



HAL
open science

Étude comparative en soins primaires du taux d'INR dans la cible thérapeutique chez des patients traités par warfarine ou fluindione pour une fibrillation atriale. L'étude FLOWER (FLuindione Or WarfarinE – Result INR)

Alexane Giron, Céline Lambert, Marie Berland, Jeannot Schmidt, Lauriane Poinas, Elodie Charuel, Thibault Ménini, Bruno Pereira, P Vorilhon

► **To cite this version:**

Alexane Giron, Céline Lambert, Marie Berland, Jeannot Schmidt, Lauriane Poinas, et al.. Étude comparative en soins primaires du taux d'INR dans la cible thérapeutique chez des patients traités par warfarine ou fluindione pour une fibrillation atriale. L'étude FLOWER (FLuindione Or WarfarinE – Result INR). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2022, 71 (3), pp.123-129. 10.1016/j.ancard.2021.09.013 . hal-03543907

HAL Id: hal-03543907

<https://uca.hal.science/hal-03543907>

Submitted on 22 Jul 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Etude comparative en soins primaires du taux d'INR dans la cible thérapeutique chez des patients traités par warfarine ou fluindione pour une fibrillation atriale. L'étude FLOWER (FLuindione Or WarfarinE – Result INR)

Comparative study in primary care of the stability of INR in patients treated with warfarin or fluindione for atrial fibrillation. The FLOWER study (FLuindione Or WarfarinE – Result INR)

A Giron^a, C Lambert^b, M Berland^a, J Schmidt^c, L Poinas^a, Charuel E^a, Ménini T^a B Pereira^b, P Vorilhon^{a,d}

^a Département de médecine générale, UFR médecine et des professions paramédicales, Université Clermont Auvergne, 28, Place Henri Dunant, Clermont-Ferrand F.

^b Direction de la Recherche Clinique de l'Innovation, CHU Clermont-Ferrand, 58, Bd Montalembert _ 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

^c Service médecine d'urgence, CHU Clermont-Ferrand, 58, Bd Montalembert – 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

^d Université Clermont Auvergne, UPU ACCePPT, 63000 Clermont-Ferrand, France.

Auteur correspondant : Pr Philippe Vorilhon, département de médecine générale, UFR de médecine et des professions paramédicales, 28, Place Henri Dunant, 63000 Clermont-Ferrand ;

philippe.vorilhon@uca.fr

Résumé

Introduction

L'objectif de notre étude était de comparer le temps passé dans l'intervalle cible de l'INR ou Time in Therapeutic Range (TTR) de patients traités par fluindione à celui des patients traités par warfarine pour une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et suivis en médecine générale, avec l'hypothèse d'un meilleur TTR avec warfarine qui est l'AVK très majoritairement prescrit en France.

Méthode

Des infirmières libérales et des médecins généralistes de la région Auvergne ont recrutés des patients traités par fluindione ou warfarine pour une FANV. Les INR (International Normalized Ratios) des patients ont été relevés par les laboratoires d'analyses médicales durant 6 mois. Le critère de jugement principal était le TTR, le secondaire le nombre d'évènements hémorragiques et ischémiques.

Résultats

Parmi les 342 participants d'âge moyen de $75,3 \pm 9,8$ ans, 239 (70%) étaient traités par fluindione et 103 (30%) par warfarine. Le nombre moyen d'INR réalisé par patient était de $9,2 \pm 4,0$ dans le groupe fluindione et $9,3 \pm 4,0$ dans le groupe warfarine ($p=0,73$). Le TTR médian de la fluindione était de 81,9% [63,5 ; 94,1] et celui de la warfarine de 81,3% [65,6 ; 92,6] ($p=0,98$). Vingt-huit patients sur 263 ont déclaré avoir eu une hémorragie (10,6%) et 4 un accident thromboembolique (0,8%), sans différence significative entre les groupes.

Conclusion

Les TTR des patients traités pour une FANV par fluindione *versus* warfarine ne diffèrent pas significativement sur une durée d'observation de 6 mois consécutifs dans une population de malades comparable à celle des publications dans ce domaine.

Mots-clés : fluindione, warfarine, International Normalized Ratio, Time in Therapeutic Range, fibrillation atriale non valvulaire, soins primaires, médecins généralistes.

Abstract

Abstract

Introduction

The aim of our study was to compare the time spent within the target INR or Time in Therapeutic Range (TTR) of patients treated with fluindione to that of patients treated with warfarin for non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and followed in general practice, with the hypothesis of a better TTR with warfarin, which is the VKA most commonly prescribed in France.

Method

Liberal nurses and general practitioners working in the Auvergne region recruited patients treated with fluindione or warfarin for NVAF. Patients' INRs (International Normalized Ratios) were recorded by medical analysis laboratories for 6 months. The primary endpoint was TTR, the secondary endpoint the number of hemorrhagic and/or thromboembolic events.

Results

Of the 342 participants with a mean age of 75.3 ± 9.8 years, 239 (70%) were treated with fluindione and 103 (30%) with warfarin. The mean number of INRs achieved per patient was 9.2 ± 4.0 in the fluindione group and 9.3 ± 4.0 in the warfarin group ($p=0.73$). The median TTR of fluindione was 81.9% [63.5; 94.1] and that of warfarin was 81.3% [65.6; 92.6] ($p=0.98$). Twenty-eight of 263 patients reported hemorrhage (10.6%) and 4 reported thromboembolic events (0.8%), with no significant difference between the groups.

Conclusion

The TTRs of patients treated for NVAF with fluindione versus warfarin do not differ significantly over an observation period of 6 consecutive months in a patient population comparable to that of the publications in this field. However, these TTRs are significantly higher than those reported in the literature, with no difference between the two treatments.

The TTRs of patients treated for VANF with fluindione versus warfarin do not differ significantly over a 6-month observation period in a patient population comparable to that of the publications in this indication.

Key Words: fluindione, warfarin, International Normalized Ratio, Time in Therapeutic Range, non-valvular atrial fibrillation, primary care, general practitioners.

Key words: fluindione, warfarine, International Normalized Ratio, Time in Therapeutic Range, Non Valvular Atrial Fibrillation, Primary Care.

Introduction

En France, la fluindione était largement prescrite jusqu'en 2017, alors que la warfarine était l'anti vitamine K (AVK) de référence dans les autres pays[1,2]. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en 2017 et la Haute autorité de la santé (HAS) en 2018 ont recommandé la prescription de warfarine en première intention en raison des effets indésirables, notamment immuno-allergiques, de la fluindione [3].

Ces deux AVK, warfarine et fluindione, se distinguent par leurs demi-vies d'élimination respectivement de 35 à 45 heures et de 31 heures[4]. Ce paramètre pharmacocinétique influence fortement la prescription des deux molécules en vue de l'obtention de l'INR cible et *a fortiori* du TTR. Leur présentation galénique est différente. Les comprimés de fluindione sont quadrisécable et dosés à 20 mg, ne permettant pas l'administration d'une posologie quotidienne inférieure à 5 mg, ce qui peut poser problème pour les patients hypersensibles [4]. Des comprimés bi-sécables aux dosages de 2 et 5 mg sont disponibles pour la warfarine, permettant une adaptation posologique quotidienne au milligramme près.

La principale indication de prescription des AVK est la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) dont la prévalence en France est estimée à environ 1 à 2% dans la population générale [5,6] Cette prévalence augmente avec le vieillissement et la moyenne d'âge des patients atteint de FANV est de 74 ans[7]. Si à l'heure actuelle la tendance est à la prescription d'un anticoagulant oral direct (AOD) en première intention dans cette indication, beaucoup de patients restent traités par AVK [5,8]. Pour la FANV, l'INR cible est de 2,5 et attendu dans l'intervalle cible de 2 à 3.

Le TTR est un indicateur de qualité de la gestion de l'anticoagulation [9,10]. Il mesure la proportion de temps pendant laquelle l'INR est maintenu dans l'intervalle cible. Un TTR supérieur à 70% est nécessaire pour la prévention primaire et secondaire des évènements thromboemboliques chez les patients atteints de FANV [11].

A notre connaissance, aucune étude n'a comparé le TTR de la fluindione à celui de la warfarine en conditions « réelles » et en soins primaires. L'hypothèse de notre étude était que, de par sa facilité d'emploi et de ses caractéristiques pharmacologiques, le TTR de la warfarine serait supérieur à celui de la fluindione.

L'objectif principal de notre étude était de comparer le TTR des patients traités pour une FANV par fluindione à celui des patients traités par warfarine et suivis en médecine générale pendant une durée d'observation de 6 mois consécutifs. L'objectif secondaire était de recueillir le nombre d'accidents hémorragiques et thromboemboliques au cours des 6 mois de suivi.

Méthodes

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective comparative réalisée du 01/07/2017 au 01/07/2018. Trois laboratoires d'analyses médicales (LAM), GenBio, Oxylab et Sylab, ont participé à l'étude couvrant 5 départements (Allier, Cantal, Cher, Haute-Loire et Puy-de-Dôme).

Déroulement de l'étude

Les patients étaient recrutés de manière aléatoire sur le site de leur prélèvement sanguin, au LAM ou à domicile par leur infirmier(ère). Le jour du prélèvement, le patient était invité à participer à l'étude, informé des objectifs et de ses modalités de suivi, et il lui était demandé en cas d'accord de participation à remplir un formulaire de non opposition. Chaque médecin généraliste (MG) était averti de l'inclusion de son (ses) patient(s) et informé des objectifs de l'étude.

Les patients inclus remplissaient un questionnaire comportant les caractéristiques sociodémographiques, des données cliniques (antécédents cardio-vasculaires) et des données thérapeutiques (nom et date d'instauration de l'AVK en cours d'administration, autre AVK

pris antérieurement, autre(s) médicament(s) associés). Deux questions évaluaient la connaissance de l'indication de leur AVK et la cible thérapeutique de l'INR.

Les LAM confirmaient l'identité, l'adresse et les coordonnées du MG pour chaque patient, le nom de son AVK et l'intervalle cible de l'INR. Ils fournissaient le relevé des INR consécutifs sur la période des 6 mois qui suivaient l'inclusion du patient, le dosage des enzymes hépatiques, de la créatinine sérique et la valeur du débit de filtration glomérulaire (CKD EPI) disponibles durant l'année précédant l'inclusion.

Un deuxième questionnaire était envoyé aux patients 6 mois après l'inclusion afin de recueillir les éventuels évènements hémorragiques ou thromboemboliques survenus durant la période de suivi. Le CPP Sud-Est n°6 a émis un avis favorable en date du 25/01/2016.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient des hommes et femmes de plus de 18 ans, traités depuis plus de 3 mois par fluindione ou par warfarine pour une FANV et affiliés au régime de la Sécurité Sociale.

Les critères de non-inclusion parmi les patients avec FANV les patients maîtrisant insuffisamment la langue française, les patients atteints d'une pathologie grave avec une espérance de vie limitée, les patients ne prenant pas leur traitement seuls et les patients institutionnalisés.

Critères de jugement

Le TTR a été choisi comme critère de jugement principal. Ce paramètre correspond à la proportion de temps pendant laquelle l'INR est maintenu dans l'intervalle cible thérapeutique attendu (pour notre étude entre 2 et 3 inclus). C'est le critère d'évaluation reconnu comme le plus pertinent et le plus utilisé pour évaluer l'efficacité d'un traitement anticoagulant par AVK. Il peut être calculé de trois méthodes différentes : la fraction d'INR à l'objectif, la méthode de coupe transversale de fichiers [11] et la plus usitée, celle par interpolation linéaire

dite de Rosendaal [12], que nous avons choisi pour notre étude. Une diminution du TTR est corrélée à une augmentation du taux d'hémorragie ou d'accidents thromboemboliques [13] ; le TTR est fiable et reproductible [14].

Au vu des travaux rapportés dans la littérature, le recueil d'une mesure mensuelle était attendue pour chaque patient [15] ; à défaut, une interpolation linéaire était appliquée.

Les critères secondaires étaient le nombre d'accidents hémorragiques et thromboemboliques durant les 6 mois de l'étude. Ces types d'hémorragies ont été recueillis selon la classification BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [16] : accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie intra crânienne, hémorragie digestive et gynécologique, épistaxis et gingivorragie.

Pour les accidents thromboemboliques, ont été considérées les pathologies suivantes : accident vasculaire cérébral ischémique (transitoire et/ou constitué), ischémie de membre, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

Justification du nombre de sujets

S'agissant d'une étude observationnelle prospective portant sur 6 mois de traitement par patient se proposant d'analyser le TTR de la fluindione et de la warfarine, la justification du nombre de sujets nécessaires reposait sur la comparaison de moyennes entre groupes à l'étude. Ainsi, considérant un écart-type (σ) du TTR compris entre 10% et 20%, 60 patients par groupe permettraient d'étudier une différence minimale en termes de TTR de l'ordre de 10% ($\sigma=15\%$) pour un risque d'erreur de 1^{re} espèce bilatéral de 5% et une puissance de 95%.

In fine, il a été convenu d'inclure 100 patients traités par warfarine et, au vu des éléments décrits précédemment, 200 patients traités par fluindione [17].

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral

de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles et par la moyenne \pm écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. Les comparaisons entre les deux groupes indépendants (patients traités par fluindione vs patients traités par warfarine) concernant des paramètres de nature quantitative, ont été réalisées par le test t de Student ou par le test de Mann-Whitney en cas de non-respect des conditions du t-test. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et l'homoscédasticité par le test de Fisher-Snedecor. Les comparaisons entre groupes concernant des paramètres qualitatifs ont été effectuées par le test du Chi² ou par le test exact de Fisher. Le TTR a été exprimé sous forme de médiane [intervalle interquartile] et comparé entre les deux groupes comme décrit précédemment. Des analyses de sensibilité ont également été réalisées en considérant des sous-groupes de patients en fonction du nombre d'INR réalisés au cours du suivi de 6 mois (entre 5 et 10, ou plus de 10). L'étude des facteurs associés au TTR a été réalisée par l'application du test de Mann-Whitney (comparaison de 2 groupes) ou du test de Kruskal-Wallis (comparaison de plus de 2 groupes). Enfin, en situation multivariée, une régression linéaire multiple a été mise en œuvre afin d'étudier les facteurs associés à l'obtention d'un TTR dans la cible (>70%), en considérant les covariables au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. Les résultats sont exprimés en termes de coefficients de régression (β) et intervalles de confiance (IC) à 95%.

Résultats

Inclusions

Au total, 622 patients ont accepté de participer à l'étude et 498 ont renvoyé le questionnaire, soit un taux de réponse de 80,1% (voir *Figure 1*). Parmi ceux-ci, 342 (68,7%) répondaient aux

critères d'inclusion, dont 239 (69,9%) dans le groupe fluindione (GF) et 103 (30,1%) dans le groupe warfarine (GW).

Population étudiée

Parmi les 342 participants, 239 (70%) ont été inclus dans les centres de prélèvements des LAM et 30% lors d'un prélèvement sanguin à domicile. Les patients du GW ont davantage été prélevés à domicile (23,0% vs 46,6%, $p < 0,001$). Les caractéristiques des participants sont présentées dans le Tableau 1. Il y avait 226 hommes (66,1%), d'âge moyen $75,3 \pm 9,8$ ans. Le GF comportait plus d'hommes (71,1% vs 54,4%, $p = 0,003$) et les patients du GW étaient plus âgés ($77,6 \pm 10,2$ ans vs $74,3 \pm 9,5$ ans, $p = 0,005$). Dans le GF, il y avait plus de patients recevant un antiagrégant plaquettaire (15,1% vs 1,9%, $p < 0,001$).

Time in Therapeutic Range

Il n'y avait pas de différence de TTR (exprimé en pourcentage) selon le traitement : 81,9 [63,5 ; 94,1] chez les patients traités par fluindione vs 81,3 [65,6 ; 92,6] chez les patients traités par warfarine ($p = 0,98$) (*Figure 2*). Pendant la période d'inclusion, 16,1% des patients (tous AVK confondus) ont passé la totalité du temps de suivi dans la cible thérapeutique (15,1% des patients du GF et 18,4% des patients du GW, $p = 0,44$). Le nombre moyen d'INR réalisés par patient au cours des 6 mois de suivi était de $9,2 \pm 4,0$ dans le GF et $9,3 \pm 4,0$ dans le GW ($p = 0,73$). Des analyses de sensibilité ont été réalisées selon le nombre de mesures. Bien que le TTR était plus bas chez les patients avec plus de 10 mesures, il n'y avait pas de différences entre les 2 groupes, aussi bien chez les patients avec moins de 10 mesures (85,8 [67,9 ; 95,7] dans le GF vs 84,1 [7,7 ; 99,0] dans le GW, $p = 0,77$) que chez les patients avec plus de 10 mesures (75,1 [58,0 ; 84,7] dans le GF vs 68,8 [57,7 ; 83,1] dans le GW, $p = 0,34$). Par ailleurs, du fait d'une interaction significative entre le traitement (warfarine ou fluindione) et l'âge (< 75 ou ≥ 75 ans), une analyse en sous-groupe a été réalisée, montrant chez les

patients traités par warfarine un TTR plus élevé chez les plus de 75 ans (84,3 [71,0 ; 92,3] vs 75,5 [59,7 ; 93,2], p=0,049).

Le délai médian de contrôle d'un INR hors cible était de 21 jours [14 ; 34] tous AVK confondus, respectivement de 21 jours [14 ; 34] pour la fluindione et de 19 jours [14 ; 33] pour la warfarine (p=0,79).

Les patients recevant un antihypertenseur avaient un TTR plus élevé que les autres (83,6% [67,2 ; 95,1] vs 73,2% [57,1 ; 86,1], p<0,001) ; et ceux traités par antidépresseur un TTR plus bas (67,0% [50,2 ; 85,6] vs 82,5% [66,0 ; 94,1], p=0,007) (*Tableau 2*).

Analyse multivariée

En ajustant sur l'âge supérieur ou égal à 75 ans, le sexe et le score de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (n=258), il n'existait pas de différence de TTR selon le traitement (β [IC 95%] : 0,003 [-0,102 ; 0,109], p=0,95).

Critères secondaires

Au total, 263 des 342 patients inclus (77%) ont répondu au deuxième questionnaire qui s'intéressait aux évènements indésirables (EI), hémorragie ou accident thromboembolique, survenus pendant la période de l'étude. Vingt-huit patients ont déclaré avoir eu une hémorragie sans gravité soit 10,6% (27 patients ont eu une épistaxis et un patient a eu une hématurie macroscopique). Parmi ceux-ci, 17 avaient un INR supérieur à 3 au moment de l'accident hémorragique. Le pourcentage d'INR supérieur à 3 n'était pas significativement plus élevé chez les patients avec hémorragie (11 [0 ; 23]) *versus* sans (9 [0 ; 20]) (p=0,55). Il n'a pas été retrouvé plus d'EI pour l'une ou l'autre molécule (10,9% dans le GF vs 12,7% dans le GW, p=0,68). Quatre évènements thromboemboliques ischémiques ont été recensés : 2 AVC dans chaque groupe.

Discussion

Principaux résultats

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude FLOWER sont conformes au profil des patients traités par anticoagulants oraux pour une FANV[6,8,18–20]. Il s'agit majoritairement d'hommes âgés en moyenne de 75 ans et les principales comorbidités associées sont l'hypertension artérielle, le surpoids, le diabète, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique.

Notre hypothèse ne se vérifie pas, l'équilibre thérapeutique de la fluindione mesuré par le TTR ne diffère pas significativement de celui de la warfarine (respectivement 81,9% et 81,3%, $p=0,98$) et quel que soit l'AVK, 16% des patients inclus ont passé 100% de leur temps à l'équilibre thérapeutique. Par ailleurs, en analyse multivariée, les patients de plus de 75 ans ont un TTR plus élevé.

Il n'a pas été dénombré plus d'accidents hémorragiques ou thromboembolique dans un groupe que dans l'autre et le pourcentage d'INR supérieur à 3 n'est pas significativement plus élevé chez les patients qui ont fait une hémorragie comparés aux patients sans complication hémorragique.

Comparaison avec les données de la littérature

Dans notre étude, le TTR est supérieur à ceux rapportés dans la littérature [10,20,21]. Une étude rétrospective européenne [21] en 2007 a rapporté un TTR médian de la fluindione de 58,1% mais ce chiffre était probablement sous-estimé en raison d'un mauvais report des soins. Il était de 68% chez des patients français recrutés dans des conditions similaires mais avec un suivi de 4 mois [22]. Une essai international randomisé en 2012 [23] retrouvait un TTR médian pour la warfarine de 64% tous pays confondus. Enfin une publication de 2014 [24] portant sur les données de quatre pays Européens a rapporté un TTR médian (tous AVK confondus) de 66,2% pour la France (85,1% des patients était traité par fluindione), de 65,3% en Allemagne (99,4% des patients traités par phenprocoumone), de 66% en Italie (88,7% de patients traités par warfarine) et enfin de 72,6% au Royaume Uni (99,8% de patients traités

par warfarine). Aucune des trois études ne comparait spécifiquement les TTR de la fluindione et de la warfarine chez des patients en soins primaires. Les AVK sont essentiellement initiés à l'hôpital ou par les cardiologues libéraux et reconduits dans 90% des cas par un MG [25]. Avec un TTR aussi élevé, résultats traduisent probablement la confiance des médecins dans la sécurité des AOD. Celle-ci augmentant au fil des années, la substitution par un anticoagulant oral est devenue courante chez les patients difficiles à équilibrer avec un AVK. L'autre explication est LA grande implication des MG pour le suivi de leurs patients avec des demandes de dosage d'INR relativement rapprochées.

Le suivi des patients par leur MG est globalement en accord avec les recommandations internationales. La grande majorité des patients dont l'INR était à l'équilibre a bénéficié au minimum d'un contrôle d'INR mensuel [4,26,27,28]. On note toutefois que pour 141 patients (41,2%), le délai entre deux dosages d'INR a été supérieur à 40 jours. Dans son étude, Schulman a montré qu'une fois le traitement équilibré, le TTR de patients traités par warfarine et ayant bénéficié d'un dosage d'INR toutes les 12 semaines n'était pas inférieur au TTR de patients ayant bénéficié d'un INR dosé toutes les 4 semaines [15]. Lorsque l'INR de nos patients n'était pas dans la cible, un contrôle intervenait dans un délai de 21 jours. Ce délai est trop long par rapport à la demi-vie des deux AVK étudiés [1] [28] et non conforme aux recommandations actuelles [26] [29]. Ce retard était déjà souligné par l'ANSM dans un rapport sur les AVK [30]. L'étude ISAM menée en 2007 [31] a retrouvé un délai de contrôle d'un INR hors cible inférieur à notre étude tout en rapportant des délais de 14 à 18 jours. Rappelons que dans notre étude, l'analyse multivariée a mis en évidence un TTR plus bas chez les patients ayant bénéficié de plus de 6 mesures d'INR sur la période d'observation de 6 mois. Ceci s'explique probablement par le fait que les MG demandent davantage de contrôles sanguins du fait d'un ou plusieurs INR hors cible.

Forces et faiblesses

L'étude FLOWER est à notre connaissance la première en France à comparer les TTR de la warfarine et de la fluindione de patients suivis en ambulatoire par leur MG pour une FANV.

L'absence de différence des valeurs des TTR des 2 groupes étudiés doit être pondérée par la faible puissance de notre étude et la durée de suivi de 6 mois est relativement courte. Cela a pu surestimer le TTR de chacun des AVK étudiés. De même, l'appréciation des risques hémorragique et thromboembolique est à interpréter avec prudence sur une durée aussi courte et repose sur une approche déclarative.

Un biais de sélection doit être envisagé. En effet les patients se rendant au laboratoire sont plus nombreux (70%) que ceux réalisant les prélèvements pour INR à domicile. Les IDE ont pu inconsciemment sélectionner les patients les plus jeunes et mobiles, restreignant le nombre de patients inclus au domicile. Il est probable que les patients réalisant leurs INR à domicile soient plus âgés, avec plus de polymédication et de troubles des fonctions supérieures, donc plus susceptibles de faire des erreurs de prise de traitement. Par ailleurs, il existe dans notre recrutement une surreprésentation de patients traités par warfarine eu égard aux données françaises du choix préférentiel de prescription de la fluindione au cours de la période de recrutement de nos patients (1,2). De plus, l'effet Hawthorne a pu jouer auprès des MG [32]. En effet, ayant connaissance du suivi prospectif des patients, des modifications de leurs habitudes de suivi des INR ne peuvent être exclues. Enfin, malgré plusieurs relances, il n'a été possible de recueillir la feuille d'évènement indésirable que pour 263 patients. Dès lors, des hémorragies graves et/ou des accidents thromboemboliques n'ont possiblement pas été relevés.

Conclusion

Le temps passé dans la zone thérapeutique, mesuré par le TTR, ne diffère pas significativement pour la warfarine et la fluindione administrés en prévention primaire ou secondaire des accidents thromboembolique compliquant une FANV. Nos résultats rejoignent les données déjà publiées concernant le profil des patients atteints de FANV, mais retrouvent pour les 2 molécules un TTR plus élevé autour de 81%, supérieur aux TTR retrouvés dans les études similaires, de l'ordre de 65 à 75 % habituellement. Nos résultats dénombrent peu d'accidents hémorragiques, tous mineurs, avec un TTR supérieur à la valeur recommandée de 70%. Ce point se doit toutefois d'être vérifiée sur une étude de plus grande ampleur et de durée de suivi plus longue. Il pourrait toutefois justifier toutefois l'absence de nécessité de passer d'un AVK à un AOD en cas de TTR élevé, y compris chez des patients traités par fluindione sur la base d'une habitude de prescription française bien ancrée.

Remerciements : Les auteurs remercient les biologistes et le personnel des laboratoires d'analyses médicales : Céline Delavallée (laboratoire Genbio, Clermont-Ferrand), Gilbert Poinas (laboratoire Oxylab, Brioude) et Thomas Charbonnier (laboratoire Sylab, Aurillac). Ils remercient également les médecins généralistes et infirmières libérales qui ont participé à l'étude.

Conflits d'intérêts : aucun

Références

- [1] Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information> (accessed October 2, 2018).
- [2] Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of

- thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2014;16:6–14.
<https://doi.org/10.1093/europace/eut263>.
- [3] Les anticoagulants oraux. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux (accessed June 30, 2020).
- [4] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S.
https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.204S.
- [5] Collings S-L, Vannier-Moreau V, Johnson ME, Stynes G, Lefèvre C, Maguire A, et al. Initiation and continuation of oral anticoagulant prescriptions for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cohort study in primary care in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:370–9. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.10.003>.
- [6] Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:115–24. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.11.012>.
- [7] Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc* 2017;6. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005155>.
- [8] Le Heuzey J-Y, Bassand J-P, Berneau J-B, Cozzolino P, D'Angiolella L, Doucet B, et al. Stroke prevention, 1-year clinical outcomes and healthcare resource utilization in patients with atrial fibrillation in France: Data from the GARFIELD-AF registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:749–57. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.012>.
- [9] Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236–9.
- [10] Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012;126:2309–16.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808>.
- [11] Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* 2003;15:213–6.
<https://doi.org/10.1023/B:THRO.0000011377.78585.63>.
- [12] Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:249–58. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0555-z>.
- [13] Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84–91.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185>.
- [14] 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* 2007;23:83–91.
<https://doi.org/10.1007/s11239-006-9022-7>.

- [15] 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* 2011;155:653–9, W201-203. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00003>.
- [16] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>.
- [17] Apenteng PN, Gao H, Hobbs FR, Fitzmaurice DA, UK GARFIELD-AF Investigators and GARFIELD-AF Steering Committee. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry. *BMJ Open* 2018;8:e018905. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018905>.
- [18] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
- [19] Carroll K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 2001;51:884–6, 889–91.
- [20] Cotté F-E, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther* 2014;36:1160–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.016>.
- [21] Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotans 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* 2007;23:83–91. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-9022-7>.
- [22] Valdelièvre E, Quéré I, Caré B, Laroche JP, Schved JF. [Time in therapeutic range (TTR) and follow-up of patients on vitamin K antagonist: A cohort analysis]. *J Med Vasc* 2018;43:155–62. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2018.02.001>.
- [23] Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012;126:2309–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808>.
- [24] Cotté F-E, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther* 2014;36:1160–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.016>.
- [25] Liard F, Le Heuzey J-Y, Aliot E, Mabo P, Leenhardt A. [Atrial fibrillation and anticoagulation: general practitioner, cardiologist and patient's points of view]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2013;42:e259-270. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.11.010>.
- [26] Mise au point sur le bon usage des AVK 2009. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e41e9188c8a23330bc0f0461821d691.pdf (accessed October 6, 2018).
- [27] January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071–104. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>.
- [28] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.204S.
- [29] Rapport : les anticoagulants en France en 2012 n.d. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf (accessed October 6, 2018).
- [30] Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement 2004. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d1f339cf6a3296be7d1bea049c9dbd2c.pdf (accessed October 6, 2018).
- [31] Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann J-F, Drouet L. [Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with nonvalvular atrial fibrillation]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2006;35:1797–803.
- [32] Roethlisberger FJ, Wright HA, Dickson WJ, Company (U.S.) WE. Management and the worker : an account of a research program conducted by the Western electric company, Hawthorne works, Chicago. Cambridge, Mass. : Harvard University Press; 1939.

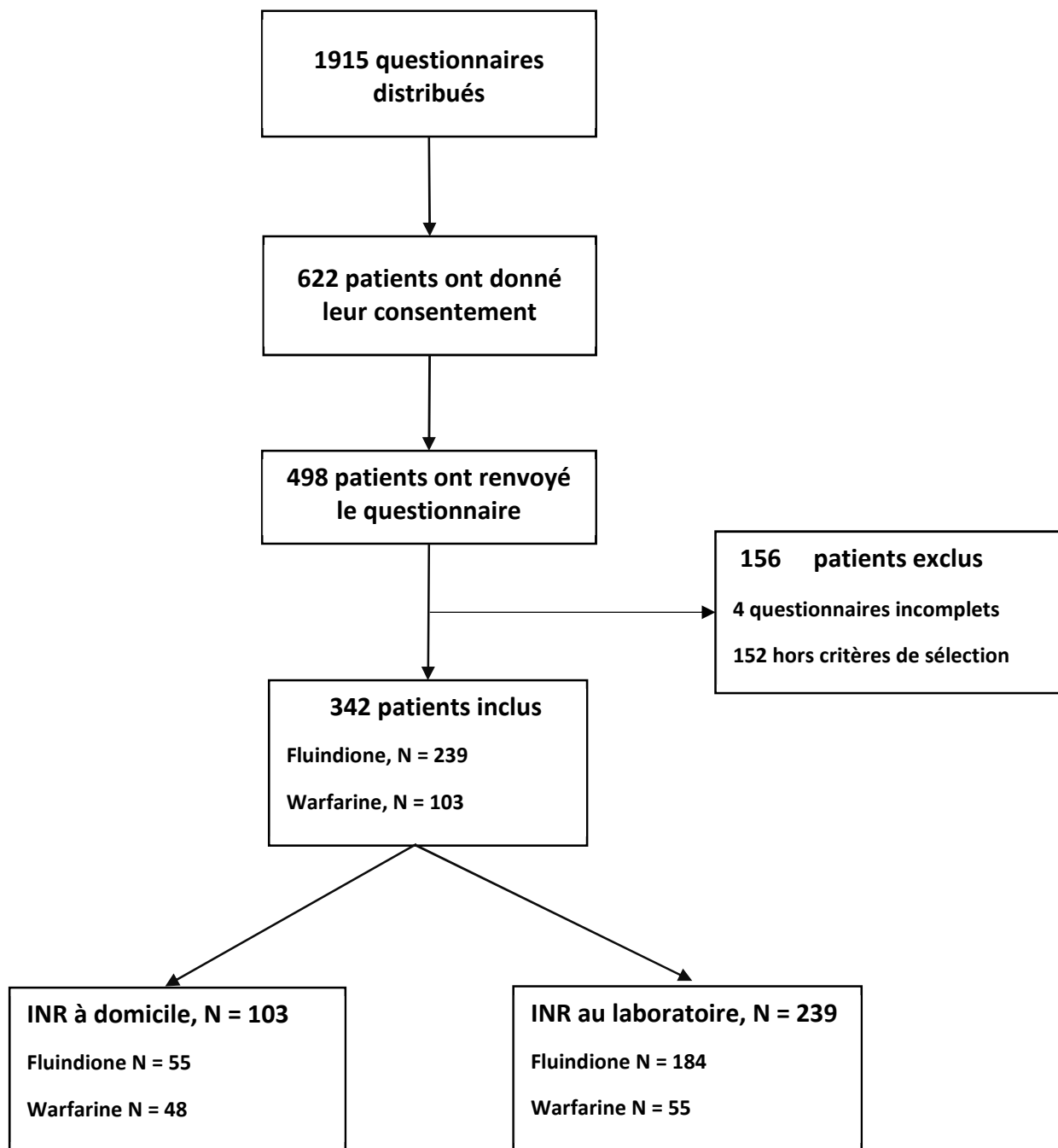
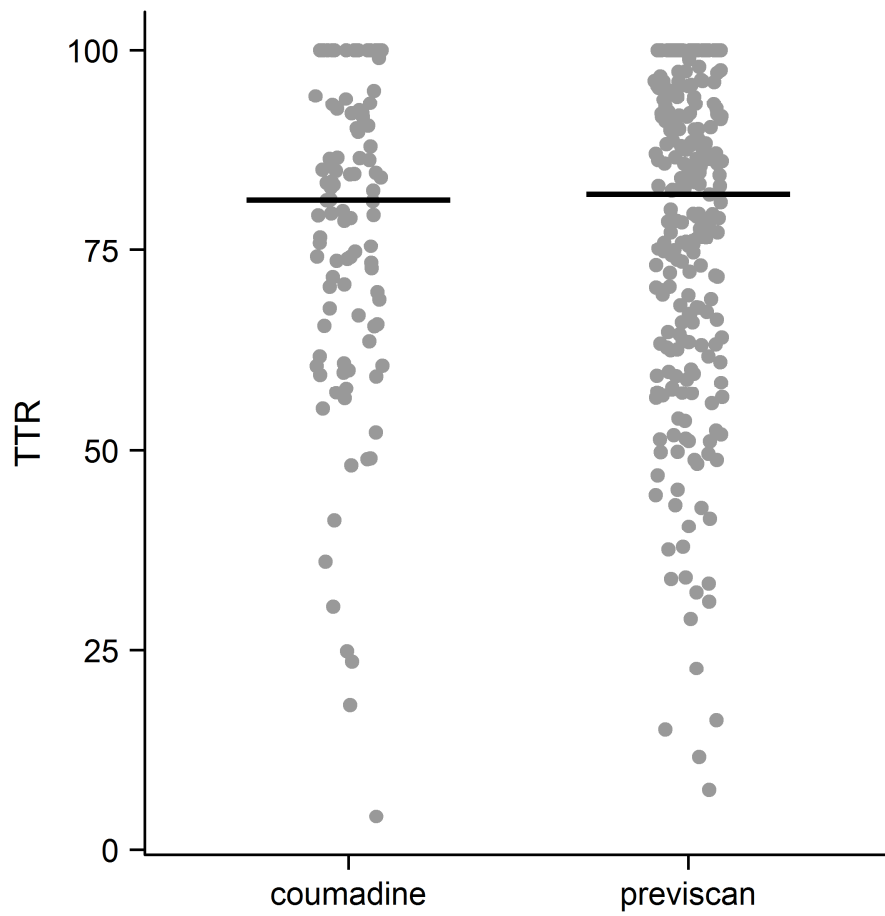


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude



Chaque patient est représenté par un point. L'échelle en ordonnées représente la proportion du temps passé à la cible thérapeutique, 100 = 100% du temps passé à la cible thérapeutique donc entre 2 et 3. La médiane du temps passé à la cible pour tous les patients est représentée par un trait noir.

Figure 2. TTR de la warfarine et de la fluindione

Tableau 1 caractéristiques des participants

	Total (n=342)	Fluindione (n=239)	Warfarine (n=103)	p-value
Sexe masculin, n (%)	226 (66,8)	170 (71,1)	56 (54,4)	0,003
Age (années), moyenne ± ET ^a	75,3 ± 9,8	74,3 ± 9,5	77,6 ± 10,2	0,005
Profession, n=321 (%)				
Agriculteur exploitant	25 (7,8)	9 (4,0)	16 (16,7)	0,003
Artisan, commerçant	41 (12,8)	29 (12,9)	12 (12,5)	
Cadre, profession intellectuelle supérieure	91 (28,4)	69 (30,7)	22 (22,9)	
Profession intermédiaire, employé	90 (28,0)	66 (29,3)	24 (25,0)	
Ouvrier	74 (23,1)	52 (23,1)	22 (22,9)	
IMC ^d , moyenne ± ET	27,2 ± 4,4	27,3 ± 4,5	26,9 ± 4,1	0,36
Alcool, n (%)				
Jamais	102 (29,8)	58 (24,3)	44 (42,7)	0,008
Au moins une fois par mois	49 (14,3)	37 (15,5)	12 (11,7)	
Au moins une fois par semaine	74 (21,6)	55 (23,0)	19 (18,5)	
Tous les jours	117 (34,2)	89 (37,2)	28 (27,2)	
Verres quotidiens ≥ 3, n (%)	24/116 (20,7)	21/88 (23,9)	3/28 (10,7)	0,14
Tabac, n (%)				
Jamais	188 (55,0)	125 (52,3)	63 (61,2)	0,50
Arrêt > 3 ans	124 (36,2)	91 (38,1)	33 (32,0)	
Arrêt < 3 ans	11 (3,2)	9 (3,8)	2 (1,9)	
Tabagisme actif	19 (5,6)	14 (5,9)	5 (4,9)	
INR ^e à domicile, n (%)	103 (30,1)	55 (23,0)	48 (46,6)	<0,001
HTA ^f , n (%)	225/337(66,8)	151/235(64,3)	74/102 (72,6)	0,14
Diabète type 2, n (%)	72/341 (21,1)	52/239 (21,8)	20/102 (19,6)	0,66
AVC ^g /AIT ^h /embolie, n (%)	38/336 (11,3)	24/236 (10,2)	14/100 (14,0)	0,31
AOMI ⁱ /infarctus, n (%)	18/335 (5,4)	14/235 (6,0)	4/100 (4,0)	0,47

Insuffisance rénale, n (%)				
Non	258/339 (76,1)	181/237 (76,4)	77/102(75,5)	0,99
Insuffisance hépatique, n (%)				
Non	288/340 (84,7)	203/238 (85,3)	85/102 (83,3)	0,33
Insuffisance cardiaque, n (%)				
Non	204/275 (74,2)	140/187 (74,9)	64/88 (72,7)	0,09
Score CHA2DS2-VASc ^j , moyenne ± ET	3.3 ± 1,4	3.2 ±1,4	3.5 ± 1,4	0,13
CHA2DS-VASc ≥ 2, n (%)	234/258(90,7)	160/179(89,4)	74/79 (93,7)	0,28
HAS-BLED ^k , moyenne ± ET	2.8 ± 1,1	2.9 ± 1,1	2.6 ± 1,0	0,07
HAS-BLED > 3 n=194 (%)	44 (22,7)	33 (25,0)	11 (17,7)	0,26
Antihypertenseurs et diurétiques, n (%)	276 (80,7)	196 (82,0)	80 (77,7)	0,35
Antidiabétiques oraux, n (%)	50 (14,6)	36 (15,1)	14 (13,6)	0,72
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	38 (11,1)	36 (15,1)	2 (1,9)	<0,001
Antiarythmiques, n (%)	110 (32,2)	81 (33,9)	29 (28,2)	0,30
Corticoïdes, n (%)	3 (0,9)	2 (0,8)	1 (1,0)	1,00
AINS ^l , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
IPP ^m , n (%)	74 (21,6)	50 (20,9)	24 (23,3)	0,62
Antidépresseurs, n (%)	24 (7,0)	11 (4,6)	13 (12,6)	0,008
Hypolipémiants, n (%)	116 (33,9)	96 (40,2)	20 (19,4)	<0,001

^aET : Écart Type ; ^bBEPC : Brevet d'Etude du Premier Cycle ; ^cCAP : Certificat d'Aptitude Professionnelle ; ^dIMC : Indice de Masse Corporelle ; ^eINR : International Normalized Ratio ; ^fHTA : Hypertension Artérielle ; ^gAVC : Accident Vasculaire Cérébral ; ^hAIT : Accident Ischémique Transitoire ; ⁱAOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs ; ^jCHA2DS2-VASc : Congestive heart fealure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Sex ; ^kHAS-BLED : Hypertension, Abdominal liver/renal function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs, Alcohol ; ^lAINS : Anti-Inflammatoires non stéroïdiens ; ^mIPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

Tableau 2 : Facteurs associés au TTR

	Temps passé dans la cible (en %) Médiane [IQR]	p-value
Anti-vitamines K		
fluindione (n=239)	81,9 [63,5 – 94,1]	0,98
warfarine (n=103)	81,3 [65,6 – 92,6]	
Age		
<75 ans (n=153)	79,5 [60,6 – 93,3]	0,32
≥75 ans (n=189)	83,0 [66,3 – 93,8]	
Sexe		
Masculin (n=226)	81,9 [63,8 – 94,2]	0,54
Féminin (n=116)	81,1 [64,8 – 91,7]	
Antihypertenseurs et diurétiques		
Non (n=66)	73,2 [57,1 – 86,1]	<0,001
Oui (n=276)	83,6 [67,2 – 95,1]	
Antidiabétiques oraux		
Non (n=292)	82,4 [65,5 – 93,3]	0,49
Oui (n=50)	76,1 [59,5 – 94,3]	
Antiagrégants plaquettaires		
Non (n=304)	81,1 [64,3 – 93,3]	0,60
Oui (n=38)	83,1 [62,5 – 93,8]	
Antiarythmiques		
Non (n=232)	79,7 [63,3 – 92,0]	0,27
Oui (n=110)	83,8 [65,6 – 95,7]	
Corticoïdes		
Non (n=339)	81,9 [64,1 – 93,8]	NA
Oui (n=3)	65,5 [59,8 – 80,1]	

IPP ^a		
Non (n=268)	81,6 [64,7 – 93,8]	0,77
Oui (n=74)	80,4 [63,2 – 92,0]	
Antidépresseurs		
Non (n=318)	82,5 [66,0 – 94,1]	0,007
Oui (n=24)	67,0 [50,2 – 85,6]	
Hypolipémiants		
Non (n=226)	80,5 [63,2 – 93,8]	0,64
Oui (n=116)	82,6 [67,0 – 93,2]	
Lieu INR ^b		
Domicile (n=103)	80,1 [62,9 – 88,7]	0,08
Laboratoire (n=239)	8,6 [65,8 – 95,1]	
HTA ^c		
Non (n=112)	78,7 [64,7 – 91,9]	0,40
Oui (n=225)	83,4 [64,5 – 94,3]	
Diabète		
Non (n=269)	82,8 [65,5 – 93,8]	0,27
Oui (n=72)	76,0 [60,9 – 91,7]	
AVC ^d /AIT ^e /embolie		
Non (n=298)	82,5 [65,6 – 93,9]	0,17
Oui (n=38)	74,1 [62,5 – 90,2]	
AOMI ^f /infarctus		
Non (n=317)	81,9 [63,8 – 93,9]	0,87
Oui (n=18)	81,0 [73,0 – 89,8]	
Insuffisance rénale		
Non (n=258)	83,3 [66,0 – 94,3]	0,19
Oui (n=42)	79,5 [61,0 – 86,5]	
Ne sait pas (n=39)	75,7 [59,7 – 91,8]	

Insuffisance hépatique		
Non (n=288)	81,6 [65,1 – 93,8]	0,66
Oui (n=4)	87,1 [71,6 – 94,1]	
Ne sait pas (n=48)	79,9 [62,0 – 91,9]	
Insuffisance cardiaque		
Non (n=204)	82,6 [66,0 – 93,3]	0,40
Oui (n=62)	76,8 [60,9 – 90,0]	
Ne sait pas (n=9)	81,3 [76,2 – 88,5]	
Score CHA2DS2-VASc^g		
<2 (n=24)	80,7 [72,7 – 91,7]	0,78
≥2 (n=234)	81,1 [63,2 – 92,2]	

^aIPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons ; ^bINR : International Normalized Ratio ; ^cHTA : Hypertension Artérielle ; ^dAVC : Accident Vasculaire Cérébral ; ^eAIT : Accident Ischémique Transitoire ; ^fAOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs ; ^gCHA2DS2-VASc : Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Sex