayant une cible d'INR différente de l'intervalle 2-3. Enfin nous avons retiré les patients qui n'avaient qu'un seul dosage d'INR, et donc un TTR non calculable, aboutissant donc à 5 153 patients inclus : 4 507 traités par fluindione et 646 par warfarine.

Parmi ces patients, il y avait 1 patient pour lequel l'âge n'était pas renseigné. Nous l'avons retiré pour les analyses secondaires.

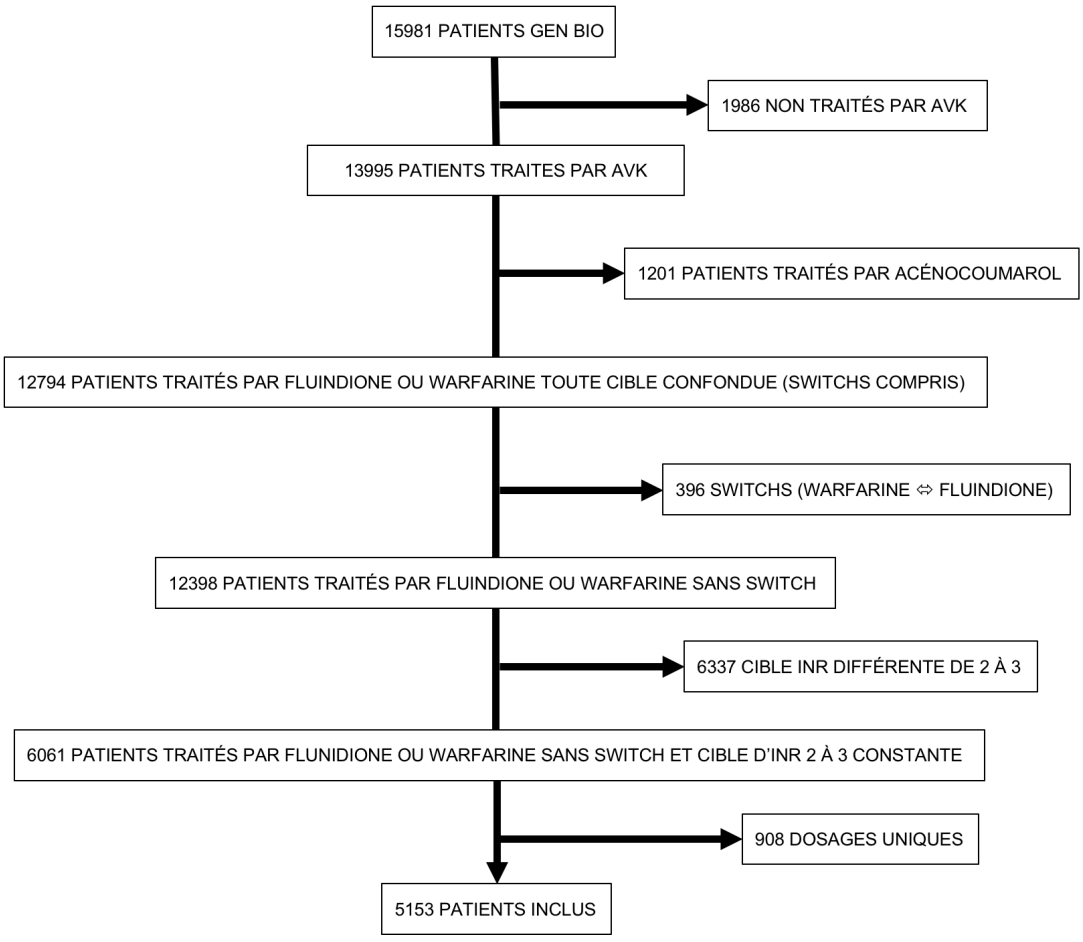


Figure 1 : Diagramme de flux représentant la sélection des patients

3.2 Analyse du TTR

Le calcul du TTR avec pondération par le nombre de jours de suivi est respectivement pour la fluindione et la warfarine de 71,68% et 71,71% soit une différence de 0,03% (p=0.).

Médicament	N	Moyenne	Ecart type	min	p25	p50	p75	max
warfarine	142426	**0,7171973**	0,2248338	0	0,601714	0,7574773	0,8850017	1
fluindione	1100429	**0,7168136**	0,2150373	0	0,5946465	0,7516245	0,8786351	1
Total	1242855	0,7168576	0,2161824	0	0,5954056	0,752669	0,8791792	1

Tableau 1 : TTR selon le type d'AVK

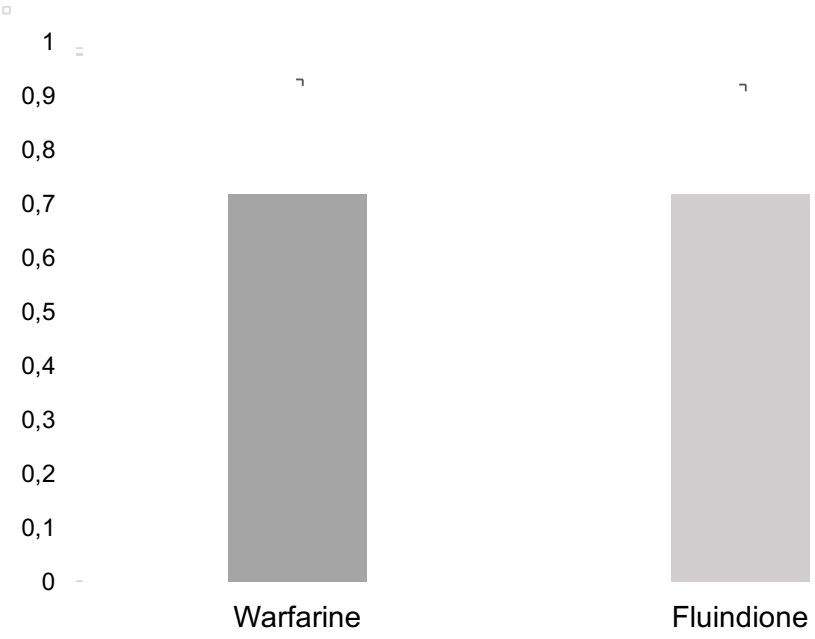


Figure 2 : Comparaison des TTR warfarine versus fluindione

3.3 Analyse selon le sexe

L'analyse en sous-groupe permet de voir qu'il y a plus d'hommes traités par fluindione représentant 57,45% des patients traités par fluindione (p=0.). A contrario, il y a plus de femmes dans le groupe de patients traités par warfarine avec 52,01% de femmes. On remarque qu'un nombre plus important d'hommes a été inclus avec 56,24% d'hommes dans notre étude.

Sexe	Médicament		Total
	warfarine	fluindione	
Femme	336	1,919	2,255
	52.01	42.58	43.76
Homme	310	2,588	2,898
	47.99	**57.42**	56.24
Total	646	4,507	5,153
	100.00	100.00	100.00

Tableau 2 : Répartition des AVK selon le sexe

L'analyse selon le sexe permet de voir qu'il y a un meilleur TTR chez les hommes quel que soit le traitement par AVK avec une différence de 1,7% par rapport aux femmes (p=0.).

	N	moyenne	Ecart Type	min	p25	p50	p75	max
Femmes	533928	**0,7072953**	0,2127392	0	0,5898204	0,7419468	0,8653409	1
Hommes	708927	**0,7240594**	0,2184638	0	0,6039369	0,7638888	0,8911884	1
Total	1242855	0,7168576	0,2161824	0	0,5954056	0,752669	0,8791792	1

Tableau 3 : TTR selon le sexe avec pondération du nombre de jours de suivi

On remarque que le TTR est meilleur chez les hommes traités par warfarine par rapport à la fluindione avec une différence de 1% alors qu'il n'existe qu'une différence de 0,8% en faveur de la fluindione chez les femmes (p<0,001).

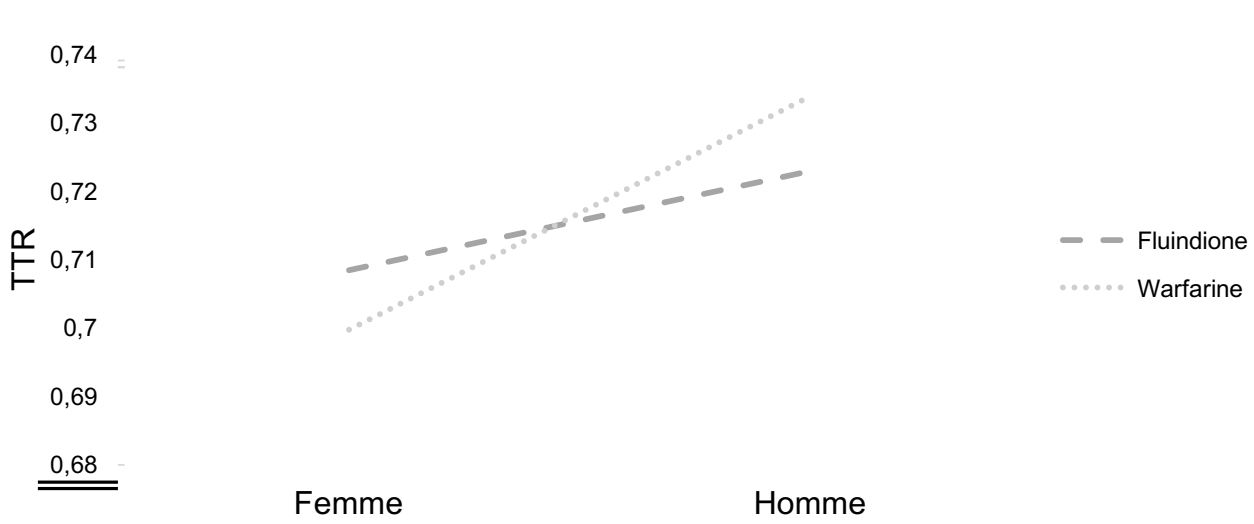


Figure 3 : TTR selon l'AVK et selon le sexe

3.4 Analyse selon l'âge

L'analyse en groupe par tranche d'âge (<40 ans, 40-50 ans, 50-60 ans, 60-70 ans, 70-80 ans, 80-90 ans et >90 ans) permet de voir que dans le groupe >90 ans, il y a 17,8% de patients traités par warfarine contre 9,8% sous fluindione soit une différence de 7,9% (p=0.).

Catégorie d'âge		Médicaments		
		warfarine	fluindione	Total
<40 ans	N	12	53	65
	%	1,86	1,18	1,26
40-50 ans	N	21	121	142
	%	3,25	2,69	2,76
50-60 ans	N	37	257	294
	%	5,73	5,70	5,71
60-70 ans	N	63	716	779
	%	9,75	15,89	15,12
70-80 ans	N	158	1,315	1,473
	%	24,46	29,18	28,59
80-90 ans	N	240	1,601	1,841
	%	37,15	35,53	35,73
>90 ans	N	115	443	558
	%	**17,80**	**9,83**	10,83
Total	N	646	4,506	5,152
	%	100,00	100,00	100,00

Tableau 4 : Proportion de chaque traitement selon la classe d'âge

L'étude de l'âge moyen des patients selon le type d'AVK permet de constater que les patients traités par warfarine sont plus vieux de 1,6 ans en moyenne (p<0,001).

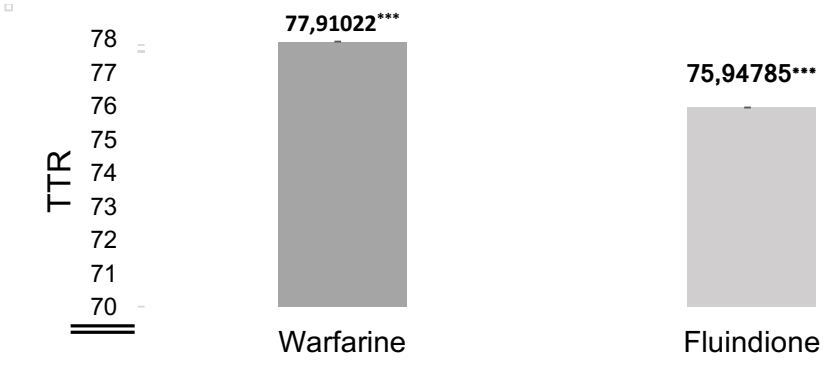


Figure 4 : Moyenne d'âge

L'analyse du TTR par classe d'âge permet de constater que la classe d'âge où le TTR est le mieux équilibré est la classe entre 70 et 80 ans avec un TTR à 73,80% (p=0.). La comparaison de cette classe d'âge aux autres classes permet de constater que le groupe des moins de 40 ans ainsi que le groupe des plus de 90 ans ont respectivement un TTR inférieur au groupe des 70-80 ans de 7,3% et de 5,3% (p=0.).

On constate un TTR supérieur à 70% pour les classes d'âge 60 à 70 ans et 80 à 90 ans.

Catégorie d'âge	N	Moyenne	Ecart type	Min	p25	p50	p75	Max
<40 ans	14004	0,6645638	0,2628746	0	0,4914439	0,7072072	0,9114428	1
40 à 50 ans	33749	0,6932142	0,2378014	0	0,5227273	0,75	0,8948413	1
50 à 60 ans	68811	0,6919969	0,2455612	0	0,5536318	0,7437682	0,8860434	1
60 à 70 ans	189933	0,7175296	0,2274316	0	0,5952998	0,7555555	0,8880999	1
70 à 80 ans	367815	**0,7380213**	0,2024545	0	0,6237139	0,7776896	0,889896	1
80 à 90 ans	448811	0,7154269	0,2115079	0	0,5917526	0,7480404	0,8754195	1
>90 ans	119578	0,6840881	0,2165666	0	0,5863791	0,712205	0,8395031	1
Total	1242701	0,7169464	0,2160484	0	0,5961397	0,7526779	0,8791792	1

Tableau 5 : TTR selon la classe d'âge avec pondération du nombre de jours de suivi

Catégorie d'âge	Différence	Ecart Type	t	P> t	[95% Conf,	Interval]
<40 ans	**-0,0734575**	0,0018538	-39,63	0,000	-0,0770909	-0,0698242
40-50 ans	-0,0448071	0,0012246	-36,59	0,000	-0,0472073	-0,0424068
50-60 ans	-0,0460243	0,0008943	-51,46	0,000	-0,0477771	-0,0442715
60-70 ans	-0,0204917	0,0006084	-33,68	0,000	-0,0216841	-0,0192993
80-90 ans	-0,0225944	0,0004789	-47,18	0,000	-0,023533	-0,0216558
>90 ans	**-0,0539332**	0,0007168	-75,25	0,000	-0,055338	-0,0525284
Valeur de référence (70-80 ans)	0,7380213	0,000355	2078,79	0,000	0,7373255	0,7387171

Tableau 6 : Comparaison du TTR de chaque classe d'âge à la classe des 70-80 ans

Les patients de moins de 40 ans du groupe warfarine avaient un TTR supérieur de 16,2% à ceux du groupe fluindione (80,1% versus 63,9% ; p=0.).

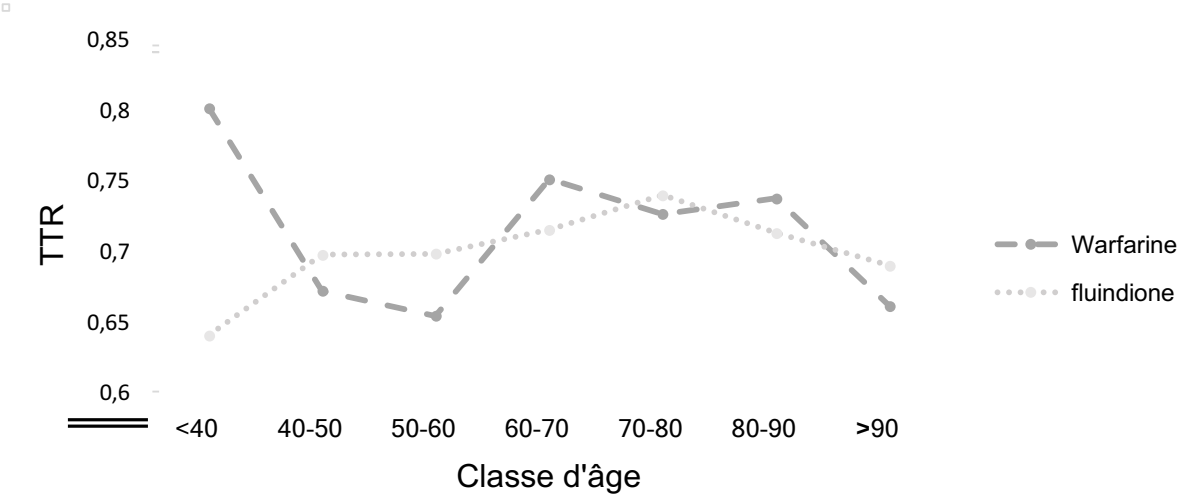


Figure 5 : Comparaison des TTR de la warfarine et de la fluindione selon la classe d'âge

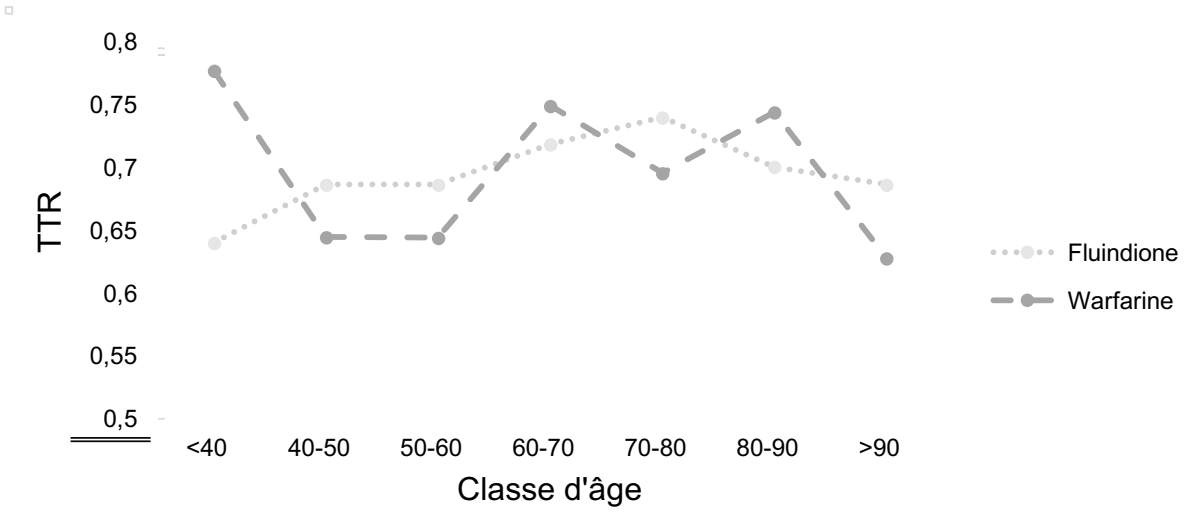


Figure 6 : TTR selon les classes d'âge chez les femmes

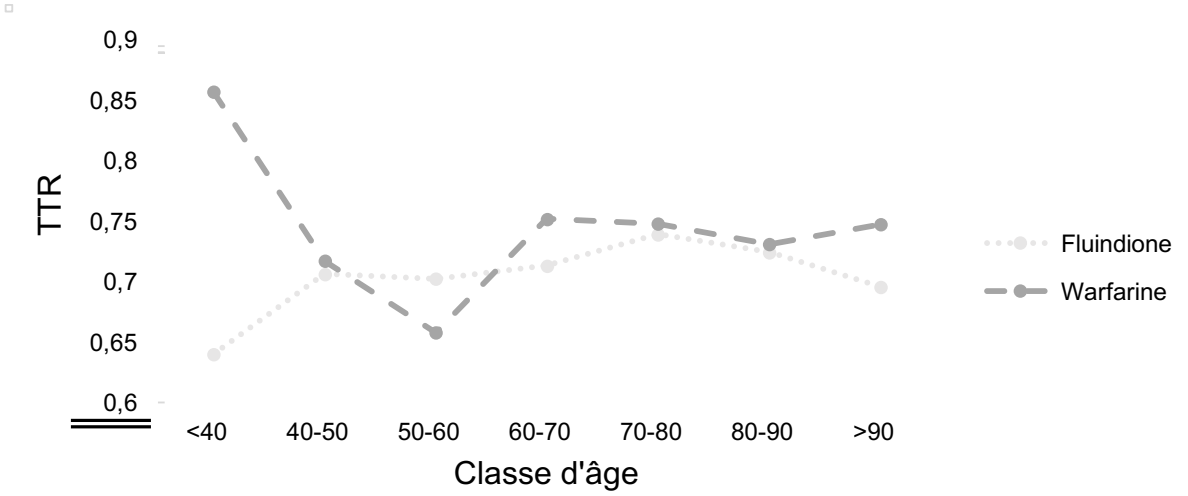


Figure 7 : TTR selon les classes d'âge chez les hommes

3.5 Analyse du nombre de tests

L'analyse du TTR selon le nombre de tests effectués permet de montrer que le TTR est moins bon en cas de nombre d'INR inférieur à 6 par an ou supérieur à 18 par an. On remarque que le TTR est >70% pour un nombre de tests compris entre 7 et 18 sur l'année, correspondant à 59,4% des patients. 29% des patients des deux groupes réalisaient moins de 6 tests sanguins (p=0.) dans l'année responsable d'un TTR <70% (p=0.). Logiquement, lorsque le nombre de tests est supérieur à 18, l'INR est peu équilibré. Ceci s'explique par le fait de refaire un INR lorsque celui-ci est éloigné de la cible. Cela représente 11,6% des patients.

Nombre de tests	N	Pourcentage
<7	1499	29,09%
7-12	1714	33,26%
13-18	1346	26,12%
>18	594	11,53%
TOTAL	5153	100,00%

Tableau 7 : Répartition du nombre de tests

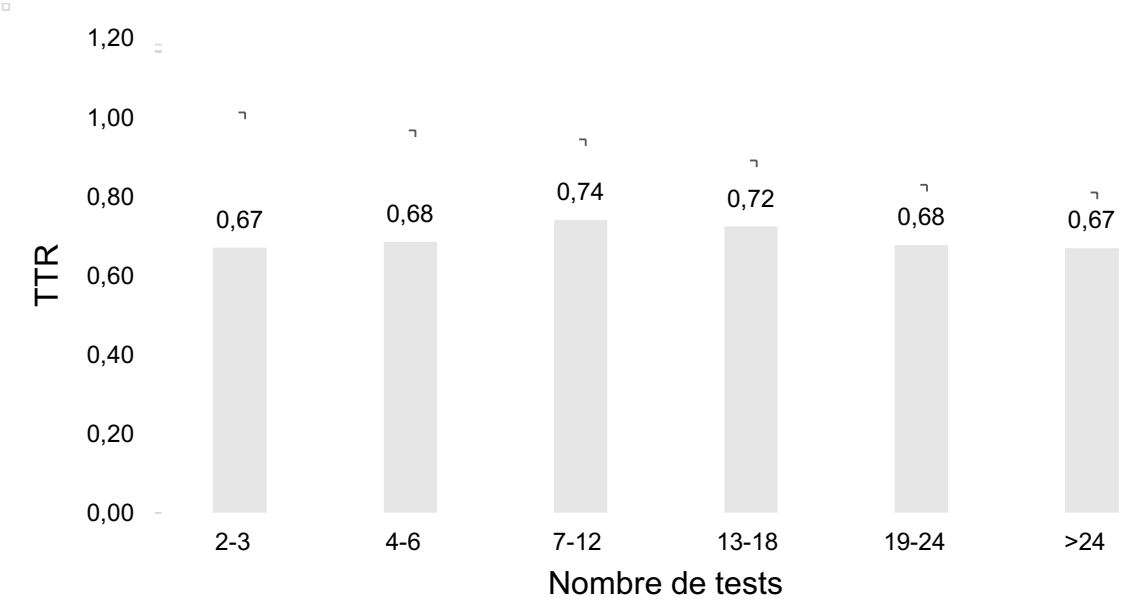


Figure 8 : TTR selon le nombre de tests

L’analyse du nombre moyen de tests montre qu’il n’existe pas de différence significative entre les deux traitements (p<0,001).

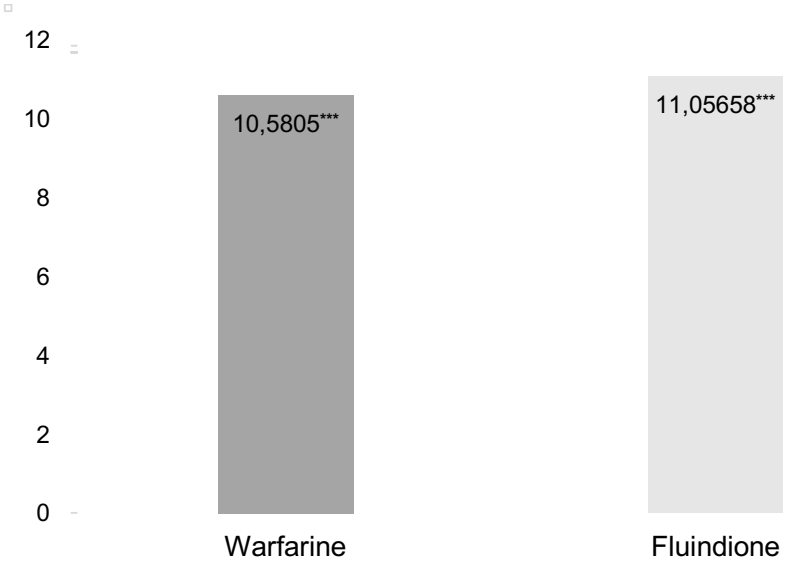


Figure 9 : Nombre moyen de tests selon l’AVK

L’analyse du nombre de tests selon la classe d’âge permet de voir que les patients de moins de 40 ans effectuent peu de tests (50% des moins de 40 ans ont effectué moins de 6 tests).

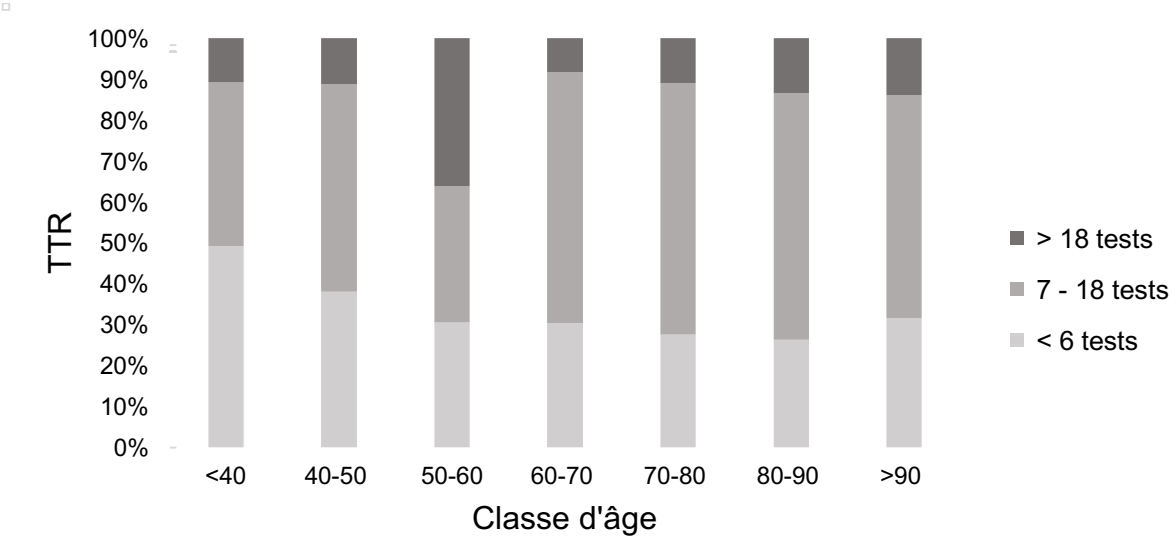


Figure 10 : Nombre de tests selon la classe d'âge

4 Discussion

4.1 Analyse du TTR

Les données de notre étude étaient représentatives de la population générale car les TTR obtenus pour chacun des AVK correspondaient à ceux retrouvés dans les données épidémiologiques (8, 21). La répartition des différents AVK concordait avec celle publiée par l'ANSM en 2017 (7).

La différence de TTR, avec pondération du nombre de jours de suivi, entre la warfarine et la fluindione n'était que de 0,03%. Cette différence entre ces deux AVK n'était pas significative malgré la puissance de notre étude. Cela était en accord avec les données retrouvées dans certaines études (21). D'autres études américaines sur la warfarine ont retrouvé un TTR supérieur de celle-ci (22).

De ce fait, la warfarine étant l'anticoagulant de référence mondial, elle pourrait être l'AVK prescrit en première intention en France lorsqu'un traitement par AVK est recommandé.

4.2 Analyse selon le sexe

Notre étude regroupait plus d'hommes que de femmes (56% d'hommes, p=0.).

L'analyse selon le sexe, quel que soit l'AVK permettait de voir un meilleur TTR chez les hommes de 1,7% par rapport aux femmes. La comparaison en sous-groupe selon le sexe des deux AVK a permis de constater un meilleur effet de la warfarine de 1% chez les hommes par rapport aux femmes. Chez les femmes, la différence de TTR n'était pas significative. Ce résultat était d'autant plus puissant que la majorité des patients traités par fluindione était des hommes et que le groupe warfarine comprenait plus de femmes que d'hommes.

L'étude publiée en 2018 sur l'intérêt du TTR montrait que les femmes étaient plus à risque d'avoir un TTR inférieur à 65% (21). Cette différence était également retrouvée dans d'autres études où l'hypothèse du facteur hormonal a été évoquée comme pouvant être responsable de ces variations (23, 24).

4.3 Analyse selon les classes d'âge

L'étude de l'âge de l'ensemble des patients montrait que les patients traités par warfarine étaient en moyenne 1,96 ans plus âgés que ceux traités par fluindione.

Il a été constaté que les personnes de plus de 90 ans étaient plus souvent sous warfarine plutôt que sous fluindione. Ceci s'explique peut-être par la difficulté à séparer les comprimés de fluindione, qui se coupent en quart de comprimé, par rapport à la warfarine où il existe deux dosages différents (2 et 5 mg) sécables en 2. Cela peut être un argument supplémentaire à l'utilisation de la warfarine par rapport à la fluindione chez les personnes les plus âgées.

L'analyse du TTR quel que soit l'AVK en fonction de la classe d'âge permettait de conclure que les médecins généralistes paraissent vigilants dans les tranches d'âge 60 à 90 ans puisque le TTR retrouvé était supérieur à 70% dans ces 3 groupes, norme pour laquelle il existe un effet avantageux du traitement avec une minimisation du risque (12-14).

On remarquait que les patients de moins de 40 ans traités par warfarine avaient un TTR supérieur de 16% par rapport à ceux traité par fluindione. Il serait préférable, lorsqu'un AVK est requis, de choisir la warfarine plutôt que la fluindione pour traiter les patients de moins de 40 ans.

L'analyse par sexe en fonction de la classe d'âge a permis de constater que le TTR est respectivement meilleur de 13,7% chez les femmes de moins de 40 ans et de 21,7% chez les hommes de moins de 40 ans lorsque ces patients étaient traités par warfarine plutôt que par fluindione.

4.4 Analyse du nombre de tests

L'analyse du TTR selon le nombre de tests réalisés a permis de percevoir qu'un TTR optimal de plus de 70% était atteint dès lors qu'il était réalisé 7 à 18 tests soit environ 1 par mois.

Néanmoins, on a constaté que dans chaque classe d'âge, la majorité des patients effectuait moins de 6 prélèvements dans l'année. Cela pourrait s'expliquer peut-être par la réalisation des prélèvements dans d'autres laboratoires induisant donc un biais de sélection, ou par une mauvaise observance des patients au suivi régulier de l'INR.

Parmi les patients de moins de 40 ans traités par AVK, une proportion de 57,7% réalisait moins de 6 tests par an. Il serait plus adéquat, lorsque l'indication le permet (ACFA ou MTEV) de traiter ces patients par un AOD, évitant les contrôles de l'INR, ou alors lorsqu'un AVK est nécessaire, de mettre

en place une automesure de l'INR (25, 26). Une étude a montré également qu'il n'existe pas de différence de temps passé dans la zone thérapeutique entre une surveillance tous les mois ou une surveillance tous les 3 mois (27).

On remarquait même une diminution du nombre de tests chez les patients de plus de 90 ans. Cela s'expliquerait peut-être par la volonté d'être le moins invasif possible chez ces patients et de réaliser moins de prélèvements. Cela peut amener dans cette catégorie d'âge à réévaluer la balance bénéfice risque du traitement.

On a constaté également une part faible (11%) de patients réalisant plus de 18 tests dans l'année.

De plus, les patients effectuaient le même nombre de tests en moyenne quel que soit le traitement par AVK.

4.5 Limites de notre étude

Notre étude retrouvait une plus grande part d'hommes ce qui peut être responsable d'un biais de sélection.

Certains patients ont été exclus pour manque d'information (cible non connue, traitement non connu …) ce qui a pu induire un biais d'attrition.

Le fait de n'avoir travaillé qu'avec un seul laboratoire peut être également un facteur de confusion : peut-être qu'un même patient a pu réaliser des prélèvements dans d'autres laboratoires, ou lors d'une hospitalisation ou d'un déménagement par exemple.

Nous n'avons pas pu noter les traitements de fond ou ponctuels (antibiothérapie notamment) des patients pouvant être responsables de variations d'INR et induire donc un biais de confusion puisque des études ont démontré des interactions (28). Les données sur la clairance rénale des patients n'ont pas été recueillies. De même nous ne connaissons pas l'ancienneté de l'introduction du traitement : des patients traités depuis de nombreuses années pourraient avoir un meilleur TTR que des patients traités depuis peu de temps.

5 Conclusion

Notre étude auprès de 5153 patients (4507 dans le groupe fluindione et 646 dans le groupe warfarine) a montré qu'il n'existait pas de différence de TTR entre les patients traités par warfarine et ceux traités par fluindione. L'analyse en sous-groupe a mis en évidence que les hommes traités par warfarine avaient un TTR plus élevé. Le TTR était meilleur chez les hommes par rapport aux femmes quel que soit l'anticoagulant utilisé.

Les patients traités par warfarine étaient en moyenne plus âgés. Nous avons constaté chez les patients de plus de 90 ans une forte proportion de traitement par warfarine par rapport à la fluindione.

Les sujets de moins de 40 ans traités par warfarine tout sexe confondu avaient un meilleur TTR.

Nos résultats ont montré que les patients bénéficiant d'un prélèvement sanguin mensuel avaient un TTR satisfaisant selon les recommandations (>70%). Cependant près d'un tiers de notre population réalisait moins de 6 prélèvements par an, notamment chez les patients de moins de 40 ans. Il serait intéressant de comprendre leurs freins à ne pas être prélevé plus régulièrement. L'observance des patients dans le suivi du traitement peut avoir un impact dans l'équilibre de l'INR. L'éducation thérapeutique pourrait alors jouer un rôle important dans la prise en charge et le suivi du patient. Il serait intéressant d'en évaluer l'impact sur le TTR lors de recherches ultérieures.

Clermont-Ferrand, le 13.9.18
Professeur CLAVELOU Pierre
Doyen – Directeur

U.F.R. DE MÉDECINE Clermont-Ferrand

Clermont-Ferrand, le 14/09/2018
Le Président du Jury
Professeur VORILHON Philippe

Bibliographie

1. Allaerta F, Benzenineb E, Quantinb C. Prévalence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) dans les hôpitaux de France et des MTEV acquises à l'hôpital (nosocomiales). Journal des Maladies Vasculaires. 2014;volume 39(issue 2):pages 122-3.

2. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde : Prescription et surveillance des antithrombotiques. Collège des Enseignants de Pneumologie. 2017.

3. Kulbertus H, Lancellotti P. La fibrillation auriculaire - une épidémie du troisième âge ? Rev Med Liège. 2014.

4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012.

5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study. Circulation. 2004.

6. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current Trial-Associated Outcomes With Warfarin in Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. American Medical Association. 2012.

7. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. 2017.

8. Heuzey J-YL, Ammentorp B, Darius H, Caterina RD, Schilling RJ, Schmitt J, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Thrombosis and Haemostasis. 2014.

9. Paul LPS, Martin J, Moslemi I, Hello CL, Querrec AL. Warfarin switch from fluindione in elderly patients. La presse médicale. 2014.

10. Hemker HC, Frank HLL. The Mechanism of Action of Oral Anticoagulants and Its Consequences for the Practice of Oral Anticoagulation. Haemostasis. 1985.

11. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation- a systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008.

12. J.P. Cambusa, Magninb D, Ambid-Lacombec C, Burac A, Desgrippesd F, Schnellerd JM, et al. Anticoagulant clinics are they effective in France? Performance evaluation of six anticoagulant clinics concerning the management of vitamin K antagonists. La Revue de médecine interne. 2013.

13. Caterina RD, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease- Current status and perspectives (Section III). Thrombosis and Haemostasis. 2013.

14. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Ärnlöv J, Qureshi AR, Barany P, et al. Time in Therapeutic Range and Outcomes After Warfarin Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction. Journal of the American Heart Association. 2017.

15. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. Circulation. 2008.

16. Marcatto LR, Sacilotto L, Darrieux FCdC, Hachul DT, Scanavacca McI, Krieger JE, et al. Age is associated with time in therapeutic range for warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. Oncotarget. 2016.

17. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Should Patient Characteristics Influence Target Anticoagulation Intensity for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation? The ATRIA Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009.

18. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Meer FJMvd, Briet E. A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. Thrombosis and Haemostasis. 1993.

19. Brent A. Williams, Michael A. Evans, Ashley M. Honushefsky, Peter B. Berger. Clinical Prediction Model for Time in Therapeutic Range While on Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. Journal of the American Heart Association 2017.

20. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation- A systematic review and meta-regression analysis. Plos one. 2017.

21. Valdelièvre E, Quéré I, Caré B, Larochea JP, Schved JF. Utilité du TTR (temps passé dans la cible thérapeutique) dans le suivi des patients sous antivitamine K : analyse d'une cohorte de patients. Journal de médecine vasculaire. 2018.

22. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation- Results from ORBIT-AF registry. American Heart Journal. 2015.

23. Senoo K, Y.H. G. Female Sex, Time in Therapeutic Range, and Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Taking Warfarin. American Heart Association. 2016.

24. Sullivan RM, Zamba JZG, Lip GYH, Olshansky B. Relation of Gender-Specific Risk of Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation to Differences in Warfarin Anticoagulation Control (from AFFIRM). The American Journal of Cardiology. 2012.

25. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation- a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006.

26. Gardiner C, Williams K, Longair I, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. A randomised control trial of patient self-management of oral anticoagulation compared with patient self-testing. British Journal of Haematology. 2005.

27. Sam Schulman, Sameer Parpia, Clare Stewart, Lisa Rudd-Scott, Jim A. Julian, Mark Levine. Warfarin Dose Assessment Every 4 Weeks Versus Every 12 Weeks in Patients With Stable International Normalized Ratios. American College of Physicians. 2011

28. Bounhoure J-P. Prescription et suivi d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K. Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine. 2013.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Summary

Introduction: Venous Thrombo-Embolism (VTE) and Non-Valvular Atrial Fibrillation are two diseases requiring anticoagulation for which warfarin and especially fluindione are the most commonly used in France with a target INR between 2 and 3. The percentage of time patients are within this range - the TTR (Time in Therapeutic Range) - is used to assess the quality of anticoagulation control. The main objective of our study was to compare the TTR of patients treated with warfarin with those treated with fluindione.

Methods: Retrospective, analytical and observational study. The INR results of each patient were extracted from the database of the Gen-Bio laboratory in Clermont-Ferrand during the period from January 1 to December 31, 2017. The data collection has been made anonymous. The inclusion criteria were any patient treated with warfarin or fluindione with an INR objective between 2 and 3.

The TTR was calculated for each patient using the Rosendaal method for comparison purposes.

Results: A total of 5153 patients were included. Patients in the warfarin group were 2 years older ($p<0.001$). In both groups there were more men ($p=0.$). The TTR of patients treated with warfarin was 71.7% and that of patients treated with fluindione was 71.6%. Patients under 40 years of age in the warfarin group had a higher TTR than those in the fluindione group (80.1% versus 63.9%; $p=0.$) 29% of patients in both groups performed less than 6 blood tests ($p=0.$) in the year responsible for a worse TTR ($p=0.$).

Conclusion: There is no significant difference in the INR balance between warfarin and fluindione except in men and patients under 40 years of age.

LEMAIRE Matthieu

Comparaison du TTR (Time in Therapeutic Range) des INR des patients traités par warfarine versus fluindione

Thèse pour le Doctorat en Médecine, Clermont Ferrand

Résumé

Introduction : La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV) et la Fibrillation Atriale non valvulaire sont deux pathologies nécessitant une anticoagulation pour lesquelles la warfarine et surtout la fluindione sont le plus utilisées en France avec un INR cible entre 2 et 3. Le pourcentage de temps pendant lequel les patients se situent dans cette fourchette - le TTR (Time in Therapeutic Range) - permet d'évaluer la qualité du contrôle de l'anticoagulation. L'objectif principal de notre étude était de comparer le TTR des patients traités par warfarine avec ceux traités par fluindione.

Méthodes : Etude rétrospective, analytique et observationnelle. Les résultats d'INR de chaque patient étaient extrait auprès de la base de donnée du laboratoire Gen-Bio de Clermont-Ferrand durant la période du 1ier janvier au 31 décembre 2017. Le recueil des données a été anonymisé. Les critères d'inclusion étaient tout patient traité par warfarine ou fluindione ayant un objectif d'INR entre 2 et 3.

Le TTR a été calculé pour chacun des patients selon la méthode Rosendaal afin de pouvoir faire la comparaison.

Résultats : Au total 5153 patients ont été inclus. Les patients du groupe warfarine étaient plus âgés de 2 ans (p<0,001). Dans les 2 groupes les hommes étaient plus nombreux (p=0.). Le TTR des patients traités par warfarine était de 71,7% et celui des patients traités par fluindione était de 71,6%. Les patients de moins de 40 ans du groupe warfarine avaient un TTR supérieur à ceux du groupe fluindione (80,1% versus 63,9% ; p=0.). 29% des patients des deux groupent réalisaient moins de 6 tests sanguins (p=0.) dans l'année responsable d'un moins bon TTR (p=0.).

Conclusion : Il n'existe pas de différence significative sur l'équilibre de l'INR entre la warfarine et la fluindione sauf chez les hommes et les patients de moins de 40 ans.

Mots-Clés

Time In Therapeutic Range, warfarine, fluindione, ACFA, MTEV, AVK, INR

Jury

Président : Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Membres : Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Madame BŒUF-GIBOT Sylvaine, Chef de Clinique, UFR de Médecine et professions paramédicales Clermont-Ferrand

Madame DELEVALLEE Céline, Docteur en pharmacie, Biologiste médical laboratoire Genbio Clermont Ferrand

Date de la soutenance : 18 octobre 2018

Adresse de l'auteur :