



HAL
open science

**La warfarine est-elle plus stable que la fluindione ? :
étude rétrospective en soins premiers (étude
STAB-AVK)**

Thanh-Tam Quach Hiep

► **To cite this version:**

Thanh-Tam Quach Hiep. La warfarine est-elle plus stable que la fluindione ? : étude rétrospective en soins premiers (étude STAB-AVK). Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02482707

HAL Id: dumas-02482707

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02482707>

Submitted on 18 Feb 2020

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.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 2 octobre 2019

par

Mme QUACH HIEP Thanh-Tam

Née le 29 juillet 1988 à Alençon (*Orne*)

**LA WARFARINE EST-ELLE PLUS STABLE QUE LA FLUINDIONE ?
ETUDE RÉTROSPECTIVE EN SOINS PREMIERS
(ÉTUDE STAB-AVK).**

Président : Monsieur le Professeur BUSTANY Pierre

Membres : Monsieur le Docteur HUMBERT Xavier (Directeur de thèse)

Madame le Docteur DE JAEGHER Sophie

Monsieur le Docteur ALEXANDRE Joachim

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel	Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie

Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Éméritat jusqu'au 31/01/2020 Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel	Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCELLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie – Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS À TEMPS PLEIN

M. VABRET François Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS À MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent Neurologie

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne Dermatologie

Mme LESCURE Pascale Gériatrie et biologie du vieillissement

M. SABATIER Rémi Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig Anglais

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle	Éméritat jusqu'au 31/08/2019 Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie	Éméritat jusqu'au 31/10/2020 Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS À MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale Médecine générale

M. COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19) Médecine générale

Mme DE JAEGHER-NOEL Sophie (fin 31/08/2021) Médecine générale

M. LE BAS François (fin 31/08/19) Médecine générale

M. SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19) Médecine générale

REMERCIEMENTS

Au président du jury, Monsieur le Professeur Pierre BUSTANY

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Sophie DE JAEGHER

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci pour ton implication dans ma formation et dans celle des jeunes médecins généralistes. Sois assurée de ma gratitude et de mon estime.

À Monsieur le Docteur Joachim ALEXANDRE

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Xavier HUMBERT

Tu m'as fait confiance en me proposant ce travail et m'as guidé le long du chemin tortueux qu'a été cette thèse. Grâce à ton investissement, ta réactivité et tes encouragements, j'ai pu arriver au bout malgré les doutes et les difficultés. Un sincère et chaleureux merci pour tout cela.

À Monsieur le Docteur Noël ANGOUJARD

Merci pour votre contribution à ma thèse. Les données qui en sont issues furent le socle de mon travail.

À Monsieur de Docteur Christian CREVEUIL

Merci pour vos conseils et votre compétence. Vos analyses sont au centre de cette thèse.

À **Raphaël**, merci pour ta présence précieuse dans ma vie. À tes côtés, les peines s'adoucissent et les bonheurs brillent plus fort. Merci aussi pour ton apport à ma thèse sans lequel toutes mes données seraient muettes.

À **mes parents**, merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible depuis le tout début. Vous êtes des piliers, un appui sur lequel j'ai toujours pu compter.

À **ma sœur Sylvie**, ta fraîcheur et ton enthousiasme sont lumineux. Tu es devenue une belle personne. Merci pour cette complicité que nous avons la chance de partager.

À **mon frère Alexandre**, on se voit peu mais loin des yeux, près du cœur. J'espère que tu me feras découvrir un jour ton monde souterrain.

À **bà ngoại**, merci pour ton doux sourire et ton regard bienveillant sous lequel j'ai grandi.

À **ông ngoại**, merci d'avoir accompagné mon enfance, jusqu'aux portes même de l'école. Je me souviens de l'émotion dans ta voix quand tu m'as parlé de ma thèse. Je te dédie mon travail. Tu es une force et un exemple pour notre famille.

À mes **cousins, cousines, oncles, tantes**, toute **ma famille**. Je ne le dis pas assez, mais sachez que je tiens à vous.

À **Magdeleine** et **Jean-Louis**, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement dans votre famille. C'est toujours un bonheur et un plaisir de vous voir.

À **Géraldine, Adeline** et **Arnaud, Kildine, Soreen, Camille, Clara, Noé** et **Jules** pour qui j'ai beaucoup d'affection. Merci de m'avoir acceptée parmi vous.

À mes consoeurs, confrères et surtout amis, **Charlène, Astrid, Nastasia, Magalie, Pierre...** Ensemble, nous avons usé les bancs de la fac, partagé les joies, les galères des études et souvent refait le monde. Merci d'avoir fait ce chemin avec moi.

À **Cécile**, avec qui j'ai partagé tant de moments. On se voit peu désormais, mais je sais que tu es là, comme tu peux être assurée que le suis aussi pour toi. Ton amitié m'est chère. À **Romain**, ta bonne humeur et ton sourire sont contagieux. Je sais que petit pépin aura des parents formidables.

À **Sencha** et **Keemun**, pour votre présence en pointillés, votre agréable compagnie, tour à tour somnolente ou câline, tout au long de la rédaction de cette thèse.

À mes relecteurs qui se reconnaîtront : mille mercis !

À mes enseignants, aux médecins, au personnel soignant, aux équipes qui ont croisé ma route tout au long de ma formation et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

À mes patients.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	Antiagrégant plaquettaire
ACFA	Arythmie cardiaque par fibrillation atriale
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants oraux directs
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
CAC	Clinique d'anticoagulants
CLERS	Comité local éthique de recherche en santé
CPP	Comité de protection des personnes
DCI	Dénomination commune internationale
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DRESS syndrome	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EP	Embolie pulmonaire
ESC	Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology)
FANV	Fibrillation atriale non valvulaire
HTA	Hypertension artérielle
INR	International normalized ratio
IT	Intervalle thérapeutique
ml/mn	Millilitres par minute
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse

SSR	Soins de suite et de réadaptation
TCA	Temps de céphaline activé
TP	Temps de prothrombine
TTR	Temps passé dans l'intervalle thérapeutique (Time in Therapeutic Range)
TVP	Thrombose veineuse profonde

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Figures

Figure 1 Flow chart de l'étude STAB-AVK

Figure 2 Répartition des patients par tranches d'âges

Figure 3 Répartition des INR par rapport à l'intervalle thérapeutique

Tableaux

Tableau 1 Molécules d'antivitamines K disponibles en France

Tableau 2 INR cibles selon le type de prothèse et les facteurs de risque du patient

Tableau 3 Caractéristiques de la population analysée

Tableau 4 Comparaison des patients analysés et des patients exclus

Tableau 5 TTR moyen et délai moyen entre deux INR selon l'AVK

Tableau 6 Revue de littérature : TTR moyens des patients traités par AVK en France

Tableau 7 Revue de littérature : études comparant warfarine et fluindione sur le TTR

Sommaire

REMERCIEMENTS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

INTRODUCTION	1
MISE AU POINT.....	2
I. Histoire des antagonistes de la vitamine K	2
II. Données d'utilisation des anticoagulants oraux en France	3
A. Antivitamines K.....	3
B. Anticoagulants oraux directs	4
C. Antivitamines K versus anticoagulants oraux directs.....	4
III. Généralités sur les antivitamines K	4
A. Pharmacologie	4
B. Molécules disponibles en France	5
C. Indications	6
D. Contre-indications	6
E. Facteurs influençant l'efficacité	6
F. Effets indésirables.....	7
G. Modalités de prescription des AVK	9
MATÉRIEL ET MÉTHODE	12
I. Design de l'étude.....	12
II. Période de suivi	12
III. Patients.....	12
A. Population concernée.....	12
B. Sélection et inclusion des patients	12
IV. Critères de jugement	13
V. Recueil de données	13
VI. Nombre de sujets nécessaires.....	14
VII. Analyses statistiques et outils utilisés	14
A. Mesure et comparaison des critères de jugement	14
B. Autres comparaisons	15

VIII. Considérations éthiques.....	15
RÉSULTATS.....	16
I. Composition de la population d'étude.....	16
II. Caractéristiques de la population analysée	16
A. Âge	16
B. Genre	17
C. Type d'AVK.....	17
D. Indications du traitement.....	17
E. Fonction rénale.....	18
III. Caractéristiques des patients exclus	18
A. Composition.....	18
B. Âge	18
C. Genre	18
D. Indication	19
E. Fonction rénale.....	19
IV. Répartition des INR par rapport à l'IT en fonction de la molécule.....	19
A. TTR selon la molécule	19
B. Temps passé en dehors de l'IT en fonction de la molécule.....	20
V. Délai moyen entre deux dosages d'INR selon la molécule	20
DISCUSSION	22
I. Rappel des résultats principaux.....	22
II. Interprétation des résultats.....	22
A. Temps passé dans l'intervalle thérapeutique.....	22
B. Délai entre les dosages d'INR	23
III. Comparaison avec la littérature	24
A. Études retrouvées dans la littérature.....	24
B. Analyse des données de littérature et comparaison avec l'étude STAB-AVK.....	29
IV. Forces et limites de l'étude	30
A. Critique méthodologique	30
B. Comparabilité des groupes fluindione et warfarine.....	32
C. Patients exclus	32
D. Représentativité de la population d'étude.....	33

V. Perspectives.....	34
A. La prescription de fluindione restreinte au seul renouvellement de traitement	34
B. L'usage du TTR en pratique courante.....	34
C. Pistes pour de futurs travaux de recherche	35
CONCLUSION	36
BIBLIOGRAPHIE.....	37
ANNEXES.....	43

INTRODUCTION

La prévention et le traitement des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) et des cardiopathies emboligènes sont un enjeu majeur de santé publique. En effet, leur prévalence est élevée (1,2), principalement dans la population des plus âgés et fragiles (3,4,5). La morbi-mortalité de ces pathologies est par ailleurs importante (3,6). Dans ce contexte, les anticoagulants oraux occupent une place incontournable dans la prise en charge de ces patients (7).

Parmi ces anticoagulants oraux, les antivitamines K (AVK) sont prescrits depuis de nombreuses années (8,9). Malgré leurs effets indésirables fréquents (7,10) en lien avec des interactions alimentaires et médicamenteuses nombreuses et leur marge thérapeutique étroite, leur efficacité est largement reconnue. Bien que leur utilisation soit en décroissance en France depuis quelques années, parallèlement à l'augmentation de prescriptions des anticoagulants oraux directs (AOD), disponibles depuis 2009, ils restent à ce jour le traitement anticoagulant de référence (7).

En France, la fluindione représentait 82% des AVK prescrits en 2016, alors que la warfarine, majoritaire ailleurs dans le monde, ne représentait que 13% des prescriptions d'AVK (11). Pourtant, l'essentiel des études ont été réalisées avec la warfarine. De plus, les données pharmacologiques théoriques plaident en faveur de la warfarine, dont la stabilité semble être plus adaptée au suivi chronique du fait d'une demi-vie plus longue (35 à 45 heures pour la warfarine contre 31 heures pour la fluindione). Il existe d'ailleurs peu d'études ayant comparé la stabilité dans le temps de la fluindione à celle de la warfarine.

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre travail était d'étudier la stabilité pharmacologique de la fluindione par rapport à celle de la warfarine chez des patients traités de façon chronique par AVK en soins premiers. L'objectif secondaire était de voir l'impact de la warfarine sur la fréquence des contrôles biologiques de l'International Normalized Ratio (INR) par rapport à la fluindione.

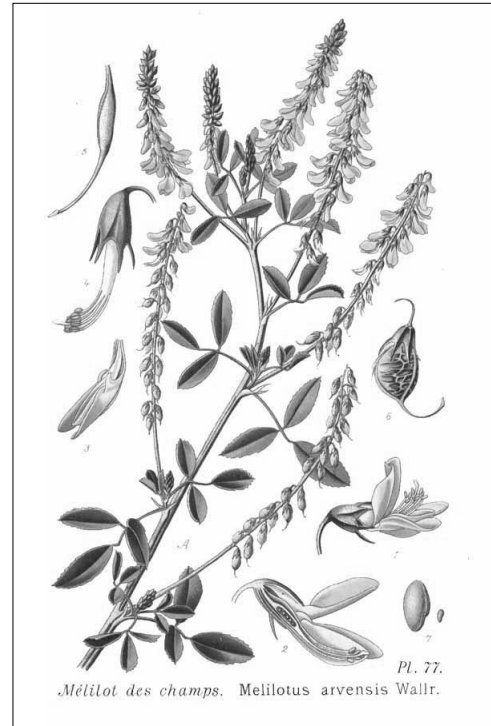
MISE AU POINT

I. Histoire des antagonistes de la vitamine K (8,9)

Les AVK ont été découverts fortuitement à cause de leurs effets indésirables, au tout début des années 1920 au Canada, suite à la constatation d'une maladie hémorragique décimant des troupeaux de bétail.

Schofield, un vétérinaire de l'Alberta, établit en 1921 que cette maladie était liée à la consommation de trèfle doux (ou mélilot) avarié, plante qui servait alors de fourrage aux bêtes.

À la même période, Roderick, un vétérinaire du Dakota du Nord aux Etats-Unis, observe la même maladie et rapporte quelques années plus tard que le bétail affecté présentait un déficit profond en prothrombine.

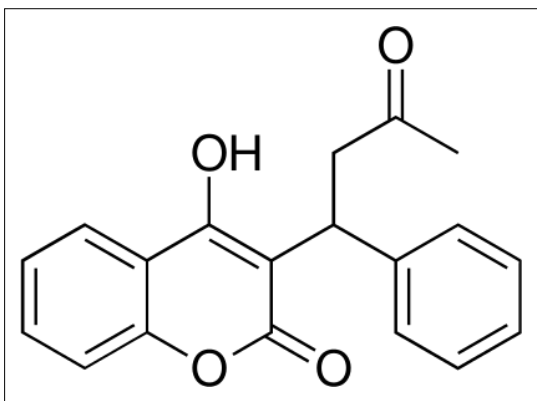


En 1935, alors qu'il étudie le rôle du cholestérol dans l'alimentation, le danois Henrik Dam retrouve un

déficit en prothrombine chez des poulets ayant une alimentation carencée en lipides et souffrant d'une maladie hémorragique. Il émet alors l'hypothèse de l'existence d'une « vitamine K » (K pour koagulation en danois) liposoluble prévenant les hémorragies. Il parvient à isoler cette vitamine la même année, découverte qui lui vaut, ainsi qu'à l'américain Edouard Doisy pour la découverte de sa structure chimique, le prix Nobel de Médecine en 1943.

En 1939, Karl Link et son associé Harold Campbell isolent la dicoumarine, provenant de la transformation de la coumarine, peu toxique et normalement présente dans le trèfle doux, par les moisissures lorsque ce dernier est avarié. Ils parviennent à synthétiser la dicoumarine en 1940.

Les effets anticoagulants sont pour la première fois documentés chez des volontaires sains en 1941 par Meyer, et Wright en fait un premier usage thérapeutique en 1942. La molécule devient largement disponible en 1944.



Structure de la warfarine

En 1945, Karl Link s'intéresse à l'histoire de la lutte contre les rats et sa quête du raticide idéal l'amène à synthétiser un dérivé de la dicoumarine qu'il intitule « warfarin », utilisée alors exclusivement comme raticide ou « mort-aux-rats ».

En 1951, une recrue de la marine américaine échoue à mettre fin à ses jours après l'ingestion de 567 milligrammes de warfarine. Son rétablissement complet incite les cliniciens à

tester la molécule chez les humains. S'avérant beaucoup plus efficace que la dicoumarine, elle fut commercialisée en 1954.

Elle devint par la suite le traitement de référence des maladies thromboemboliques veineuses et artérielles. En France, elle est concurrencée par la fluindione qui lui est largement préférée (2).

Le mode d'action de la warfarine ne fut connu qu'en 1974, grâce au travail de Stenflo et al.

II. Données d'utilisation des anticoagulants oraux en France

A. Antivitamines K

Les ventes et la prescription d'AVK ont augmenté régulièrement de 2000 à 2012 (7,12). Par la suite, selon les données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), la prévalence d'utilisation des AVK a diminué à partir de l'extension de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des AOD (1,9 % des bénéficiaires du régime général en 2012 contre 1,7 % en 2013) (7,13).

On constate une évolution différente selon l'AVK étudié (7) :

- La fluindione étant l'AVK très majoritairement prescrit en France, son évolution influence celle de l'ensemble des AVK (1,5 % des bénéficiaires en 2012 ; 1,32 % des bénéficiaires en 2013) ;
- L'utilisation de l'acénocoumarol diminue lentement (0,23 % en 2007 ; 0,14 % en 2013) ;
- Tandis que celle de la warfarine augmente progressivement (0,09 % en 2007 ; 0,24 % en 2013).

En 2016, près de 929 000 sujets ont été traités par AVK en France : la fluindione représentait 82 % des prescriptions, la warfarine 13 % et l'acénocoumarol 5 % (13).

B. Anticoagulants oraux directs

Les premières AMM des AOD ont été délivrées en 2008 (prophylaxie en chirurgie orthopédique) (12). Les AOD ont été introduits sur le marché français en 2009 (7).

Leur utilisation augmente très rapidement de 2011 à 2013, passant de 0,1% à 0,6% des bénéficiaires du régime général, probablement du fait de l'extension de l'AMM à la prise en charge des fibrillations atriales non valvulaires (FANV) à partir de mi-2012, et continue d'augmenter depuis (7).

En 2016, près de 569 000 sujets ont été traités par un AOD en France : 52% par rivaroxaban, 32% par apixaban et 16% par dabigatran (13).

C. Antivitamines K versus anticoagulants oraux directs

En 2013, les AVK représentaient 74% de la prescription d'anticoagulants oraux et les AOD 26% (7).

En 2016, les AVK représentaient 62% de la prescription d'anticoagulants oraux et les AOD 38% (13).

Bien que les AVK étaient toujours majoritaires, on a constaté depuis le 4^{ème} trimestre 2014 que le recours aux AOD en 1^{ère} intention était plus fréquent que celui aux AVK, avec un écart de plus en plus net depuis fin 2015 (13).

III. Généralités sur les antivitamines K

A. Pharmacologie

1. Pharmacocinétique

L'absorption des AVK est rapide et se fait par voie digestive après ingestion orale. (14)

Dans le sang, ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine (à plus de 95%) (10,14). Seule la forme libre est active (14). Elle est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450, en particulier par l'enzyme CYP2C9 (15). L'élimination est urinaire.

Les AVK traversent le placenta et il existe un passage dans le lait maternel (plus important avec la fluindione).

La demi-vie d'élimination varie selon la molécule : (14)

- Acénocoumarol : 8 à 11 heures ;
- Fluindione : environ 31 heures ;
- Warfarine : 35 à 45 heures.

2. Pharmacodynamie

Les AVK sont des anticoagulants oraux indirects. Ils empêchent la synthèse des formes actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs (protéines C et S) (14).

Afin d'être transformés en enzymes actives, leurs précurseurs hépatiques inactifs nécessitent une fixation à des surfaces phospholipidiques spécifiques qui se fait grâce à une action de décarboxylation dont la vitamine K réduite est le cofacteur (10,14).

Les AVK vont inhiber l'activité de la vitamine K époxyde réductase par analogie structurale avec la vitamine K : ce sont des antagonistes compétitifs de la vitamine K époxyde réductase (10).

Ainsi, les AVK n'ont pas d'effet sur les facteurs de coagulation synthétisés avant leur introduction et nécessitent donc un délai avant d'être actifs, délai qui dépend de la demi-vie de ces facteurs, variant de 6h (facteur VII) à 2-3 jours (facteurs II et X). L'équilibre thérapeutique n'est donc atteint que plusieurs jours après l'introduction d'un traitement par AVK (14).

Par ailleurs, bien que leur effet anticoagulant soit prédominant, les AVK inhibant aussi des inhibiteurs de la coagulation, il peut exister un effet procoagulant transitoire à l'initiation du traitement (15).

Ces deux derniers éléments impliquent la nécessité d'une couverture héparinique à l'introduction d'un traitement par AVK, qui sera à maintenir jusqu'à l'obtention d'un effet anticoagulant correct (10).

B. Molécules disponibles en France (7)

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial
Coumariniques	Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg, comprimé quadrisécable
		Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable
	Warfarine	Coumadine® 2 mg, comprimé sécable
		Coumadine® 5 mg, comprimé sécable
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan® 20 mg, comprimé quadrisécable

Tableau 1 Molécules d'antivitamines K disponibles en France

C. Indications

Les indications des AVK sont les suivantes : (16)

- 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, dyskinésie emboligène, etc. ;
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que la prévention de leurs récives.

Concernant la fluindione, ces indications sont valables uniquement pour le renouvellement d'un traitement équilibré. Depuis le 1^{er} décembre 2018, il n'est plus autorisé d'initier un traitement par fluindione (17).

D. Contre-indications

Les AVK sont contre-indiqués dans les cas suivants : (16)

- Hypersensibilité connue à la molécule, ou à l'un des excipients ;
- Hypertension maligne (pour la warfarine seulement) ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- En cas d'association avec les médicaments suivants :
 - o l'acide acétylsalicylique :
 - pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ;
 - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;
 - o le miconazole utilisé par voie générale (tous les AVK) ou en gel buccal (sauf warfarine) ;
 - o les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales) ;
- En cas d'association avec le millepertuis ;
- Grossesse, excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique, qui présentent un risque élevé de thromboembolie ;
- Allaitement (pour la fluindione seulement).

E. Facteurs influençant l'efficacité

L'effet anticoagulant des AVK est influencé par de nombreux facteurs et présente une importante variabilité à la fois inter et intra-individuelle.

Cette variabilité est liée à : (10)

- La pharmacocinétique des AVK :
 - o Forte fixation aux protéines plasmatiques et métabolisme hépatique dépendant du cytochrome P450 expliquant l'existence de multiples interactions médicamenteuses ;
 - o Variabilité génétique (polymorphisme génétique du CYP2C9).
- La pharmacodynamie des AVK :
 - o Variation d'apports en vitamine K
 - Endogènes, par la flore bactérienne intestinale, pouvant être perturbée par une pathologie digestive ou des antibiotiques,
 - Exogènes, par l'alimentation ;
 - o Variation de la synthèse des facteurs de la coagulation (insuffisance hépatocellulaire, insuffisance thyroïdienne...) ;
 - o Variabilité génétique (polymorphisme génétique de la sous-unité C1 du complexe époxyde réductase de la vitamine K, VKORC1).

F. Effets indésirables

1. Effets indésirables hémorragiques

Du fait du mode d'action des AVK, les complications hémorragiques sont les plus fréquentes. Elles sont communes à tous les anticoagulants oraux et représentent la première cause d'hospitalisation iatrogène en France (10).

Toute structure anatomique peut être le point de départ et/ou le siège d'une manifestation hémorragique : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire, hémorragie gastro-intestinale, etc.

Il peut s'agir d'hémorragies non graves, par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie (16).

Les principaux facteurs de risque sont : (10,15,18)

- Intensité de l'anticoagulation, en particulier pour un INR au-delà de 5 ;
- Durée de l'anticoagulation, avec un risque plus important lors des premiers mois de traitement ;
- Antécédents d'hémorragie en particulier gastro-intestinale ;
- Âge (controversé) ;
- Comorbidités tels que cancer, insuffisance rénale, hypertension artérielle (HTA), accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- Traitements concomitants, en particulier par antiagrégant plaquettaire (AAP) ;
- Facteurs génétiques : certains polymorphismes du gène du CYP2C9 et/ou du gène VKORC1.

2. Effets indésirables immuno-allergiques

Des manifestations immuno-allergiques ont été observées avec les AVK. Ces effets indésirables paraissent plus fréquents et plus importants avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques (7,14,16).

Les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol) peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après l'arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits.

Les dérivés de l'indanedione (fluindione) peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopenie) ;
- Insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ;
- Augmentation des transaminases et phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- Rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle,
- Rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite ;
- Eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ; fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

Ces manifestations immuno-allergiques sont non dose-dépendantes, elles surviennent principalement pendant les six premiers mois de traitement. Elles imposent l'arrêt définitif du traitement, qui est en général suivi d'une guérison sans séquelle.

Ce risque plus important avec les dérivés de l'indanedione a conduit l'ANSM à restreindre, depuis le 1^{er} décembre 2018, la prescription de fluindione au renouvellement de traitement chez des patients équilibrés. L'initiation d'un traitement par fluindione n'est plus autorisée en France (17).

3. Autres effets indésirables (14,16)

Atteintes gastro-intestinales :

- Fréquence inconnue : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- Très rares : arthralgies isolées.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Rare : alopecie ;
- Rare : nécrose cutanée localisée peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur la protéine S.

G. Modalités de prescription des AVK

1. Mode d'administration

Les AVK sont administrés par voie orale, en une prise par jour, de préférence le soir afin de pouvoir modifier la posologie dès que les résultats du dosage d'INR sont connus (12,14,16).

2. Contrôles biologiques préalables

Avant l'initiation du traitement, il est recommandé de réaliser un bilan d'hémostase (temps de prothrombine TP et temps de céphaline activé TCA) afin de détecter un éventuel trouble de la coagulation.

Il faut par ailleurs documenter les fonctions rénale et hépatique, les AVK étant contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère (7).

3. Choix de la posologie initiale

En raison d'une grande variabilité interindividuelle, la posologie d'un AVK est strictement individuelle.

La dose initiale doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est généralement de 20mg pour la fluindione, 5mg pour la warfarine et 4mg pour l'acénocoumarol.

Il ne faut pas faire de dose de charge (12,14).

Chez les sujets à risque hémorragique (sujet âgé, défini comme une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologique, insuffisant hépatique, insuffisant rénal, poids de moins de 50 kg, etc.), le traitement doit être débuté par une dose plus faible, habituellement $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ de la dose (7,14).

4. Adaptation du traitement et surveillance (7,12,14)

L'adaptation et le suivi d'un traitement par AVK repose sur le dosage sanguin de l'INR.

Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3ème prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4ème jour), pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, afin d'apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas, 3 à 6 jours après le 1er contrôle).

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR dans la zone thérapeutique sur 2 contrôles successifs, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

Si l'INR cible n'est pas atteint, la posologie d'AVK doit être ajustée. Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 jours après la modification et les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (1 à 2 fois par semaine).

Un contrôle biologique doit être réalisé 2 à 3 jours après toute situation susceptible de perturber l'INR (fièvre, déshydratation, décompensation cardiaque, ajout ou retrait d'un autre médicament, infections, etc.), afin d'adapter la posologie de l'AVK si besoin.

Les fonctions rénale et hépatique seront surveillées régulièrement au cours du traitement.

5. Valeur cible de l'INR

L'intervalle thérapeutique (IT) se situe entre 2 et 3 (INR cible de 2,5) pour la majorité des indications.

L'INR cible peut être plus élevé chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques et dépend alors du type de prothèse et des caractéristiques du patient (tableau 2) (12).

Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse	Facteurs de risque liés au patient*	
	Aucun	≥ 1
Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2,5	3
Élevé : prothèse d'ancienne génération, en particulier à bille	3,5	4
Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3,5

Tableau 2 INR cibles selon le type de prothèse et les facteurs de risque du patient

* Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse oreillette gauche > 50 millimètres ; sténose mitrale quel que soit le degré ; fraction d'éjection < 35% ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale.

6. Information et éducation thérapeutique du patient (12)

L'initiation d'un traitement par AVK doit être accompagnée d'une éducation thérapeutique. Le rôle du patient est essentiel dans le bon usage de son traitement. Il doit être informé et avoir une bonne connaissance de :

- L'indication de son traitement ;
- Les risques du traitement, en particulier hémorragiques ;
- Son intervalle thérapeutique et son INR cible ;
- Le principe de l'INR et de l'adaptation posologique ;
- Le risque lié à l'automédication et les principales interactions médicamenteuses ;
- L'importance de la stabilité du régime alimentaire, en particulier concernant les aliments riches en vitamine K ;
- Les signes annonciateurs de surdosage ;
- La nécessité de signaler son traitement par AVK à tout professionnel de santé.

Pour aider à la prise en charge et à la surveillance du traitement, chaque patient doit se voir remettre un carnet d'information et de suivi dont on lui expliquera les modalités d'utilisation.

MATERIEL ET METHODE

I. Design de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective de type exposé/non-exposé, réalisée à partir des données recueillies par le laboratoire d'analyses médicales Normabio®.

Les données étaient issues de prélèvements biologiques réalisés au sein de deux centres de prélèvements situés dans le département de l'Orne (France) :

- à La Ferté-Macé (9 rue du 14 juillet - 61600 La Ferté-Macé) ;
- et à Domfront-en-Poiraie (40ter rue du Maréchal Foch - 61700 Domfront-en-Poiraie).

II. Période de suivi

L'analyse a porté sur des données de bilans biologiques réalisés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016, soit une période de suivi de 3 ans.

III. Patients

A. Population concernée

Les patients inclus dans l'étude étaient suivis par 15 médecins généralistes exerçant dans le secteur de La Ferté-Macé - Domfront-en-Poiraie (Orne) et traités par AVK (fluidione ou warfarine), quelle que soit l'indication (troubles du rythme supra-ventriculaire, maladie thrombo-embolique veineuse, valve mécanique, autres).

B. Sélection et inclusion des patients

Avant l'inclusion, un courrier postal ayant pour but d'informer et de recueillir la non-opposition à l'étude était envoyé aux patients éligibles. La notice d'information et de recueil de non opposition à l'étude est présentée en Annexe 1.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients majeurs traités par fluidione ou warfarine, quelle que soit l'indication ;
- Depuis au moins le 1^{er} juin 2013 (afin d'être en phase de stabilité au moment de la période de suivi) ;

- Sans changement ni interruption de traitement au cours de la période de suivi, allant jusqu'au 31 décembre 2016.

2. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Patients mineurs ;
- Femmes enceintes ou allaitantes ;
- Patients traités par un autre AVK que la fluindione ou la warfarine ;
- Traitement AVK débuté après le 1^{er} juin 2013 ;
- Traitement AVK interrompu ou changé entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 décembre 2016.

3. Sélection des patients

La sélection a été faite au sein des patientèles des médecins généralistes du secteur Domfront-en-Poiraise et La Ferté Macé ayant accepté de participer à l'étude. Afin de faciliter les inclusions, une première liste de patients ayant fait au moins un dosage d'INR en 2014 au sein du laboratoire Normabio® a été extraite.

Les patients étaient ensuite sélectionnés selon les critères d'inclusion et de non-inclusion après étude du dossier médical (papier ou informatisé) directement au sein des cabinets des médecins généralistes ayant accepté de participer.

IV. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR - Time in therapeutic range), basé sur le dosage de l'INR, calculé selon la méthode de Rosendaal (19).

Le critère de jugement secondaire était le délai moyen entre deux dosages d'INR, en jours, sur l'ensemble de la période de suivi.

V. Recueil de données

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Année de naissance ;
- Genre ;
- Type d'AVK prescrit : fluindione ou warfarine ;
- Indication de l'AVK (trouble du rythme supra ventriculaire, MTEV, valve mécanique, autre) ;
- Intervalle thérapeutique de l'INR ;

- Nombre, date et valeur des INR réalisés au cours de la période de suivi (1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016) ;
- Dernière fonction rénale avant le 1^{er} janvier 2014 (créatininémie et débit de filtration glomérulaire (DFG) en millilitres par minute (ml/mn) estimé selon MDRD).

Les données, recueillies dans un tableau Excel®, étaient anonymisées, avec attribution d'un numéro d'identification à chaque patient inclus, avant analyse.

VI. Nombre de sujets nécessaires

À partir des résultats de l'étude de L. Peyro Saint Paul et al. (20) chez le sujet âgé, nous avons émis l'hypothèse que le TTR sous fluindione pour notre population serait en moyenne d'environ 70%, avec un écart-type de l'ordre de 15%. Pour mettre en évidence une augmentation de 6% de ce temps moyen sous warfarine (soit 0,4 fois l'écart-type, ce qui correspond à une taille d'effet moyenne), avec une puissance de 80%, un risque alpha bilatéral de 5% et cinq fois plus de sujets dans le groupe fluindione (répartition warfarine/fluindione estimée à partir des données du laboratoire), l'inclusion de 354 patients était nécessaire (59 dans le groupe warfarine et 295 dans le groupe fluindione).

VII. Analyses statistiques et outils utilisés

A. Mesure et comparaison des critères de jugement

Le TTR a été calculé, pour chaque patient, selon la méthode de Rosendaal qui se base sur l'hypothèse selon laquelle la variation d'INR entre deux dosages est linéaire (19).

Le délai moyen entre deux dosages d'INR a été calculé pour chaque patient d'après la durée de suivi et le nombre d'INR réalisés sur cette période.

Les moyennes des TTR étaient comparées entre les 2 groupes par une régression linéaire multi-niveaux, afin de prendre en compte un éventuel effet cluster (médecin traitant). L'analyse réalisée était d'abord univariée, puis multivariée avec ajustement sur l'âge, le genre et la fonction rénale (DFG).

Le même type d'analyse était réalisé pour comparer les moyennes des délais entre deux dosages d'INR.

Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$. L'analyse a été réalisée à l'Unité de Biostatistique et Recherche Clinique du CHU de Caen sous le logiciel IBM SPSS®.

B. Autres comparaisons

Les caractéristiques des patients (âge, genre, indication et fonction rénale) étaient comparées entre les groupes fluindione et warfarine :

- Pour les données qualitatives : par un test de Khi² ou de Fisher selon les effectifs ;
- Pour les données quantitatives : par un test de Student ou de Wilcoxon Mann-Whitney selon le type de distribution et les effectifs.

Les groupes de patients analysés et exclus étaient comparés selon les mêmes modalités.

Les analyses ont été réalisées avec le site BiostaTGV®.

VIII. Considérations éthiques

Le protocole d'étude a été soumis à l'avis du Comité local éthique de recherche en santé (CLERS) de l'Université de Caen Normandie. Celui-ci a émis un avis favorable le 25 juin 2019.

Ne s'agissant pas d'une étude interventionnelle, l'avis d'un Comité de protection des personnes (CPP) n'était pas requis.

RE SULTATS

I. Composition de la population d'étude

Après analyse des dossiers médicaux, 233 patients respectaient les critères d'inclusion. 26 ont été exclus pour données manquantes dans les bases de données du laboratoire. 3 patients se sont opposés à la participation à l'étude.

Ainsi, 204 patients ont été inclus dans l'étude : 170 dans le groupe fluindione et 34 dans le groupe warfarine.

Le flow chart est représenté en Figure 1.

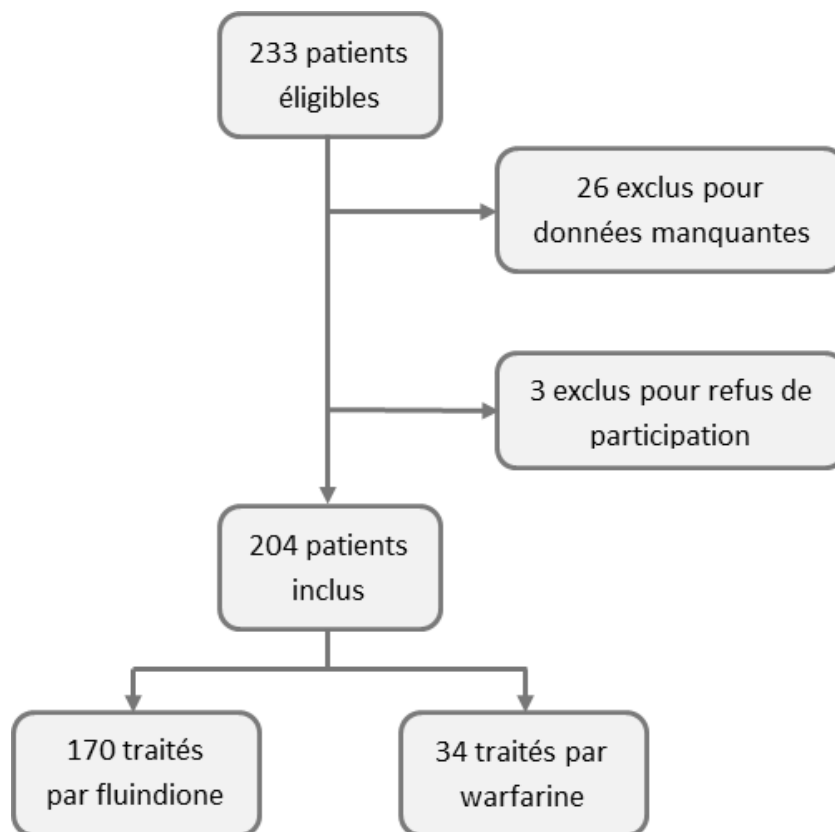


Figure 1 Flow chart de l'étude STAB-AVK

II. Caractéristiques de la population analysée

A. Âge

L'âge moyen au début de la période de suivi était de $77,0 \pm 10,0$ ans dans l'échantillon des patients analysés. Le patient le plus jeune avait 37 ans et le plus âgé 92 ans.

L'âge moyen était de 77,2±9,8 ans pour les patients sous fluindione et de 75,8±10,8 ans pour les patients sous warfarine (p=0,513).

La distribution des patients par tranches d'âge est représentée dans la Figure 2.

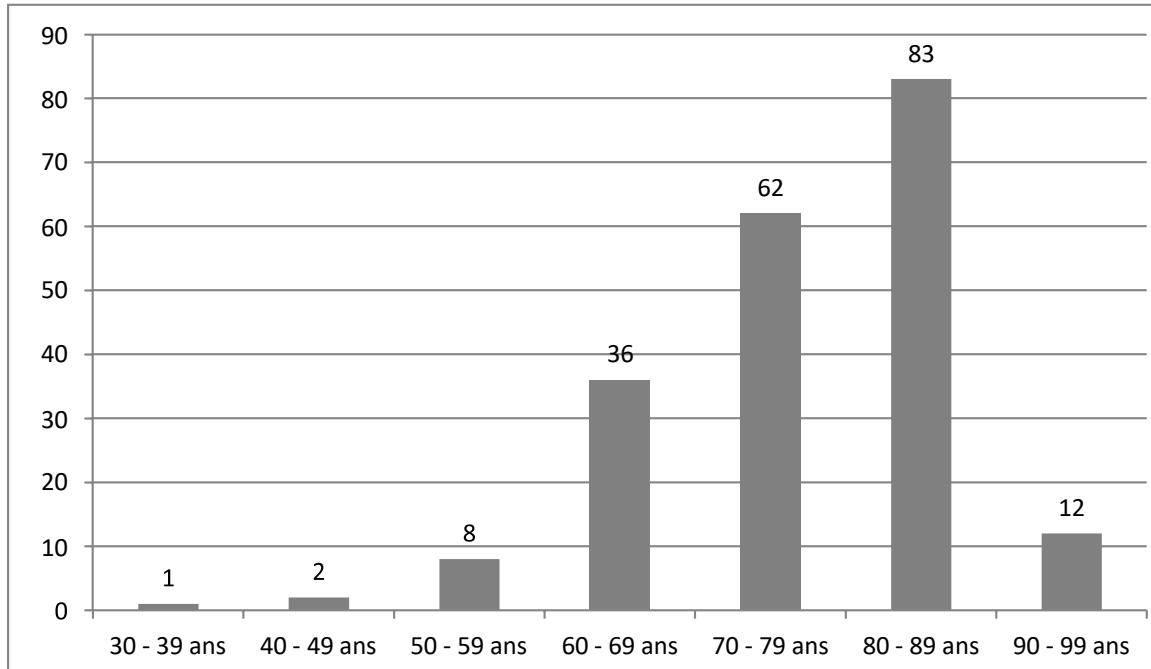


Figure 2 Distribution des patients par tranches d'âges

B. Genre

Parmi les patients inclus, il y avait 101 femmes (49,5%) et 103 hommes (50,5%). Il y avait 81 femmes (47,6%) et 89 hommes (52,4%) dans le groupe sous fluindione, et 20 femmes (58,8%) et 14 hommes (41,2%) dans le groupe sous warfarine (p=0,234).

C. Type d'AVK

Sur les 204 patients de la cohorte, 170 (83,3%) étaient sous fluindione et 34 (16,7%) sous warfarine pendant la période de suivi de 3 ans.

D. Indications du traitement

L'arythmie cardiaque par fibrillation atriale (ACFA) était la principale indication du traitement par AVK (151 patients - 74,0%), suivie par les MTEV (39 patients - 19,1%) puis par la présence d'une valve cardiaque prothétique (15 patients - 7,4%).

Dans le groupe warfarine, 25 patients étaient traités pour ACFA (73,5%), 5 pour MTEV (14,7%) et 4 pour prothèse valvulaire (11,8%). Dans le groupe fluindione, 126 patients étaient traités pour ACFA (74,1%), 34 pour MTEV (20,0%) et 11 pour prothèse valvulaire (6,5%). À noter qu'un des patients sous fluindione était traité à la fois pour ACFA et MTEV.

Il n'y avait pas de différence significative de répartition des indications entre les deux groupes ($p=0,417$).

E. Fonction rénale

Les patients inclus dans l'analyse avaient un DFG moyen de $65,9 \pm 22,6$ ml/mn.

Dans le groupe fluindione, le DFG moyen était de $66,7 \pm 23,2$ ml/mn contre $61,9 \pm 19,4$ ml/mn dans le groupe warfarine ($p=0,26$).

		Fluindione (n=170)	Warfarine (n=34)	p
Âge [m \pm sd] en années		77,2 \pm 9,8	75,8 \pm 10,8	0,513
Indication [n (%)]	ACFA	126 (74,1%)	25 (73,5%)	0,417
	MTEV	34 (20,0%)	5 (14,7%)	
	Valve	11 (6,5%)	4 (11,8%)	
Genre [n (%)]	Masculin	89 (52,4%)	14 (41,2%)	0,234
	Féminin	81 (47,6%)	20 (58,8%)	
DFG [m \pm sd] en ml/mn		66,7 \pm 23,2	61,9 \pm 19,4	0,26

Tableau 3 Caractéristiques de la population analysée

III. Caractéristiques des patients exclus

A. Composition

Il y a eu 29 exclusions parmi la population de patients éligibles à l'étude : 26 exclusions pour données manquantes et 3 exclusions pour refus de participation à l'étude.

Les données des 3 patients ayant refusé de participer n'ont pas été prises en compte dans la comparaison entre le groupe des patients analysés et celui des patients exclus.

B. Âge

Les patients exclus avaient un âge moyen de $74,4 \pm 10,2$ ans. La différence avec les patients inclus n'était pas statistiquement significative ($p=0,172$).

C. Genre

Le groupe de patients exclus comprenait 10 hommes (38,5%) et 16 femmes (61,5%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec le groupe de patients inclus ($p=0,248$).

D. Indication

Les indications étaient réparties comme suit chez les patients exclus : 19 étaient traités pour ACFA (73,1%), 6 pour MTEV (23,1%) et 1 pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique (3,8%). La répartition ne montrait pas de différence significative avec le groupe des patients analysés ($p=0,818$).

E. Fonction rénale

Les patients exclus avaient un DFG moyen de $66,6 \pm 19,9$ ml/mn. Il n'y avait pas de différence significative avec le groupe de patients inclus ($p=0,875$).

Le tableau 4 présente les caractéristiques des patients analysés et exclus.

		Analysés (n=204)	Exclus (n=26)*	p
Âge [m \pm sd] en années		77,0 \pm 10,0	74,4 \pm 10,2	0,172
Indication [n (%)]	ACFA	151 (74,0%)	19 (71,1%)	0,818
	MTEV	39 (19,1%)	6 (23,1%)	
	Valve	15 (7,4%)	1 (3,8%)	
Genre [n (%)]	Masculin	103 (50,5%)	10 (38,5%)	0,248
	Féminin	101 (49,5%)	16 (61,5%)	
DFG [m \pm sd] en ml/mn		65,9 \pm 22,6	66,6 \pm 19,9	0,875

Tableau 4 Comparaison des patients analysés et des patients exclus

* Les données des patients ayant refusé de participer à l'étude n'ont pas été analysées.

IV. Répartition des INR par rapport { l'IT en fonction de la molécule

A. TTR selon la molécule

Dans le groupe fluindione, le TTR était en moyenne de $68,0 \pm 15,1\%$ contre $72,0 \pm 12,7\%$ pour le groupe warfarine.

Il n'y avait pas de différence significative après analyse univariée ($p=0,15$) ou multivariée ($p=0,085$).

Le gain moyen de TTR brut était estimé à 4,0% (IC₉₅ : -1,4% - 9,5%).

Le gain moyen de TTR ajusté était estimé à 4,8% (IC₉₅ : -0,7% - 10,3%) après ajustement sur l'âge, le genre et la fonction rénale.

B. Temps passé en dehors de l'IT en fonction de la molécule

Dans le groupe fluindione, les temps passés sous et au-dessus l'intervalle thérapeutique étaient en moyenne de, respectivement, 15,1 % et 16,9 %. De même, dans le groupe warfarine, les temps passés sous et au-dessus de l'intervalle thérapeutique étaient en moyenne de, respectivement, 11,8% et 16,2 %.

La figure 3 résume la répartition des INR par rapport à l'IT selon la molécule.

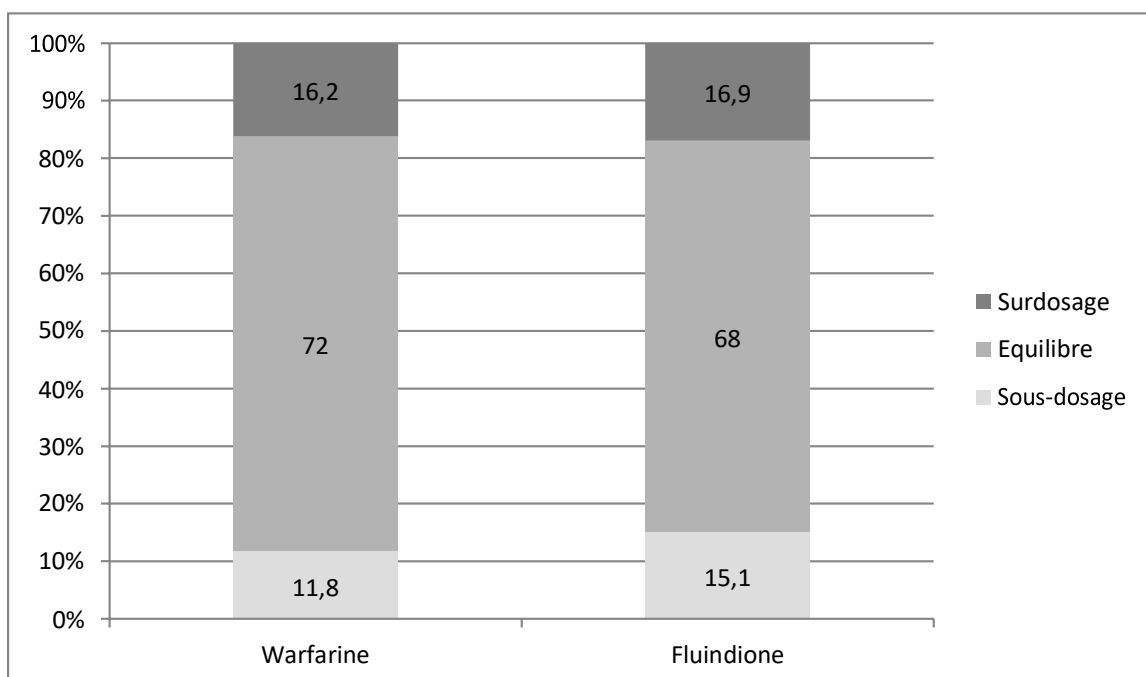


Figure 3 Répartition des INR par rapport à l'intervalle thérapeutique

V. Délai moyen entre deux dosages d'INR selon la molécule

Le délai moyen entre deux dosages d'INR était de 22,8±15,1 jours dans le groupe fluindione contre 31,1±39,8 jours dans le groupe warfarine.

La différence était statistiquement significative en analyse univariée (p=0,039) et en analyse multivariée (p=0,049).

Le gain moyen de délai entre deux INR brut, était estimé à 8,3 jours (IC₉₅ : 0,4-16,1) avec la warfarine par rapport à la fluindione.

Le gain moyen de délai entre deux INR ajusté, était estimé à 7,5 jours (IC₉₅ : 0,03-15,0).

Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 5.

	Fluindione (n=170) m ±sd	Warfarine (n=34) m ±sd	p univarié	p multivarié
TTR (%)	68,0 ±15,1%	72,0 ±12,7%	0,15	0,085
Délai entre 2 INR (jours)	22,8 ±15,1	31,1 ±39,8	0,039	0,049

Tableau 5 TTR moyen et délai moyen entre deux INR sur la période de suivi selon l'AVK

DISCUSSION

I. Rappel des résultats principaux

Dans notre étude, le TTR moyen des patients sous fluindione était de $68,0 \pm 15,1\%$, contre $72,0 \pm 12,7\%$ chez les patients sous warfarine. En analyse multivariée, la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,085$).

En moyenne, les patients sous fluindione réalisaient un dosage d'INR tous les $22,8 \pm 15,1$ jours alors que les patients sous warfarine en réalisaient un tous les $31,1 \pm 39,8$ jours. En analyse multivariée, la différence était statistiquement significative ($p=0,049$).

II. Interprétation des résultats

A. Temps passé dans l'intervalle thérapeutique

Si notre étude ne met pas en évidence de différence significative, il existe néanmoins une tendance concernant une meilleure stabilité de la warfarine. Compte tenu des biais de notre étude, dont le principal est le nombre limité de sujets, il paraît raisonnable de supposer que la différence non significative retrouvée est davantage le fait d'un manque de puissance de l'étude que d'une réelle absence de différence.

Les TTR moyens relativement élevés de notre étude, proches de 70%, sont plutôt rassurants quant à l'utilisation pertinente en soins premiers des AVK en France. Il est cependant difficile de généraliser ce résultat à l'ensemble des patients français sous AVK car, si quelques études ont retrouvé des TTR moyens similaires aux nôtres (21,22), d'autres mettaient en évidence des chiffres nettement inférieurs, proches de 60% voire en dessous (23-26).

Le tableau 6 présente les données de la littérature concernant les TTR moyens des patients traités par AVK en France. Les TTR de ces études ont tous été calculés selon la méthode de Rosendaal (19).

Auteur et année de publication	TTR sous warfarine	TTR sous fluindione	TTR toutes molécules confondues
Ansell et al., 2007 (25)	-	-	58,1%
Souilem et al., 2009 (26)	53,7%	60,3%	-
Wallentin et al., 2010 (24)	-	-	60%
Cambus et al., 2013 (21)	72,4%	72,2%	72,1%
Peyro Saint Paul et al., 2013 (20)	81%	63%	-
Plichart et al., 2013 (23)	-	-	57,9%
Valdelièvre et al., 2018 (22)	69,47%	67,48%	68,10%
Etude STAB-AVK	72,0%	68,0%	68,6%

Tableau 6 Revue de littérature : TTR moyens des patients traités par AVK en France

De nombreuses études s'accordent à dire qu'un meilleur équilibre thérapeutique, le plus souvent mesuré par le TTR, permet de réduire les risques de décès et d'accidents ischémiques ou hémorragiques chez les patients traités par AVK (27,28-38). Cependant l'objectif de TTR à atteindre n'est pas consensuel.

La Société européenne de cardiologie (ESC) retient le seuil de 70% comme objectif de TTR (39). C'est également le seuil mis en avant par l'étude de Sandén et al., publiée en 2015 et selon laquelle une amélioration du TTR au-dessus de 70% n'est pas corrélée à une diminution des complications du traitement pour les patients sous AVK pour ACFA (40).

De leurs côtés, les autorités de santé anglaises (National institute for health and care excellence, NICE) (41) et espagnoles (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, AEMPS) (42) recommandent un TTR d'au moins 65%. Les études privilégiant ce seuil s'appuient généralement sur le travail de Connolly et al. publié en 2008 et montrant un bénéfice marqué en termes de réduction des AVC et des événements vasculaires chez les patients traités par AVK avec un TTR supérieur à 65% par rapport à un traitement associant aspirine et clopidogrel, alors que ce bénéfice n'était pas retrouvé pour un TTR inférieur à 65% (27).

Finalement, pour des TTR moyens avoisinant les 70% comme dans notre étude, il est possible qu'une meilleure stabilité de la warfarine par rapport à la fluindione, si elle existe, ne soit pas garante d'un bénéfice significatif pour le patient concernant les accidents hémorragiques et ischémiques. Nous ne connaissons pas les complications hémorragiques ou ischémiques ayant pu survenir chez les sujets de notre étude. Ne s'agissant pas de l'objet de notre travail, elles n'ont pas été relevées.

B. Délai entre les dosages d'INR

À l'instar de l'étude de Peyro Saint Paul et al. (20), notre étude retrouve des dosages d'INR significativement moins fréquents sous warfarine que sous fluindione. Elle suggère donc,

pour la warfarine, un bénéfice en termes de qualité de vie du fait de ces prélèvements biologiques moins fréquents.

Les délais moyens entre deux INR dans notre étude STAB-AVK (31,1 jours pour la warfarine et 22,8 jours pour la fluindione) sont beaucoup plus longs que ceux retrouvés dans la littérature (7 à 14,7 jours) (20,21,22). Si les recommandations françaises d'espacer les dosages jusqu'à un délai maximal d'un mois entre deux INR (7,12,14) sont connues, nous ne pouvons exclure que certains médecins généralistes de notre étude aient opté pour un suivi plus relâché. Plusieurs travaux suggèrent en effet la possibilité d'allonger le délai de surveillance des INR jusqu'à toutes les 12 semaines. Ceci serait particulièrement vrai pour les patients ayant montré une stabilité antérieure de leurs INR dans la zone thérapeutique par des contrôles rapprochés de quatre semaines ou moins (43-46). Ce qui est d'ailleurs confirmé par les recommandations américaines (47,48). Ces délais plus importants dans notre étude pourraient être liés par ailleurs à un défaut d'observance du suivi thérapeutique par certains patients. Enfin, il est possible que le recueil d'INR n'ait pas été exhaustif chez les patients ayant potentiellement pu réaliser une partie de leurs prélèvements biologiques dans un autre laboratoire, entraînant ainsi des délais surestimés.

III. Comparaison avec la littérature

Les études sur les AVK portent, pour la grande majorité, sur la warfarine, qui est l'AVK de référence dans le monde. L'utilisation prédominante de la fluindione est une exception française. Ainsi, les études comparant la stabilité de la fluindione à celle de la warfarine sont peu nombreuses.

Nous avons réalisé une revue de littérature afin de comparer notre travail aux autres études disponibles. Ces dernières sont présentées par ordre chronologique selon leur date de publication.

Les données sont résumées dans le tableau 7.

A. Études retrouvées dans la littérature

1. Warfarine® vs fluindione® : comparaison du temps passé dans la fourchette thérapeutique de l'INR chez un groupe de patients suivis à la clinique des anticoagulants de Toulouse (26)

Cette étude a été menée par H. Souilem et al. et publiée en Septembre 2009 dans le Journal des Maladies Vasculaires. Son objectif était la comparaison du TTR chez un groupe de patients suivis à la clinique des anticoagulants de Toulouse.

Il s'agissait d'une étude transversale non randomisée incluant des patients inscrits sur le logiciel d'aide à la prescription «AVK Manager®» sur une période de 4 mois.

143 patients ont été inclus, 77 patients sous fluindione et 66 sous warfarine. Le TTR était de 60,3% pour les patients sous fluindione contre 53,7% pour ceux sous warfarine, la différence n'était pas significative ($p=0,29$). Le TTR a également été comparé entre les deux groupes selon l'âge (moins ou plus de 58 ans) et le genre, sans qu'une différence significative ne soit mise en évidence, respectivement, $p=0,17$, $p=0,98$, $p=0,21$ (hommes), $p=0,73$ (femmes), bien que le TTR moyen soit plus élevé dans le groupe fluindione à chaque fois.

2. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Évaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K (21)

Ce travail a été réalisé par J.P. Cambus et al. et publié en septembre 2013 dans la Revue de Médecine Interne. L'objectif était d'évaluer les performances de six cliniques d'anticoagulants (CAC) françaises utilisant un même logiciel d'aide à la prescription : la clinique de Dôle, le centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants de Rouen, la CAC de Toulouse, la clinique de l'Hôtel-Dieu de Paris, la CAC de Beaujon et une structure virtuelle de trois médecins généralistes de Toulouse.

L'analyse a concerné l'ensemble des patients suivis dans ces structures, sans critère d'exclusion, sur trois ans, de 2009 à 2011. Le critère principal de jugement était le TTR, hors période d'induction.

2 385 patients ont été inclus : 1 117 patients (pour une durée de suivi de 1 375,3 patient-années) sous fluindione, 1 210 (1 306,8 patient-années) sous warfarine et 58 (73,1 patient-années) sous acénocoumarol. Le TTR global, tous patients confondus, était de 72,1%, il variait de 69,7% à 73,7% selon la structure. Le TTR moyen du groupe fluindione était de 72,2% contre 72,4% dans le groupe warfarine ($p=0,947$). Le TTR a par ailleurs été calculé selon la zone cible (2 à 3, 2,5 à 3,5 et 3 à 4,5) et selon l'âge (par tranches de 10 ans). Il en ressort une différence significative entre les TTR entre les zones 2 à 3 et 2,5 à 3,5 en défaveur de cette dernière ($p=0,006$), et il apparaît que le TTR semble meilleur chez les patients de 60 à 100 ans (supérieur à 70% pour ces quatre tranches d'âge) avec toutefois des résultats très proches, autour de 70%, pour toutes les tranches d'âges à l'exception des deux extrêmes (10 à 20 ans et 100 à 110 ans). Concernant la fréquence des INR, elle était en moyenne d'un dosage tous les 14,7 jours pour la fluindione contre 12,9 jours pour la warfarine, sans qu'une comparaison statistique n'ait été faite. À noter que la clinique virtuelle de trois médecins généralistes de Toulouse a des résultats similaires à ceux des autres cliniques.

3. Utilisation des antivitamines K en gériatrie : Une enquête nationale française de la Société Française de Gériatrie et Gériatrie et Gériatrie et Gériatrie (SFGG) (23)

Cette étude de M. Plichart et al. a été publiée en octobre 2013 dans la revue *Drugs & Aging*. L'objectif était d'évaluer la qualité du contrôle du traitement par AVK et les facteurs influençant celui-ci chez des patients âgés institutionnalisés ou hospitalisés en unité de soins de suite et de réadaptation (SSR).

Il s'agissait d'une étude transversale nationale française portant sur des patients de 80 ans et plus, vivant en maison de retraite ou hospitalisés en SSR, traités par AVK. Le critère de jugement était le TTR (TTR <50% versus TTR ≥50%). L'analyse a été faite sur les 2 derniers INR consécutifs de patients traités par AVK au 21 juin 2013.

2630 patients ont été inclus : 1708 patients sous fluindione, 823 sous warfarine et 99 sous acénocoumarol. Le TTR moyen global était de 57,9%. Un traitement par fluindione n'était pas associé à un moins bon contrôle (TTR < 50% versus TTR ≥ 50%) par rapport à un traitement par warfarine : OR_{fluindione versus warfarine} = 1,22, IC₉₅=1,00-1,49, p=0,05, avec toutefois des résultats à la limite de la significativité statistique. Un moins bon contrôle était par ailleurs significativement associé à une hospitalisation en SSR (versus maison de retraite) (OR=1,41, IC₉₅ 1,11-1,80), un traitement pour une valve cardiaque prothétique (versus ACFA) (OR=4,76, IC₉₅ 2,83-8,02), une introduction d'AVK récente (<1mois versus ≥12 mois) (OR=1,70, IC₉₅=1,08-2,67), un antécédent d'INR supérieur à 4,5 (OR=1,5, IC₉₅=1,21-1,84).

4. Remplacement de la fluindione par la warfarine chez le sujet âgé (20)

Cette étude menée par L. Peyro Saint Paul et al. a été publiée en novembre 2013 dans la *Presse Médicale*. Son objectif principal était de comparer l'équilibre thérapeutique sous warfarine à celui sous fluindione.

Le critère de jugement principal était le TTR relevé sur deux périodes de six mois chez des patients d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) français, avant et après remplacement d'un traitement par fluindione par de la warfarine.

L'analyse a concerné 13 patients. En moyenne, le TTR était de 63% sous fluindione et de 81% sous warfarine. La stabilité était significativement meilleure sous warfarine (p=0,002), avec des épisodes de sous et sur-dosages moins fréquents sous warfarine (respectivement p=0,032 et p=0,034). La fréquence du dosage d'INR était également améliorée sous warfarine : tous les 7 jours en moyenne sous fluindione contre tous les 14 jours sous warfarine (p=0,003).

5. Utilité du TTR (temps passé dans la cible thérapeutique) dans le suivi des patients sous antivitamine K : analyse d'une cohorte de patients (22)

Ce travail a été conduit par E. Valdelièvre et al. et publié en mars 2018 dans le Journal des Maladies Vasculaires. L'objectif était l'évaluation de la qualité du suivi thérapeutique de patients traités par AVK et l'identification de facteurs de risque de moins bon équilibre thérapeutique.

Les critères de jugement étaient basés sur le TTR (TTR moyen et TTR <65% versus TTR ≥65%), calculé chez des patients ayant réalisé au moins trois dosages d'INR entre le 1^{er} septembre 2015 et le 15 janvier 2016 dans un groupement de 75 laboratoires d'analyses médicales de ville du département de l'Hérault. Les patients ayant au moins un INR inférieur à 1,2 et ceux suivis par des spécialistes inhabituels étaient exclus.

3 387 patients ont été inclus : 2 035 patients sous fluindione, 1 226 sous warfarine et 126 sous acénocoumarol. Le TTR moyen global était de 68,10%. Le TTR moyen des patients sous warfarine (69,47%) était meilleur que ceux des patients sous fluindione (67,48%) ou acénocoumarol (64,78%) ($p=0,022$), mais le risque d'avoir un TTR inférieur à 65% n'était pas significativement moindre sous warfarine (OR=0,86 ; IC95 0,592-1,243 ; $p=0,41$). Il en était de même pour les patients de plus de 60 ans chez qui le TTR était plus élevé par rapport à celui des moins de 60 ans ($p=0,009753$) mais sans risque significativement moindre d'avoir un TTR inférieur à 65% (OR=0,79 ; IC₉₅ 0,614-1,014 ; $p=0,0628$). En revanche, le genre masculin était significativement associé à la fois à un meilleur TTR ($p=0,004916$) et à un plus faible risque de TTR inférieur à 65% (OR=0,82 ; IC₉₅ 0,717-0,944 ; $p=0,00552$). L'intervalle de temps moyen entre deux INR, toute molécule confondue, était de 13 jours. L'intervalle pour chaque molécule n'était pas connu.

Auteurs	Date de publication	Méthode	Nombre de sujets	Critère(s) de jugement	Résultats	
					TTR	Délai entre 2 INR
Souilem H et al.	Septembre 2009	Comparaison du TTR chez des patients suivis à la clinique des anticoagulants de Toulouse. Suivi sur 4 mois.	143 dont 77 fluindione, 66 warfarine	TTR	TTR fluindione 60,3% ; TTR warfarine 53,7% ; p=0,29	-
Cambus JP et al.	Septembre 2013	Évaluation de performance de cinq cliniques d'anticoagulants et un groupe de trois médecins généralistes utilisant un même logiciel. Suivi des patients sur 3 ans de 2009 à 2011.	2 385 dont 1 117 fluindione, 1 210 warfarine, 58 acénocoumarol	TTR	TTR fluindione 72,2% ; TTR warfarine 72,4% ; p=0,947	fluindione 14,7 jours ; warfarine 12,9 jours
Plichart M et al.	Octobre 2013	Analyse du TTR sur 2 INR consécutifs chez des patients de 80 ans et plus sous AVK au 21 juin 2013, hospitalisés en SSR ou institutionnalisés.	2 630 dont 1 708 fluindione, 823 warfarine, 99 acénocoumarol	TTR <50% vs TTR ≥50%	OR fluindione vs warfarine = 1,22 ; IC95 1,00-1,49 ; p=0,05	-
Peyro Saint Paul L et al.	Novembre 2013	Comparaison du TTR sur deux périodes de 6 mois chez des patients d'un EHPAD avant et après remplacement d'un traitement par fluindione par de la warfarine.	13 patients	TTR Fréquence des INR	TTR fluindione 63% ; TTR warfarine 81% ; p=0,002	fluindione 7 jours ; warfarine 14 jours ; p=0,003
Valdelièvre E et al.	Mars 2018	Comparaison du TTR de patients ayant réalisé au moins 3 INR entre le 1er septembre 2015 et le 13 janvier 2016 dans un groupement de 75 laboratoires d'analyses de ville de l'Hérault.	3 387 dont 2 035 fluindione, 1 226 warfarine, 126 acénocoumarol	TTR	TTR fluindione 67,48% ; TTR warfarine 69,47% ; p=0,022	Délai global toutes molécules confondues : 13 jours
				TTR <65% vs TTR ≥65%	OR _{warfarine vs fluindione} = 0,86 ; IC ₉₅ 0,592-1,243 ; p=0,41	
Etude STAB-AVK	-	Comparaison du TTR chez des patients traités au long cours par fluindione ou warfarine en soins premiers, sur une période de 3 ans de 2014 à 2016.	204 dont 170 sous fluindione et 34 sous warfarine	TTR	TTR fluindione 68,0% ; TTR warfarine 72,0% ; p=0,085	fluindione 22,8 jours ; warfarine 31,1 jours ; p=0,049

Tableau 7 Revue de littérature : études comparant warfarine et fluindione sur le TTR

B. Analyse des données de littérature et comparaison avec l'étude STAB-AVK

1. Méthode

Exception faite de l'utilisation du TTR parmi les critères de jugement, nous pouvons constater que la méthodologie employée dans ces études est assez hétérogène.

On relève une durée de suivi très variable, et c'est finalement notre étude qui propose le suivi des patients le plus long, avec un suivi de trois ans. L'étude de Cambus et al. (21) porte également sur un suivi de trois ans, mais il s'agit de la période de suivi des CAC, et non celle des patients, inclus quelle que soit leur durée de suivi sur ces trois années.

Les critères d'inclusion sont eux aussi inhomogènes, ce qui limite la représentativité de la plupart de ces études à des populations très spécifiques de patients. En effet, deux études sont conduites parmi des patients institutionnalisés et/ou hospitalisés en SSR (20,23), ciblant donc une population très âgée, fragilisée et peu autonome. Deux autres incluent des patients suivis en CAC (21,26), donc représentatifs d'une catégorie limitée de patients dont la méthode de suivi diffère de celle de la majorité des patients sous AVK en France. C'est dans l'étude de Valdelièvre et al. (22), dans laquelle les données analysées sont issues de laboratoires d'analyses médicales de ville, que la représentativité de la population d'étude est la plus large. Les données de notre étude STAB-AVK provenant également d'un laboratoire de ville, c'est avec cette étude que nos résultats peuvent être le plus objectivement comparés.

À propos des critères de jugement, le seul élément que l'on retrouve de façon constante dans les cinq études analysées, ainsi que dans la nôtre, est donc l'usage du TTR, calculé selon la méthode de Rosendaal. Cependant, à la différence des quatre autres, l'équipe de Plichart et al. (23) a choisi de comparer fluindione et warfarine selon le risque d'être en deçà d'un certain seuil de TTR (50% ici) plutôt que selon le TTR moyen. Dans l'étude de Valdelièvre et al. (22), ces deux critères (avec un seuil de 65% pour le premier) sont utilisés de manière complémentaire.

En ce qui concerne le délai entre deux dosages d'INR, celui-ci est mesuré dans trois des cinq études (20,21,22), mais seules deux d'entre elles disposent d'un délai calculé séparément pour les patients sous fluindione et ceux sous warfarine (20,21), avec une comparaison statistique uniquement dans l'étude de Peyro Saint Paul et al. (20), à l'instar de la nôtre.

2. Résultats

Les travaux de Souilem et al. (26), Cambus et al. (21) et Plichart et al. (23) ne mettaient pas en évidence de différence significative de TTR entre la fluindione et la warfarine (avec des résultats à la limite de la significativité pour le dernier). L'étude de Peyro Saint Paul et al. (20) montrait un TTR significativement meilleur sous warfarine. Enfin, l'étude de Valdelièvre et al. (22) montrait un TTR significativement meilleur sous warfarine mais sans différence

significative sur le risque d'avoir un TTR inférieur à 65%. Les valeurs de TTR moyens calculés dans notre étude, autour de 70%, sont proches de ceux retrouvés dans l'étude de Valdelièvre et al., dont la population est la plus similaire à la nôtre.

Ainsi la littérature n'est pas unanime et, bien qu'une tendance se dégage en faveur d'un meilleur équilibre thérapeutique sous warfarine, de même que dans notre travail, il y a trop peu de résultats statistiquement significatifs pour permettre d'affirmer une supériorité de la warfarine sur la fluindione en termes de TTR.

Le délai moyen entre deux dosages d'INR est connu dans les études de Cambus et al. (21), Peyro Saint Paul et al. (20) et Valdelièvre et al. (22). Dans la première, les INR sont dosés plus fréquemment chez les patients sous warfarine, mais il n'y a pas eu de comparaison statistique. Dans la deuxième, ce délai est significativement plus court sous fluindione. Dans la dernière, seul un délai global, toutes molécules confondues est connu. Comme souligné plus tôt, les délais moyens mesurés dans notre étude (22,8 et 31,1 jours) sont beaucoup plus longs que ceux retrouvés dans ces trois études (7 à 14,7 jours).

Les données sont ici aussi trop peu nombreuses pour pouvoir conclure quant à l'existence ou non d'une différence de fréquence des INR entre la fluindione et la warfarine.

IV. Forces et limites de l'étude

A. Critique méthodologique

1. Etude réalisée en soins premiers

Les données recueillies pour notre étude sont issues des résultats d'un laboratoire de ville et représentent une pratique habituelle de médecine générale en ce qui concerne la surveillance et le suivi d'un traitement par AVK. Si les résultats obtenus sont moins précis qu'en condition expérimentale (essai clinique notamment), ceux-ci ont l'avantage de mieux refléter la réalité du terrain. De plus, à notre connaissance, il s'agit de la première étude comparant la stabilité des traitements par AVK au long cours incluant la fluindione, prescription pourtant courante en médecine générale en France, réalisée en soins premiers.

2. Etude de cohorte rétrospective sur données d'un laboratoire

Le caractère rétrospectif de notre étude est à l'origine d'un biais d'information. En effet, les données recherchées au sein des dossiers médicaux n'ont pas toujours pu être trouvées, des patients respectant les critères d'inclusion ont pu ne pas être inclus.

Par ailleurs, il est très probable que certains patients ne réalisaient pas ou pas toujours leur surveillance biologique au sein du seul laboratoire Normabio®, ce qui explique que des patients présentant tous les critères d'inclusion à la lecture du dossier médical aient dû être

exclus ensuite du fait de données manquantes dans la base de données du laboratoire rendant impossible la mesure des critères de jugement.

Ces données manquantes ont été responsables de la majorité des exclusions de l'étude, ce qui a fortement contribué à la diminution du nombre de sujets inclus dans l'analyse.

Le faible effectif de notre population d'étude par rapport au nombre de sujets nécessaire initialement calculé est la principale limite de notre étude.

3. Critères d'inclusion et durée du suivi

Parmi les critères d'inclusion figurait la nécessité d'un traitement par AVK sans interruption sur la période du 1^{er} juin 2013 au 31 décembre 2016, sachant que la période du 1^{er} juin au 31 décembre 2013 n'était pas comptabilisée dans la période de suivi afin de ne pas y inclure la phase d'équilibration du traitement.

Ces conditions volontairement restrictives avaient pour objectif de cibler les patients traités de façon chronique par AVK, c'est-à-dire les patients les plus impactés par un manque de stabilité pharmacologique (et par les complications potentielles qui en découlent), ainsi que par le suivi contraignant des traitements par AVK. Les traitements chroniques représentent environ 80% des prescriptions d'AVK (12). Pour rappel, l'objectif de notre travail était de voir si la warfarine était plus stable que la fluindione et ce chez des patients traités au long cours.

4. Lieux et mode de recrutement

Le recrutement de l'échantillon de notre étude est basé sur un seul laboratoire et sur les patientèles de 15 médecins généralistes. Cela n'a pas permis d'obtenir un effectif aussi important qu'espéré lors de l'élaboration du protocole. Ainsi, il faudrait reconduire cette étude à plus large échelle en soins premiers.

5. Choix des critères de jugement

a) Critère de jugement principal : TTR

Le calcul du TTR est communément employé pour estimer la stabilité d'un traitement par AVK en recherche. Il n'est que très rarement utilisé en pratique clinique courante.

Il existe trois méthodes principales pour calculer le TTR (49,50), sans qu'aucune ne soit supérieure aux autres (50). La première méthode consiste à calculer le pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique. La deuxième consiste à calculer à une date donnée le pourcentage de patients d'un échantillon ayant leur dernier INR dans la zone thérapeutique. La troisième méthode, développée par Rosendaal (19), consiste à calculer le pourcentage de

temps passé dans la zone thérapeutique en prenant pour hypothèse que la valeur de l'INR varie de manière linéaire entre deux dosages.

Notre choix s'est porté sur la méthode de Rosendaal (19) puisque déjà utilisée dans d'autres études comparant la stabilité de la warfarine par rapport à la fluindione (21-23,26). Il en était de même dans des essais cliniques majeurs concernant les anticoagulants (27,51-53). Ce choix a été privilégié par ailleurs afin d'être dans les conditions les plus défavorables d'étude. En effet, la méthode de Rosendaal aurait tendance à trouver des TTR calculés plus faibles que les autres méthodes (50,54).

b) Critère de jugement secondaire : délai entre deux INR

Le choix du délai moyen entre deux INR comme critère de jugement secondaire avait pour objectif de comparer l'impact des AVK sur la qualité de vie des patients prenant ces molécules en traitement chronique (fréquence des prélèvements sanguins).

6. Analyse statistique

Pour limiter les biais de confusion, plusieurs analyses statistiques ont été réalisées.

Afin de prendre en compte un éventuel effet lié au médecin traitant (habitude de prescriptions des AVK, délai entre deux prélèvements biologiques, etc.), une régression linéaire multi-niveaux a été utilisée pour comparer les critères de jugement entre les deux groupes de l'étude.

Par ailleurs, une analyse multivariée a été réalisée avec ajustement sur l'âge, le genre et la fonction rénale des patients. D'autres facteurs de confusion potentiels n'ont pas été relevés, tels que le poids, le type et le nombre des traitements associés ou encore les comorbidités.

B. Comparabilité des groupes fluindione et warfarine

Les patients sous fluindione et ceux sous warfarine ont été comparés sur l'âge, le genre, l'indication du traitement par AVK et le DFG. Nous n'avons retrouvé de différence significative sur aucun des paramètres testés.

C. Patients exclus

Nous avons également réalisé une comparaison entre les patients analysés et les patients exclus sur l'âge, le genre, l'indication et le DFG, afin de ne pas méconnaître une différence entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative sur les paramètres testés.

D. Représentativité de la population d'étude

1. Âge

Il semble que notre population d'étude, dont l'âge moyen au début de la période de suivi était de 77,0 ans, était plus âgée que la population de patients traités par AVK en France, puisque l'ANSM, d'après les données de l'EGB, estimait que l'âge moyen des patients sous AVK était de 73,7 ans en 2013 (7). Il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les groupes fluindione et warfarine ($p = 0,513$).

Cela a pu contribuer à surestimer les TTR moyens calculés dans notre étude. Plusieurs études suggèrent en effet un TTR meilleur chez les patients plus âgés (22,55-57).

Dans la population de patients exclus, la moyenne d'âge était de 74,4 ans. Il n'y avait pas de différence significative avec la population de patients analysés ($p=0,172$). Ainsi, les exclusions ne sont pas à l'origine de l'âge plus élevé de notre population analysée.

2. Genre

La proportion d'hommes dans le groupe de patients analysés (50,5%), était comparable à celle de la population globale de patients sous AVK en France (51,3%) estimée par l'ANSM, d'après les données de l'EGB en 2013 (7). Il n'y avait pas de différence significative de répartition hommes-femmes entre les groupes fluindione et warfarine ($p=0,234$) ni entre les patients analysés et les patients exclus ($p=0,248$).

3. Indication

Dans la population analysée, l'ACFA était l'indication du traitement par AVK la plus fréquente (74,0%), suivie par les MTEV (19,1%) puis la prévention des accidents ischémiques liés à la présence d'une valve cardiaque mécanique (7,4%). Il n'y avait pas de différence significative de répartition entre les groupes de patients analysés et exclus ($p = 0,818$). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes fluindione et warfarine ($p = 0,417$).

Cependant, notre travail sous-estime probablement le taux de patients sous AVK pour MTEV dans la population globale de patients sous AVK. En effet, la période de suivi de notre étude étant de 3 ans, les patients traités par AVK pour une durée courte ont été systématiquement écartés alors que les indications des traitements courts (3 à 6 mois) par AVK concernent essentiellement la prévention et le traitement des MTEV (9). D'ailleurs, les études de Cambus et al. (21) et Plichart et al. (23) qui ne tiennent pas compte de la durée de traitement par AVK retrouvent des proportions plus élevées de patients traités pour ces indications, respectivement 36% et 22,6%. Nous rappelons toutefois que 80% des patients sous AVK sont traités de façon chronique.

V. Perspectives

A. La prescription de fluindione restreinte au seul renouvellement de traitement

Depuis le 1^{er} décembre 2018, en France, l'initiation d'un traitement par fluindione n'est plus autorisée et la prescription de cette molécule est réservée au renouvellement de traitement chez les patients équilibrés. Cette décision a été prise en raison du risque immuno-allergique rare mais souvent sévère présent surtout lors des six premiers mois de traitement (15). Les professionnels de santé concernés avaient déjà été mis en garde par l'ANSM en mai 2017 contre ces effets indésirables (58), puis invités en juin 2017 à privilégier la prescription d'AVK de la famille des coumariniques lors d'une initiation de traitement (11).

Il s'avère que ces effets indésirables immuno-allergiques étaient connus de longue date, puisque, au moins depuis le début des années 2000, de multiples cas, essentiellement de néphropathies, ont été publiés (59-68). À plusieurs reprises depuis 2003, la revue *Prescrire* a alerté ses lecteurs à propos de ces accidents immuno-allergiques et préconisé l'utilisation en première intention de la warfarine lorsqu'un traitement par AVK était nécessaire (69-71).

Nous disposons donc de données nombreuses et solides concernant le profil d'effets indésirables défavorable de la fluindione par rapport à la warfarine. L'utilisation de la fluindione est d'ores et déjà promise à une décroissance puis à une disparition en France, suite à la décision de l'ANSM d'en restreindre les indications.

B. L'usage du TTR en pratique courante

De même que nous l'avons fait dans notre étude, l'utilisation du TTR moyen, appliqué à un groupe de patients, est commune dans les travaux de recherche portant sur les AVK. En revanche, en France, en pratique clinique, l'usage du TTR à titre individuel est inhabituel. Pourtant, il est mentionné dans les recommandations de l'ESC (18) ainsi que dans les recommandations anglaises (41) et espagnoles (42). Ainsi, le TTR est jugé comme étant l'un des critères permettant d'évaluer la stabilité et l'efficacité d'un traitement par AVK ou de l'indication à le remplacer par un AOD.

Les études ont montré le bénéfice pour les patients sous AVK à avoir un TTR élevé, en termes de réduction des événements ischémiques et/ou hémorragiques (27,28-38). Aussi, développer l'utilisation du TTR en soins premiers en France pourrait permettre d'identifier clairement, par la vision globale qu'il apporte sur la stabilité du traitement, les patients à risque afin d'améliorer la pratique en adaptant leur prise en charge dans l'objectif de majorer leur TTR (par davantage de vigilance sur de potentiels événements susceptibles d'interférer dans l'équilibre thérapeutique ou par l'éducation thérapeutique notamment), ou, lorsque ce n'est pas possible, de leur proposer un traitement plus adapté, de type AOD en particulier.

Ainsi, il pourrait être intéressant de développer un outil simple et rapide de calcul du TTR afin de pouvoir l'intégrer à la pratique courante du médecin généraliste.

C. Pistes pour de futurs travaux de recherche

Bien qu'une tendance se dégage en faveur d'une meilleure stabilité de la warfarine par rapport à la fluindione dans la littérature, les données sont peu nombreuses et les résultats hétérogènes, de même que les méthodes employées dans les différentes études portant sur le sujet. Ainsi, il conviendrait de préciser cela par de nouveaux travaux en faisant le choix d'une méthodologie reproductible et comparable avec ce qui a déjà été fait.

Concernant le délai entre les dosages d'INR, impactant la qualité de vie des patients sous AVK, les études sont encore plus rares que pour la stabilité de celui-ci. Il paraît donc utile de poursuivre les investigations sur ce point par la réalisation de nouvelles études.

Nous avons vu qu'il existait trois principales méthodes de calcul du TTR (49,50), mais à notre connaissance, une seule étude a comparé ces méthodes, concluant qu'aucune n'était supérieure aux autres et suggérant que les TTR calculés avec la méthode de Rosendaal étaient plus bas qu'avec les deux autres méthodes (50). D'autres travaux permettraient de préciser ces points.

CONCLUSION

Si notre étude n'est pas parvenue à montrer une meilleure stabilité de la warfarine par rapport à la fluindione, il semblerait que la warfarine présente un bénéfice en termes de qualité de vie pour les patients traités. L'analyse de la littérature permet par ailleurs de mettre en évidence le sur-risque d'effets indésirables immuno-allergiques avec les dérivés de l'indanedione dont fait partie la fluindione.

Ainsi, à l'issue de ce travail, nous invitons à privilégier la prescription de la warfarine par rapport à la fluindione en soins premiers. L'utilisation du TTR en pratique courante pourrait être aussi un axe d'amélioration de la gestion des AVK en médecine générale.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Adderley NJ, Ryan R, Nirantharakumar K, Marshall T. Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016. *Heart*. 2019;105(1):27-33.
- (2) Allaert F, Benzenine E, Quantin C. Prévalence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) dans les hôpitaux de France et des MTEV acquises à l'hôpital (nosocomiales). *J Mal Vasc*. 1 mars 2014;39(2):122-3.
- (3) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 8 sept 1998;98(10):946-52.
- (4) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 16 oct 1998;82(8A):2N-9N.
- (5) Galanaud J-P, Messas E, Blanchet-Deverly A, Quéré I, Wahl D, Pernod G. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en 2015. *Rev Med Interne*. nov 2015;36(11):746-52.
- (6) Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Mal Respir*. 1 févr 2012;29(2):254-66.
- (7) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. [En ligne] ANSM;2011. 78p. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0) Consulté le 06/12/2017.
- (8) Lévesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. *Rev Med Interne*. 1 sept 2004;25:S315-7.
- (9) Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. janv 1994;89(1):432-49.
- (10) Collège National de Pharmacologie Médicale. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants. [En ligne] CNPM;27 juill 2018. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-synthese-des-facteurs-vitamine-k-dependants-avk> Consulté le 14/01/2019
- (11) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information. [En ligne] ANSM;19 juin 2017 Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information> Consulté le 06/12/2017

- (12) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK). [En ligne] ANSM;juillet 2012. 10p. Disponible sur :
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf Consulté le 21/12/2018
- (13) Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. [En ligne] HAS;février 2018. 128p. Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf Consulté le 21/12/2018
- (14) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Schéma commun, antivitamines K. [En ligne] AFSSAPS;2011. 18p. Disponible sur :
http://www.girtac.be/00-girtac/000-prof/Documents/medicaments_%20avk.pdf
 Consulté le 15/01/2019
- (15) Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 1 févr 2012;141(2):e44S-e88S.
- (16) Vidal [En ligne] www.vidal.fr Consulté le 16/01/2019
- (17) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé. ANSM;1^{er} déc 2018.
- (18) Gozalo C, Pernod G, Sié P. Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. Sang Thrombose Vaisseaux. 1 juill 2008;20(7):21-55.
- (19) 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.
- (20) Peyro Saint Paul L, Martin J, Moslemi I, Le Hello C, Le Querrec A Remplacement de la fluindione par la warfarine chez le sujet âgé. La Presse Médicale. 2013;43(2):221- 223
- (21) Cambus J P, Magnin D, Ambid-Lacombe C, Bura A, Desgrippes F, Schneller J M et al. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Evaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. Rev Med Interne. 2013;34(9):515-521.
- (22) Valdelièvre E, Quéré I, Caré B, Laroche 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. J Med Vasc. 1 mai 2018;43(3):155-62.

- (23) Plichart M, Berrut G, Maubourguet N, Jeandel C, Emeriau J-P, Ankri J, et al. Use of Vitamin K Antagonist Therapy in Geriatrics: A French National Survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG). *Drugs Aging*. 1 déc 2013;30(12):1019-28.
- (24) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. 2010;376:9.
- (25) Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. avr 2007;23(2):83-91.
- (26) Souilem H, Cambou J-P, Cambus J-P. Coumadine® vs Préviscan® : comparaison du temps passé dans la fourchette thérapeutique de l'INR chez un groupe de patients suivis à la clinique des anticoagulants de Toulouse. *J Mal Vasc*. 1 sept 2009;34(Supplément):S28.
- (27) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
- (28) Veeger NJGM, Piersma-Wichers M, Tijssen JGP, Hillege HL, Meer J van der. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. a retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2005;128(4):513-9.
- (29) Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. avr 2005;91(4):472-7.
- (30) Currie CJ, McEwan P, Emma C, Morgan CL, Peters JR. Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin*. 1 déc 2005;21(12):1905-13.
- (31) White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H-F, Husted S, et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 12 févr 2007;167(3):239-45.
- (32) Wan Yi, Heneghan Carl, Perera Rafael, Roberts Nia, Hollowell Jennifer, Glasziou Paul, et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 1 nov 2008;1(2):84-91.

- (33) Morgan CLI, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 1 mai 2009;124(1):37-41.
- (34) Gallagher A, Setakis E, M. Plumb J, Clemens A, Staa T. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 8 sept 2011;106:968-77.
- (35) Ho Chi-Wai, Ho Mei-Han, Chan Pak-Hei, Hai Jo-Jo, Cheung Emmanuel, Yeung Chun-Yip, et al. Ischemic Stroke and Intracranial Hemorrhage With Aspirin, Dabigatran, and Warfarin. *Stroke.* 1 janv 2015;46(1):23-30.
- (36) Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 1 mai 2016;1(2):172-80.
- (37) Proietti M, Lip GYH. Impact of quality of anticoagulation control on outcomes in patients with atrial fibrillation taking aspirin: An analysis from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol.* 1 févr 2018;252:96-100.
- (38) Bonde AN, Staerk L, Lee CJ-Y, Vinding NE, Bang CN, Torp-Pedersen C, et al. Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation and Appropriate Anticoagulation Control. *J Am Coll Cardiol.* 18 sept 2018;72(12):1357-65.
- (39) 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). *Thromb Haemost.* 2013;110(12):1087-107.
- (40) Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Själander A. Warfarin treatment complications do not correlate to cTTR when above 70%. *Thromb Res.* 1 déc 2015;136(6):1185-9.
- (41) National Institute for Health and Care Excellence. Atrial Fibrillation : management. [En ligne] NICE;août 2014. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180/chapter/1-Recommendations> Consulté le 17/05/2019
- (42) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. [En ligne] AEMPS;19 dec 2012. Disponible sur : https://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf Consulté le 20/05/2019
- (43) Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, Ash AS, Reisman JI, Hylek EM. Reexamining the Recommended Follow-up Interval After Obtaining an In-Range International Normalized Ratio Value: Results from the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation. *Chest.* 1 août 2011;140(2):359-65.
- (44) Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 15 nov 2011;155(10):653-9, W201-203.

- (45) Clark NP. Frequency of monitoring, non-adherence, and other topics dear to an anticoagulation clinic provider. *J Thromb Thrombolysis*. 1 avr 2013;35(3):320-4.
- (46) Porter AL, Margolis AR, Staresinic CE, Nagy MW, Schoen RR, Ray CA, et al. Feasibility and safety of a 12-week INR follow-up protocol over 2 years in an anticoagulation clinic: a single-arm prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 1 févr 2019;47(2):200-8.
- (47) 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*. 1 févr 2012;141(2):e152S-e184S.
- (48) Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 27 nov 2018;2(22):3257-91.
- (49) Reiffel J. Time in the Therapeutic Range (TTR): An Overly Simplified Conundrum. *J Innov Card Rhythm Manag*. 13 avr 2017;8(3):2643-6.
- (50) 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.
- (51) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
- (52) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
- (53) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.
- (54) Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 1 févr 2008;25(1):61-6.
- (55) 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. *Am Heart J*. 1 juill 2015;170(1):141-148.e1.
- (56) Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*. 1 nov 2013;144:1555-63
- (57) Ebrahim I, Bryer A, Cohen K, Mouton JP, Msemburi W, Blockman M. Poor anticoagulation control in patients taking warfarin at a tertiary and district-level prothrombin clinic in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 25 mai 2018;108(6):490-494-494.

- (58) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Fluindione (Préviscan®) : mises en garde sur le risque d'effets indésirables immunoallergiques - Lettre aux professionnels de santé. ANSM;30 mai 2017.
- (59) Rondeau M, Haffner C, Fröhlig P, Alt M, Storck D, Weber JC. Un phénomène bien de chez nous. Rev Med Interne. 1 juin 2000;21:368s-9s.
- (60) Sparsa A, Bédane C, Benazahary H, De Vencay P, Gauthier ML, Le Brun V, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la fluindione. Ann Dermatol Venereol. oct 2001;128(10 Pt 1):1014-8.
- (61) Belmouaz S, Desport E, Abou Ayache R, Thierry A, Mignot A, Bauwens M, et al. Acute immuno-allergic interstitial nephritis caused by fluindione. Clin Nephrol. déc 2006;66(6):455-8.
- (62) Boulon C, Combe C-H, Deminière C, Contans J, Conri C. Insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle induite par la fluindione. Rev Med Interne. 1 juin 2007;28:120.
- (63) Cadranel J-F, Demontis R, Seddik M, Ramdani S, Belloula D, Biour M. Toxicité hépatique et rénale de la fluindione (Préviscan®). Gastroenterol Clin Biol. 1 oct 2008;32(10):816-8.
- (64) Beauchamp C, Enache I, Haskour A, Martin L. Néphropathie interstitielle aiguë à la fluindione : à propos de trois cas. Nephrol Ther. 1 oct 2008;4(5):339-46.
- (65) Kheder-Elfekih R, Poitou C, Brocheriou I, Depreneuf H, Izzedine H. Fluindione- induced immuno-allergic interstitial nephritis. NDT Plus. févr 2009;2(1):72-5.
- (66) Reynaud F, Giraud P, Cisterne J-M, Verdier D, Kouchakipour Z, Hermelin A, et al. Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après traitement par fluindione. À propos de sept cas. Nephrol Ther. 1 juill 2009;5(4):292-8.
- (67) Renaudineau E, Tchiango Kwetchou A, Vigneau C, Siohan P, Queffeulou G, Cam G. Néphropathie à la fluindione, une néphropathie française. À propos de 30 cas. Nephrol Ther. 1 sept 2011;7(5):297.
- (68) Ngo S, Callat MP, Massy N, Levesque H. Neutropénie fébrile : attention au Previscan®. Rev Med Interne. 1 juin 2014;35:A160.
- (69) Effets indésirables immuno-allergiques de la fluindione. La revue Prescrire. 2003;23(240):436-7.
- (70) Fluindione : lui préférer la warfarine [En ligne]. La revue Prescrire. 1^{er} juil 2010. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/46425/0/NewsDetails.aspx> Consulté le 29/07/2019
- (71) Débuter un traitement par antivitamine K : pas de fluindione (Préviscan®) *En ligne+ La revue Prescrire. 1^{er} oct 2017. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/53255/0/2017/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1> Consulté le 29/07/2019

ANNEXES

Annexe 1 Notice d'information et de recueil de non opposition à l'étude

Annexe 2 Protocole de l'étude STAB-AVK

Annexe 1 Notice d'information et de recueil de non opposition à l'étude

[Annexe contenant des données personnelles non déposée dans DUMAS]

[Annexe contenant des données personnelles non déposée dans DUMAS]

[Annexe contenant des données personnelles non déposée dans DUMAS]

SOMMAIRE – TABLE DES MATIERES

1. INFORMATIONS GENERALES	4
1.1 <i>Investigateurs participants</i>	4
1.2 <i>Pôle de recherche et d'épidémiologie clinique</i>	4
1.3 <i>Abréviations</i>	4
2. SYNOPSIS	5
3. RESUME	7
4. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE	7
5. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	7
6. CRITERES D'EVALUATION	8
7. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	8
8. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE	8
8.1 <i>Critère d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche</i>	8
8.2 <i>Critères de non-inclusion</i>	8
9. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE	9
10. DESCRIPTION DES DONNEES A RECUEILLIR	9
11. STATISTIQUES	10
12. CONSIDERATIONS ETHIQUES	10
13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	11
14. REGLES DE PUBLICATIONS	11
15. BIBLIOGRAPHIE	11

[Annexe contenant des données personnelles non déposée dans DUMAS]

[Annexe contenant des données personnelles non déposée dans DUMAS]

[Annexe contenant des données personnelles non déposée dans DUMAS]

3. RESUME

Utilisés depuis de nombreuses années dans les cardiopathies emboligènes et les maladies thrombo-emboliques veineuses, les antivitamines K (AVK) ont largement démontré leur efficacité, notamment chez la personne âgée. En France, la fluindione PREVISCAN® est majoritairement utilisée, représentant 81,4% des prescriptions d'AVK en 2011 contre 9,5% pour la warfarine COUMADINE® (1). Cependant, l'essentiel des études ont été réalisées sur la warfarine. De plus, l'équilibre thérapeutique de ces AVK semble meilleur avec la warfarine. En effet, la littérature rapporte une stabilité augmentée par la prise d'AVK à demi-vie plus longue (35 à 45h pour la warfarine contre 31 h pour la fluindione) (2). Cependant, en pratique, il n'existe que peu d'études confirmant ces données pharmacologiques fondamentales. Dans ce contexte, nous proposons une étude sur données issues d'un laboratoire d'analyses médicales de ville (Normabio, La Ferté Macé) dans le but de vérifier si la fluindione a la même stabilité pharmacologique et le même équilibre thérapeutique que la warfarine en soins premiers. Cette étude doit inclure 410 patients, traités par AVK (fluindione ou warfarine) depuis au moins juin 2013.

Mots-clés : warfarine – fluindione – stabilité pharmacologique – suivi thérapeutique

4. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE

Les données pharmacologiques théoriques des AVK sont bien connues. En effet, l'équilibre thérapeutique doit être meilleur sous warfarine, conformément avec ce qui est attendu de la pharmacodynamie puisque la littérature rapporte une stabilité augmentée avec les AVK à demi-vie plus longue (35 à 45 h pour la warfarine contre 31 h pour la fluindione) (2). Seule l'étude à faible effectif de Peyro Saint Paul et al. a démontré, en pratique courante, que l'équilibre thérapeutique était meilleur avec la warfarine qu'avec la fluindione (81% versus 63%, $p=0,002$) sur 17 patients (13 sous fluindione et 4 sous warfarine) en institution (3). Dans ce contexte, nous proposons d'étudier cet équilibre thérapeutique dans une étude à plus grande échelle sur des données populationnelles en soins premiers. Il est attendu que l'équilibre thérapeutique soit meilleur avec la warfarine par rapport à la fluindione. De plus, le suivi thérapeutique devrait être, lui aussi, plus aisé avec la warfarine.

5. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Objectif principal :

- Etudier la stabilité pharmacologique de la fluindione par rapport à la warfarine à partir du suivi biologique par INR

Objectif(s) secondaire(s) :

- Etudier le suivi thérapeutique par INR de la fluindione par rapport à la warfarine

6. CRITERES D'EVALUATION

Principal : Délai passé dans la fourchette thérapeutique d'INR, en pourcentage de temps (méthode de Rosendaal).

Secondaire : Délai moyen entre deux dosages d'INR, en jours.

7. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'une étude de cohorte exposé / non-exposé à partir des données de vraie vie recueillies dans le laboratoire d'analyse médicale NORMABIO. Après sélection de patients éligibles au sein du laboratoire NORMABIO, une lettre d'information sera envoyée aux patients à titre d'information et dans le but de recueillir leur non-opposition. Par la suite, après anonymisation au sein du laboratoire NORMABIO par l'investigateur associé, les données seront transmises à l'investigateur coordinateur pour analyse statistique via messagerie sécurisée APYCRYPT®.

8. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

8.1 Critère d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Patient majeur traité par AVK (warfarine ou fluindione) quelle que soit l'indication ;
- traités depuis au moins le premier juin 2013 afin d'être dans la période de stabilité ;
- sans changement d'AVK au cours du suivi (du premier janvier 2014 au 31 décembre 2016).

8.2 Critères de non-inclusion

- Patient mineur ;
- Patient traité par un autre AVK (acenocoumarol, phenprocoumone, etc.) ;
- Femme enceinte ou allaitante ;
- Patient ayant débuté son AVK après juin 2013 ;

- Patient ayant eu un changement / une interruption d'AVK entre le premier juin 2013 et le 31 décembre 2016.

9. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE

- Sélection par l'investigateur associé des différents patients dont les données pourraient potentiellement être incluses dans cette étude ;
- Recueil de la non-opposition des patients éligibles par envoi postal et retour éventuel dans des enveloppes dédiées au service de pharmacologie du CHU de Caen et/ou par mail ;
- Recueil des informations utiles des patients n'ayant pas manifesté leur opposition dans un tableau Excel® (nom, prénom, âge, sexe, type d'AVK, indication de l'AVK) puis envoi par messagerie sécurisée APYCRIP® au laboratoire NORMABIO ;
- Anonymisation des données recueillies (numéro d'identification) et ajout de la dernière fonction rénale avant janvier 2014 puis envoi par messagerie sécurisée APYCRIP® au service de pharmacologie du CHU de Caen par le laboratoire NORMABIO ;
- Data management réalisé au sein du service de pharmacologie du CHU de Caen par l'investigateur coordinateur.

10. DESCRIPTION DES DONNEES A RECUEILLIR

Après recueil de la non-opposition, recueil dans un tableau Excel® dédié des données suivantes des patients par le laboratoire NORMABIO :

- Nom et Prénom ;
- Date de naissance (année de naissance seule) ;
- Type d'AVK prescrit (fluindione, warfarine) ;
- Indication des AVK (trouble du rythme supra ventriculaire, maladie thrombo-embolique veineuse, valve mécanique, autres)
- Nom du médecin traitant

Seront aussi répertoriés :

- Nombre d'INR réalisés au cours de la période allant du premier janvier 2014 au 31 décembre 2016 ;
- Date et valeur des différents INR réalisés au cours de cette même période avec ajout de la valeur calculée du temps passé dans la fourchette thérapeutique (méthode de Rosendaal) ;
- Ajout de la dernière fonction rénale réalisée avant le premier janvier 2014.

Anonymisation des données (numéro d'identification) par l'investigateur coordinateur.

11. STATISTIQUES

Nombre de sujets nécessaire

A partir des résultats de l'étude de Peyro Saint Paul (3) chez le sujet âgé, nous émettons l'hypothèse que le pourcentage de temps passé dans la fourchette thérapeutique sous fluindione pour notre population de patients est en moyenne d'environ 70%, avec un écart-type de l'ordre de 15%. Pour mettre en évidence une augmentation de 6% de ce temps moyen sous warfarine (soit 0,4 fois l'écart-type, ce qui correspond à une taille d'effet moyenne), avec une puissance de 80%, un risque alpha bilatéral de 5% et 5 fois plus de sujets dans le groupe fluindione (répartition warfarine / fluindione estimée à partir des données du laboratoire), l'inclusion de 354 patients est nécessaire (59 dans le groupe warfarine et 295 dans le groupe fluindione).

Tests statistiques

Les caractéristiques des patients (âge, sexe, indication et fonction rénale) seront d'abord comparées entre les groupes fluindione et warfarine :

- Pour les données qualitatives : par un test de χ^2 ou de Fisher selon les effectifs ;
- Pour les données quantitatives : par un test de Student ou de Wilcoxon Mann-Whitney selon le type de distribution et les effectifs.

En cas d'exclusions, les groupes de patients analysés et exclus seront comparés selon les mêmes modalités.

Les moyennes des pourcentages de temps passés dans la fourchette thérapeutique seront comparées entre les deux groupes par une régression linéaire multi-niveaux, afin de prendre en compte un éventuel effet cluster (médecin).

L'analyse réalisée sera d'abord univariée, puis multivariée avec ajustement sur l'âge, le sexe et la fonction rénale.

Le même type d'analyse sera réalisé pour comparer les moyennes des délais moyens entre deux dosages d'INR.

Le seuil de signification statistique est fixé à $p < 0,05$.

Pour les critères de jugement, l'analyse sera réalisée à l'Unité de Biostatistique et Recherche Clinique du CHU de Caen sous le logiciel IBM SPSS. Pour les comparaisons entre les groupes, l'analyse sera réalisée via le site BiostaTGV.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Demande d'avis au Comité local éthique de recherche en santé (CLERS) de l'Université de Caen.

La « Recherche sur données » au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) sera soumise à l'avis du CLERS.

13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Dans la mesure où ces recherches sont conduites dans le cadre d'exigences législatives et réglementaires strictes selon des méthodologies standardisées, le CHU s'engage à adopter et à se conformer aux Délibérations n° 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003) – Numéro de déclaration 2011519 V0.

14. REGLES DE PUBLICATIONS

Les règles de publication de l'article scientifique sont les suivantes ([HTTP://WWW.ICMJE.ORG/](http://www.icmje.org/)):

Toute personne désignée en tant qu'auteur doit en avoir la compétence : Chaque auteur doit avoir suffisamment participé au travail pour prendre la responsabilité publique de tout ou partie de son contenu. La crédibilité de la paternité de l'article est fondée sur des contributions essentielles :

- Conception et méthode et/ou analyse et interprétation des résultats
- Rédaction de l'article ou révisions critiques avec participation importante au contenu intellectuel
- Approbation finale de la version publiée

Ordre d'apparition des auteurs (investigateur(s) coordinateur(s), méthodologiste, investigateurs principaux des centres impliqués) : L'ordre tiendra compte de la participation des différents investigateurs à l'essai (nombre de patients inclus et évaluables) et de ceux qui viendraient apporter une contribution significative au cours de son déroulement.

Une mention indiquera de l'origine du financement.

En cas d'études annexes, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord des investigateurs principaux et du méthodologiste, et uniquement après publication de l'étude principale qui devra être citée.

L'investigateur coordinateur signera la version finale du rapport d'essai clinique pour cette étude, indiquant par là son accord avec les analyses, les résultats et les conclusions du rapport.

L'étude et ses résultats sont la propriété exclusive du Centre Hospitalo-Universitaire de Caen et les investigateurs sont tenus, selon les termes de la loi, au secret professionnel.

L'analyse des résultats fera l'objet de communications dans les congrès et de publications.

Le texte des publications et des communications sera discuté avec l'ensemble des investigateurs participants à l'essai.

15. BIBLIOGRAPHIE

1. Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK) - Mise au point - 6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf

2. Hemker HC, Frank HL. The mechanism of action of oral anticoagulants and its consequences for the practice of oral anticoagulation. *Haemostasis*. 1985;15(4):263-70.
3. Peyro Saint Paul L, Martin J, Moslemi I, Le Hello C, Le Querrec A. [Warfarin switch from fluindione in elderly patients]. *Presse Medicale*. févr 2014;43(2):221-3.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2019

AUTEUR : QUACH HIEP Thanh-Tam

TITRE : La warfarine est-elle plus stable que la fluindione ? Etude rétrospective en soins premiers (étude STAB-AVK).

RÉSUMÉ :

Introduction : Les antivitamines K (AVK) sont largement utilisés en soins premiers. En France, la fluindione représentait 82% des AVK prescrits en 2016 contre 13% pour la warfarine. Pourtant, la warfarine est la molécule de référence ailleurs dans le monde et sa demi-vie plus longue devrait la rendre plus adaptée aux traitements chroniques. Les objectifs de notre travail étaient de comparer ces deux molécules sur leur stabilité pharmacologique au long cours et sur la fréquence des contrôles biologiques de l'International Normalized Ratio (INR). **Méthode** : Nous avons mené une étude rétrospective sur données issues d'un laboratoire ornaix concernant des patients majeurs traités par fluindione ou warfarine du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016 inclus, quelle que soit l'indication. La stabilité du traitement était évaluée par le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR), calculé selon la méthode de Rosendaal, à partir des INR dosés en pratique courante. Les comparaisons entre les deux groupes ont été faites par régression linéaire multi-niveaux avec analyse univariée puis multivariée avec ajustement sur l'âge, le genre et la fonction rénale. **Résultats** : 204 patients ont été inclus, 170 sous fluindione et 34 sous warfarine. Le TTR moyen sous fluindione était de 68,0% contre 72,0% sous warfarine ($p=0,085$). Le délai moyen entre deux INR était de 22,8 jours sous fluindione contre 31,1 jours sous warfarine ($p=0,049$). **Conclusion** : Par rapport à la fluindione, la warfarine semble présenter un bénéfice en termes de qualité de vie pour les patients. Nous invitons à privilégier la warfarine à la fluindione en soins premiers.

MOTS-CLÉS : fluindione, warfarine, antivitamines K, anticoagulants oraux, stabilité médicamenteuse, temps dans l'intervalle thérapeutique

TITLE : Is warfarin more stable than fluindione ? Retrospective study in primary care (STAB-AVK study).

SUMMARY :

Introduction: Vitamin K antagonists (VKA) are widely used in primary care. In France, fluindione accounted for 82% of the VKA prescribed in 2016 compared to 13% for warfarin. However, warfarin is the standard molecule elsewhere in the world and, thanks to its longer half-life, should be more suitable for chronic treatment. The objectives of our study were to compare these two molecules on their long-term pharmacological stability and on the frequency of biological checks of the International Normalized Ratio (INR). **Method**: A retrospective study based on data from an Orne (France) laboratory was conducted, regarding adult patients treated with fluindione or warfarin from January 1st, 2014 to December 31st, 2016, regardless of the indication. Treatment stability was assessed by the time in therapeutic range (TTR), calculated using the Rosendaal method from the INRs measured in routine practice. Comparisons between the two groups were lead using multilevel linear regression with univariate and then multivariate analysis with ajustment on age, gender and kidney function. **Results**: 204 patients were included, 170 treated with fluindione and 34 with warfarin. The mean TTR with fluindione was 68.0% versus 72.0% with warfarin ($p=0.085$). The mean time between two INRs was 22.8 days with fluindione versus 31.1 days with warfarin ($p=0.049$). **Conclusion**: Compared to fluindione, warfarin seems to present benefit in terms of quality of life for patients. We encourage to use warfarin over that of fluindione in primary care.

KEY WORDS : fluindione, warfarin, antivitamins K, oral anticoagulants, drug stability, time in therapeutic range