

Année 2016

2016 TOU3 1064

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

Par

Mathias GRILLET

Le 19 septembre 2016

MODALITÉS DE PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS EN 2015-2016 EN AVEYRON Enquête au cabinet de 35 médecins généralistes à propos de 210 patients

Directeur de Thèse : Professeur Philippe ARLET

JURY :

Monsieur le Professeur Philippe ARLET	Président
Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIÈRE	Assesseur
Monsieur le Professeur Atul PATHAK	Assesseur
Monsieur le Docteur Jean-Christophe POUTRAIN	Assesseur
Monsieur le Docteur Clément DELMAS	Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIE	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

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

P.U.

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

Professeur Associé de Médecine Générale

Pr VIDAL Marc

Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.

Pr WOISARD Virginie

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

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Philippe ARLET,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ma thèse.

Merci pour votre accompagnement tout au long de mon DES de Médecine Générale en tant que tuteur ; vos conseils et votre disponibilité m'ont permis d'avancer sereinement dans ma formation. La qualité de votre jugement m'a donné confiance en mes travaux.

Enfin, merci pour le travail que vous menez au sein du DUMG de Toulouse et votre vision globale et éclairée de la médecine, notamment du lien étroit entre pratique ambulatoire et hospitalière, trop souvent mis de côté.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus grand respect.

Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIÈRE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Votre connaissance sur les anticoagulants oraux et sur l'éducation thérapeutique des patients correspond particulièrement au sujet de ma thèse. Votre jugement en est d'autant plus éclairant.

Soyez assurée de ma plus grande gratitude et de mon grand respect.

Monsieur le Docteur Jean-Christophe POUTRAIN,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de juger de mon travail.

Vous m'avez fait profiter de vos conseils avisés, de votre expérience et du lien étroit que vous entretenez avec ce magnifique département qu'est l'Aveyron. J'espère à mon tour y trouver ma place.

Recevez ici mon plus grand respect et ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Atul PATHAK,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de l'attention que vous avez portée à ma thèse.

Vos conseils et votre point de vue sur votre spécialité m'ont été d'une grande aide et m'ont beaucoup éclairé lors de notre rencontre, permettant de donner plus de profondeur à ce travail.

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Clément DELMAS,

Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Merci de ta gentillesse et de ta disponibilité pour juger de ce travail.

Ton point de vue en tant que jeune cardiologue m'est particulièrement important : tu représentes la génération de spécialistes avec qui je travaillerais au cours de ma carrière et dont les pratiques sont issues des mêmes enseignements. Ton goût pour la recherche clinique, ton dévouement et ton dynamisme au sein de ta spécialité sont autant d'arguments pour le poids et l'exactitude de ton jugement.

Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Juliette, tu as sublimé notre vie. Grâce à toi, à toute l'attention et le plaisir que je prends à m'occuper de toi, j'ai pu avancer dans ce travail qui me semblait insurmontable. Car la vie ne peut attendre, il faut en profiter et ta venue nous l'a rappelé.

À mes parents, les valeurs que vous m'avez transmises ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous en remercie du fond du cœur et j'espère surtout en être digne. Papa, tes conseils théoriques, pratiques voire philosophiques sur la médecine m'ont donné le goût d'en apprendre tous les jours un peu plus. Maman, merci pour toute ta gentillesse, tout l'amour que tu m'as porté et ton soutien indéfectible tout au long de mes études. Merci d'être vous, je vous aime.... Et comme dirait l'autre, « quand on voit ce qu'on est devenu, des fois, on s'demande... ».

À mon Nico et sa Zuzu, Je ne pouvais pas tout vous dévoiler lors du discours de mariage, seule la partie émergée de l'iceberg ! Merci du fond du cœur de m'avoir supporté au début de mes études, qui furent parfois délicates... Merci de m'avoir inspiré et conseillé par la suite. Evidemment, un grand merci pour la traduction du résumé !

À Agnès et Alain, un immense merci, vous qui m'avez accompagné, beaucoup aidé et toléré durant ces dernières années, surtout certains soirs à quatre heures du matin... Vous êtes ma deuxième famille, vous êtes géniaux !

À Max, tu m'as fait découvrir ce fabuleux métier que nous pratiquons tous les jours. Ton enseignement et les valeurs dans lesquelles il puise sa force feront la route à mes cotés. Ton amitié aussi.

À Motoko, je te remercie pour ton accompagnement lors de mon dernier semestre d'internat et ta présence lors de certaines épreuves difficiles. Tes conseils ont toujours été justes, en médecine comme dans notre passion partagée. Je les suivrai les uns comme les autres, avec beaucoup de gratitude et d'amitié.

À Christine, merci pour ces quelques mois passés sous ta tutelle à Auch ! J'ai pris énormément de plaisir à travailler à tes côtés, tu m'as montré ce qu'être un médecin consciencieux et compétent veut dire. Et surtout merci pour ta constante bonne humeur ! Ta bienveillance à notre égard, Carole, Juliette et moi, finalise le tout.

À Denis, c'est avec un immense plaisir que je viens travailler à tes cotés. Un grand merci à Delphine, Paolo et Neela (mes deux préférés) pour votre gentillesse, votre hospitalité et votre soutien à chacune de nos venues sur Rodez !

À Pierre, j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à tes côtés. Tes enseignements m'ont beaucoup appris, forts de tes années d'expérience en tant que médecin pompiers et généraliste passionné. J'espère t'avoir soulagé dans ta charge de travail et avoir rendu service au mieux à tes patients.

À Charlotte et Matthieu, merci d'avoir été à nos cotés depuis trois ans maintenant, tous les moments et soirées partagées et les conseils distillés. Une belle histoire d'amitié. Prochaine étape : notre mariage (avec Carole bien sûr) !

À Benben et Delph', merci pour toute la gentillesse et la bienveillance qui nous a accompagné. Votre présence contribue largement à notre désir de poursuivre l'aventure dans ce cadre magnifique qu'est l'Aveyron.

À Julie et Nico, merci à vous d'avoir été là, tout simplement parce qu'on rigole bien ! Les moments que l'on passe ensemble ont toujours été de vrais moments de plaisir. Nostalgiques que nous sommes de notre région natale, les accords mets/vins ont été notre bouée de sauvetage !

À tous les copains, aveyronnais, Julie, Juju, Brice, que je rejoins avec énormément de plaisir ; à mes camarades de stage, de Auch, tous les copains de Urgences de Rodez, Yves, mais aussi à Stéphane (qui m'a fait découvrir ce que « Toulouse » voulait dire), à Laure (sans qui Stéphane ne serait rien, pour Juliette aussi !) ; à tous les copains de Lyon, Benoît, qui m'ont accompagné pendant l'externat et qui restent bien au chaud dans mon cœur. Merci à vous.

À mon amour, ma Vie. Comment te remercier et t'exprimer la profondeur de mes sentiments en quelques mots. Tu as su rester patiente avec moi et me conseiller tout au long de mes travaux depuis quatre ans, comme dans notre vie au quotidien. Tu es tout ce que j'ai de plus cher au monde et mon amour pour toi est ce qu'il y a de plus fort. Ce travail (et tout ce que nous ferons ensemble à l'avenir !) ne serait rien sans ta présence à mes côtés. Je t'aime tant.

« Le danger, ce n'est pas ce que l'on ignore,
c'est ce que l'on tient pour certain et qui ne l'est pas. »

Mark Twain

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
ABREVIATIONS	3
TABLE DES ILLUSTRATIONS	4
1 INTRODUCTION.....	5
1.1 Généralités.....	5
1.2 Hémostase et action des anticoagulants	6
1.2.1 Physiologie de l'hémostase.....	6
1.2.2 Pharmacologie des Anti-Vitamines K	8
1.2.3 Pharmacologie des Anticoagulants Oraux Directs	8
1.3 Anticoagulants oraux disponibles en France.....	10
1.3.1 AVK.....	10
1.3.2 AOD.....	16
1.4 Épidémiologie des anticoagulants oraux.....	26
1.4.1 Prescriptions	26
1.4.2 Coûts	27
2 MATERIELS ET METHODES	29
2.1 Objectifs de l'étude	29
2.2 Méthodologie	29
2.2.1 Profil de l'étude	29
2.2.2 Population étudiée	29
2.2.3 Recueil des données.....	30
2.3 Analyses statistiques	32
3 RESULTATS.....	33
3.1 Participation des médecins généralistes	33
3.1.1 Nombre de patients inclus	33
3.1.2 Taux de participation	33
3.1.3 Nombre de réponses par médecins	34
3.2 Caractéristiques de la population étudiée.....	34
3.2.1 Selon le sexe et l'âge	34
3.2.2 Population âgée toutes indications confondues	35
3.3 Prise de connaissance du traitement.....	35
3.4 Modalités de prescription des AOD	36
3.4.1 Primo-prescripteurs.....	36
3.4.2 Molécules prescrites	37
3.4.3 Stratégies thérapeutiques	37
3.4.4 Indications.....	38
3.5 Suivi de la fonction rénale.....	43
3.5.1 Contrôle de la fonction rénale par le primo-prescripteur.....	43

3.5.2	Surveillance de la fonction rénale par le médecin traitant.....	43
3.6	Connaissance du rôle du traitement par le patient	44
3.7	Observance thérapeutique	44
3.7.1	Patients primo-traités par AOD	44
3.7.2	Patients traités en seconde intention par AOD	45
3.7.3	Utilisation du pilulier.....	46
4	DISCUSSION	47
4.1	Représentativité.....	47
4.1.1	A l'échelle nationale	47
4.1.2	À l'échelle départementale	47
4.2	Limites de l'étude.....	49
4.2.1	Biais de sélection	49
4.2.2	Biais de classement.....	49
4.3	Prise de connaissance du traitement lors de la consultation	51
4.4	Prescription et suivi.....	53
4.4.1	Molécules prescrites	53
4.4.2	Primo-prescription d'AOD	54
4.4.3	Indications du traitement anticoagulant.....	55
4.5	Perception du rapport bénéfice/risque/coût.....	61
4.5.1	Médecins Généralistes	61
4.5.2	Cardiologues	62
4.5.3	Autorités de santé	62
4.6	Surveillance de la fonction rénale	63
4.6.1	Contrôle de la fonction rénale par le primo-prescripteur.....	63
4.6.2	Surveillance de la fonction rénale par le médecin traitant.....	63
4.7	Observance.....	64
4.7.1	Utilisation du pilulier.....	64
4.7.2	Observance sous AVK et sous AOD	64
4.7.3	Connaissance du rôle du traitement.....	65
4.7.4	Vers une banalisation du traitement anticoagulant ?	66
4.7.5	Information et éducation thérapeutique : effet sur l'observance	67
5	CONCLUSION	70
	ANNEXES	72
	BIBLIOGRAPHIE	79

ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AVK	Anti Vitamine K
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CCP	Concentré de Complexe Prothrombinique
DCI	Dénomination Commune Internationale
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EMA	European Medicines Agency
EP	Embolie Pulmonaire
ES	Embolie Systémique
ESC	European Society of Cardiology
ETEV	Evènements Thrombo-Emboliques Veineux
FA	Fibrillation Auriculaire
GEHT	Groupe français d'Etude sur l'Hémostase et le Thrombose
GIHP	Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTA	Hypertension Artérielle
INR	International Normalized Ratio
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NYHA	New York Heart Association
PTG	Prothèse Totale de Genou
PTH	Prothèse Totale de Hanche
SMR	Service Médical Rendu
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1. Demi-vies des AVK	8
Tableau 2. Demi-vies des AOD	9
Tableau 3. AVK disponibles en France.....	10
Tableau 4. Score de CHA ₂ DS ₂ -VASc*	11
Tableau 5. Score HAS-BLED	12
Tableau 6. AOD disponibles en France.....	16
Tableau 7. Utilisation des anticoagulants en France en 2013	27
Tableau 8. Coûts des AVK et des AOD.....	28
Tableau 9. Motifs de refus de participation des médecins généralistes	34
Tableau 10. Prise de connaissance du traitement par AOD	36
Tableau 11. Répartition des prescriptions par primo-prescripteur	36
Tableau 12. Répartition des prescriptions selon le score CHA ₂ DS ₂ -VASc	39
Tableau 13. Motifs de relais AVK vers AOD dans la FA non valvulaire.....	41
Tableau 14. Observance selon le traitement anticoagulant	45
Tableau 15. Observance des patients de moins de 75 ans.....	45
Tableau 16. Observance des patients âgés de 75 ans et plus.....	46

Figures

Figure 1. Cascade de la coagulation et action des anticoagulants oraux.....	7
Figure 2. Répartition des patients par tranche d'âge.....	35
Figure 3. Stratégies thérapeutiques	37
Figure 4. Répartition des traitements par indication	38
Figure 5. Traitement de la FA : répartition par tranche d'âge	40
Figure 6. Traitement de la TVP/EP : répartition par tranche d'âge	42
Figure 7. Evaluation de la fonction rénale par le primo-prescripteur	43
Figure 8. Connaissance du rôle du traitement par le patient	44

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités

Les anticoagulants oraux sont des médicaments destinés à fluidifier le sang pour éviter la formation de caillots fibrino-cruoriques. Ils constituent une classe thérapeutique indispensable dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et le traitement des phlébites et des embolies pulmonaires (EP).

Les Anti-Vitamines K (AVK) sont les anticoagulants oraux de référence depuis plusieurs décennies et sont bien connus des médecins. Ils ont cependant de nombreux inconvénients : marge thérapeutique étroite, contrôles biologiques fréquents, nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires, grande variabilité inter- et intra- individuelle de l'effet anticoagulant. Ils représentent ainsi la première cause d'hospitalisation d'origine iatrogène en France et sont responsables de plus de 5000 décès par an (1).

Ces chiffres alarmants ont poussé au développement de nouveaux traitements ayant la même efficacité que les AVK sans en présenter les inconvénients, tant en terme de suivi que de iatrogénie. Depuis 2009, de nouveaux Anticoagulants Oraux Directs (AOD, anciennement nommés « NACO » pour Nouveaux Anticoagulants Oraux) ont été mis sur le marché : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). D'autres comme l'edoxaban seront commercialisés cette année. A l'inverse des AVK, ils ont la particularité d'avoir peu d'interactions majeures et de ne pas nécessiter de contrôle biologique d'efficacité : les études ont montré qu'en l'absence de contrôle ces médicaments étaient aussi sûrs et efficaces que les AVK avec un risque hémorragique *a priori* moindre.

Les bons résultats des études pilotes ont rapidement convaincu les prescripteurs d'adopter ces traitements à la place des AVK, jugés incertains, dangereux et contraignants. Mais les AOD restent des médicaments dangereux dont le recul de prescription est toujours faible. Surtout, les patients inclus dans les essais et leur suivi médical peuvent considérablement différer de la pratique médicale courante. Les observations faites dans les grands essais randomisés doivent être interprétées avec prudence avant d'être appliquées « dans la vraie vie » et sur le long terme.

Réalisée auprès des médecins généralistes aveyronnais, notre enquête avait pour but d'analyser les modalités de prescription et de surveillance des AOD en vie réelle. La connaissance des patients et leur observance étaient aussi évaluées.

1.2 Hémostase et action des anticoagulants

1.2.1 Physiologie de l'hémostase

Les événements qui aboutissent à la formation du thrombus sont déclenchés quand une lésion rompt l'endothélium vasculaire et met le sang au contact des tissus sous-jacents. Ce contact initie une séquence de réactions locales, de la formation du clou plaquettaire à la cascade de la coagulation. La formation du clou plaquettaire initial ne sera pas détaillée ici, les anticoagulants oraux n'intervenant que dans la deuxième phase.

La coagulation se déroule localement autour du clou plaquettaire initial. A chaque étape, une protéine plasmatique inactive est convertie en une enzyme active qui catalyse la formation de l'enzyme suivante de la séquence. A la fin de la cascade, la thrombine (facteur IIa) catalyse une réaction qui active le fibrinogène en fibrine (facteur Ia) qui se stabilise ensuite en réseau grâce au facteur XIIIa, lui-même catalysée par la thrombine. La cascade de la coagulation se compose de deux voies : voie « intrinsèque » et « extrinsèque ». Dans les conditions physiologiques, ces deux voies sont séquentielles, le point les unissant étant la formation de thrombine (*Figure 1*).

Voie intrinsèque

La première protéine de la voie intrinsèque est le facteur XII. Il s'active quand il entre au contact de certaines surfaces dont les fibres de collagène sous-jacentes à une lésion endothéliale. Le facteur XIIa catalyse ensuite l'activation du facteur IX en facteur IXa qui active alors le facteur X en facteur Xa, qui est l'enzyme qui convertit la prothrombine en thrombine. Le facteur VIIIa sert de cofacteur de l'activation du facteur X.

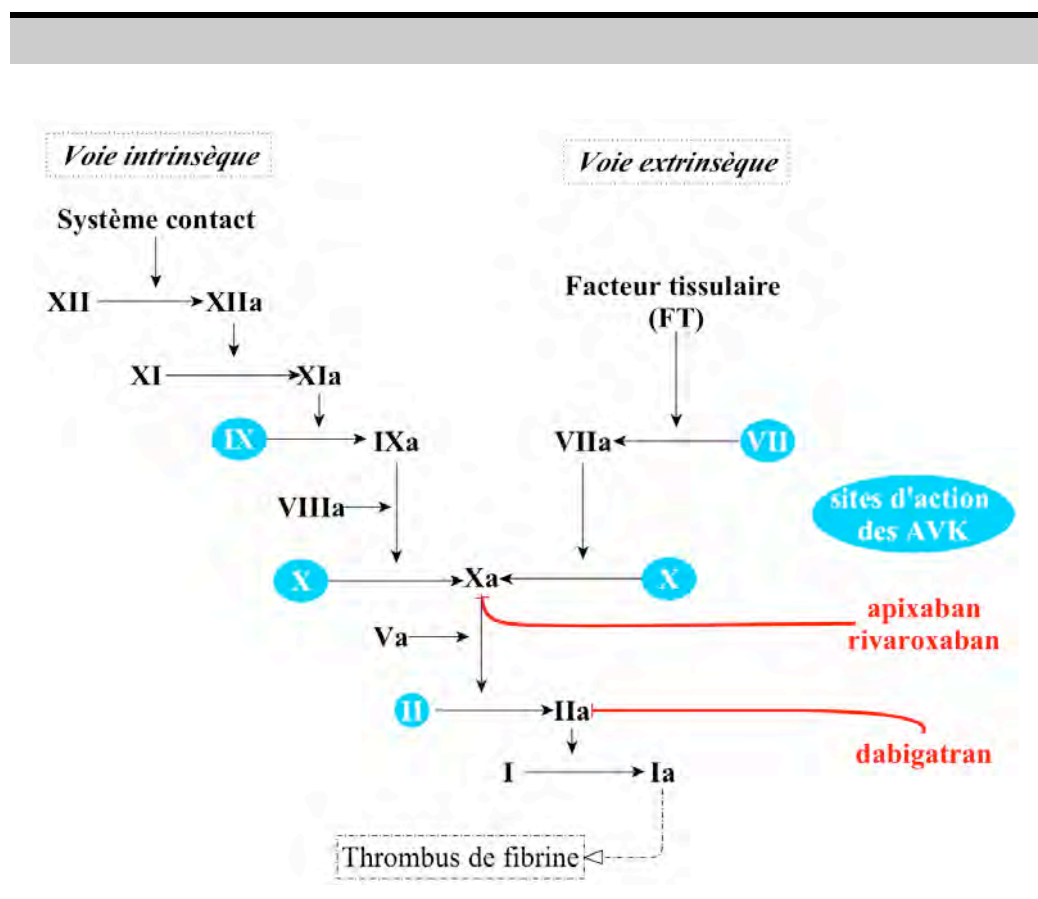
Voie extrinsèque

Elle débute par une protéine appelée Facteur Tissulaire, localisée à la face externe de la membrane plasmique de certaines cellules tissulaires et des cellules de la paroi vasculaire. Le Facteur Tissulaire de ces cellules fixe le facteur VII qui s'active en facteur VIIa. Le complexe Facteur Tissulaire–facteur VIIa de la membrane plasmique catalyse l'activation du facteur X en Xa et celle du facteur IX en IXa, qui contribue à activer plus de facteur X en participant à la voie intrinsèque.

La voie extrinsèque est la voie habituelle d'initiation de la coagulation dans l'organisme. La thrombine n'est initialement produite que par la voie extrinsèque, mais la quantité générée est trop faible pour engendrer une coagulation adaptée et soutenue. Elle est toutefois suffisante pour déclencher le rétrocontrôle positif de la thrombine sur la voie intrinsèque, l'activation des facteurs XI et VIII et des plaquettes. Sont alors réunis les facteurs nécessaires pour déclencher la voie intrinsèque qui assure la génération d'une grande quantité de thrombine nécessaire à une coagulation adaptée.

Les deux voies aboutissent au facteur Xa. Il catalyse la conversion de la prothrombine en thrombine, qui catalyse à son tour la formation de la fibrine. La thrombine contribue également à l'activation des facteurs XI et VIII et du facteur V, le facteur Va servant alors de cofacteur pour le facteur Xa. La thrombine active également les plaquettes. Associés aux plaquettes, les brins de fibrines réticulés insolubles forment le caillot sanguin stable (2).

Figure 1. Cascade de la coagulation et action des anticoagulants oraux



1.2.2 Pharmacologie des Anti-Vitamines K

L'ensemble des facteurs de la coagulation (hormis les facteurs III, IV et VIII) est synthétisé par l'hépatocyte. La vitamine K, intervient dans la synthèse de 4 facteurs de la coagulation : les facteurs II, VII, IX et X (*Figure 1*) (3). Elle est à la fois fournie par l'alimentation et synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes.

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte en inhibant indirectement la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Ils entrent en compétition avec la vitamine K au niveau du site de fixation de la vitamine K réductase et bloquent son cycle d'oxydation-réduction. L'absence des formes actives des quatre facteurs vitamine K-dépendants entraîne un blocage complet de la cascade de la coagulation.

Les demi-vies des AVK sont détaillées dans le *Tableau 1*. Leurs délais d'action sont de 24 à 48 heures en raison de leur action indirecte. Du fait de leurs demi-vies prolongées, l'équilibre d'un traitement par AVK nécessite plusieurs jours et l'effet dure 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement, temps nécessaire à la synthèse de nouveaux facteurs de la coagulation fonctionnels (4).

Tableau 1. Demi-vies des AVK

DCI	Demi-vie
Acénocoumarol	8 à 9 heures
Fluindione	31 heures
Coumadine	36 à 42 heures

1.2.3 Pharmacologie des Anticoagulants Oraux Directs

Les AOD agissent sur la formation du thrombus de fibrine en inhibant l'action de certains facteurs de la cascade de la coagulation (*Figure 1*).

1.2.3.1 Inhibiteur de la thrombine

Dabigatran etexilate

Le dabigatran est un inhibiteur direct, spécifique et réversible de la thrombine. Il inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Le dabigatran etexilate, prodrogue inactive, est absorbé rapidement après ingestion et est converti en dabigatran dans le plasma et dans le foie. La concentration plasmatique maximale est atteinte en moins de 2 heures. Il est métabolisé par le foie puis éliminé par voie urinaire à 85% (4).

1.2.3.2 Inhibiteurs directs du facteur Xa

Rivaroxaban

Le rivaroxaban exerce une inhibition directe, sélective et réversible du facteur Xa, induisant l'inhibition de l'activation plaquettaire et la formation du caillot de fibrine. Il inhibe la formation du thrombus sans inhiber la thrombine. L'absorption est rapide et les concentrations maximales sont atteintes en 2 à 4 heures. Son métabolisme est essentiellement hépatique et son élimination principalement rénale (5).

Apixaban

Il a la même action que le rivaroxaban. Il est rapidement absorbé et les concentrations maximales sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Son métabolisme est hépatique et les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples, principalement rénale et digestive.

Les demi-vies des AOD disponibles en France sont détaillées dans le *Tableau 2* (5).

Tableau 2. Demi-vies des AOD

DCI	Demi-vie
Dabigatran	14 à 17 heures
Rivaroxaban	7 à 11 heures
Apixaban	12 heures

1.3 Anticoagulants oraux disponibles en France

1.3.1 AVK

1.3.1.1 Spécialités

Trois molécules sont commercialisées en France : la fluindione, la warfarine et l'acénocoumarol (*Tableau 3*).

Tableau 3. AVK disponibles en France

DCI	Nom commercial	Présentation
Fluindione	Previscan®	comprimés quadri-sécables de 20 mg
Warfarine	Coumadine®	comprimés sécables de 2 mg et 5 mg
Acénocoumarol	Sintrom®	comprimés quadri-sécables de 4 mg
	Minisintrom®	(Sintrom®) ou 1 mg (Minisintrom®)

1.3.1.2 Indications

Les AVK sont indiqués en prévention de la formation d'une thrombose ou d'une embolie veineuse ou artérielle. Les indications validées sont les suivantes (4, 6) :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, prothèses valvulaires. Dans la FA non valvulaire, l'indication à un traitement par AVK est calculée selon le score de CHA₂DS₂-VASc (*Tableau 4*). Ce score stratifie le risque embolique en fonction de la présence de facteurs de risque. Un score ≥ 1 rend éligible à une anticoagulation orale.

Si le score est égal à 1, un traitement anticoagulant doit être envisagé en se basant sur l'évaluation du risque hémorragique selon le score HAS-BLED (*Tableau 5*) et les préférences du patient (7). Le risque hémorragique est élevé en cas de score HAS-BLED > 3. Ce score a montré une performance diagnostique supérieure à celle obtenue par les scores HEMORR₂AGES pour prédire le risque de saignement (8, 9) ;

- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués: (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...) en relais de l'héparine ;
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'EP et prévention de leurs récives en relais de l'héparine ;
- Prévention des thromboses sur cathéter.

Tableau 4. Score de CHA₂DS₂-VASc*

Facteur	Score
Insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche	1
Hypertension artérielle (HTA)	1
Âge ≥ 75 ans	2
Diabète	1
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique (ES)	2
Pathologie vasculaire**	1
Âge 65-74 ans	1
Genre féminin	1
* Score maximum = 9	
** Antécédent d'infarctus du myocarde, d'artériopathie périphérique, d'athérome aortique	

Tableau 5. Score HAS-BLED

Facteur	Score
HTA	1
Anomalie de la fonction rénale et/ou hépatique	1
Antécédent d'AVC	1
Antécédent de saignement ou prédisposition au saignement	1
INR instable (60% dans la zone thérapeutique)	1
Âge > 65 ans	1
Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool	1 ou 2
<i>1 point par item</i>	

1.3.1.3 Posologies

La fluindione et la warfarine s'administrent en une prise unique quotidienne tandis que l'acénocoumarol s'administre en une ou deux prises par jour. L'adaptation de la posologie des AVK est strictement individuelle et se fait en fonction du dosage de l'INR. Celui-ci est dosé entre 48 et 72 heures après l'initiation du traitement, correspondant aux délais d'action. La dose initiale doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 4 mg pour l'acénocoumarol, 20 mg pour la fluindione et 5 mg pour la warfarine. Il n'est pas recommandé d'utiliser de dose de charge (4). Chez les sujets à risque (poids < 50 kg, insuffisant hépatique, sujets âgés), la dose initiale est habituellement plus faible : 1/2 à 3/4 de la dose de référence. L'ajustement de la posologie est fonction des résultats biologiques et s'effectue par paliers : paliers de 1 mg pour l'acénocoumarol (1/4 de comprimé), de 5 mg pour la fluindione (1/4 de comprimé) et de 1 mg pour la warfarine. Une adaptation plus fine peut se faire par une posologie alternée sur deux ou trois jours. Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait trois jours après la prise de la nouvelle dose ; les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (une à deux fois par semaine). Une fois l'INR équilibré, la surveillance biologique peut-être espacée en fonction du terrain (INR instable, risque hémorragique, observance douteuse...).

1.3.1.4 Contre-indications

Les contre-indications résultent principalement du risque hémorragique. Ce sont les suivantes (10) :

- Antécédent d'accident grave sous AVK (agranulocytose, nécrose cutanée, syndrome néphrotique...) ;
- Altération grave de l'hémostase, constitutionnelle ou acquise ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Lésion hémorragique évolutive ou à risque ;
- Antécédent d'AVC hémorragique ;
- HTA maligne ;
- Grossesse.

1.3.1.5 Interactions

Une alimentation riche en vitamine K (abats, épinards, brocoli, kiwi, avocat, chou-fleur) entraîne une diminution de l'effet anticoagulant des AVK avec un risque de sous-dosage. Il est conseillé aux patients d'avoir une alimentation équilibrée sans variation importante de la consommation des aliments riches en vitamine K (6).

Toute malabsorption (diarrhée, obstruction biliaire, pathologie intestinale chronique) va diminuer l'absorption de vitamine K et potentialiser l'action des AVK avec un risque de surdosage.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et font intervenir des mécanismes variés. Les principaux mécanismes d'interactions médicamenteuses sont (11) :

Potentialisation de l'effet anticoagulant :

- Réduction du métabolisme hépatique : allopurinol, azathioprine, kétoconazole, métronidazole ;
- Augmentation de la fraction libre du médicament : phénylbutazone, indométacine, salicylés, AINS, fibrates, sulfamides hypoglycémiants.

Réduction de l'effet anticoagulant :

- Effet inducteur enzymatique hépatique des AVK : barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, griséofulvine ;
- Diminution de l'absorption digestive : cholestyramine, sucralfate.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR trois à quatre jours après.

L'association des AVK aux antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticagrelor,...) majore le risque hémorragique via l'inhibition de la fonction plaquettaire surajoutée.

La liste complète des médicaments interagissant avec les AVK a été éditée par ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) en janvier 2016 (11).

1.3.1.6 Risques hémorragiques

Les AVK représentent la première cause d'hospitalisation iatrogène en France avec 12,3% des hospitalisations pour causes médicamenteuses. Ils sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable, soit 17 000 hospitalisations/an et 5000 décès/an en France (1). Une étude française de 2014 retrouvait une incidence des hémorragies majeures sous AVK de 3,9/100 patients/an (12).

1.3.1.7 Surveillance

La surveillance clinique repose essentiellement sur la recherche de signes de saignement extériorisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé (asthénie, dyspnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise...) (10, 11).

La surveillance biologique des AVK se fait par le dosage de l'INR (International Normalized Ratio). En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est inférieur ou égal à 1,2. Plus il augmente, plus l'activité anticoagulante est forte. Un INR compris entre 2 et 3 (avec une valeur cible de 2,5) est recherché dans la majorité des indications (dans quelques cas l'INR cible doit être supérieur notamment chez les porteurs de prothèse mécanique). Un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante et un INR

supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation et donc un risque hémorragique. Cette marge thérapeutique, étroite, nécessite une surveillance biologique régulière.

1.3.1.8 Antidote

La vitamine K est l'antidote des AVK. Celle-ci permet la remontée du taux d'activité des facteurs vitamine K-dépendants (II, VII, IX, X) en 12 à 24 heures, à condition que leur synthèse hépatique soit possible. Selon le niveau de surdosage et la présence ou non d'une hémorragie, une interruption temporaire du traitement par AVK est décidée, éventuellement associée à l'administration d'une dose de vitamine K *per os*. L'attitude est bien codifiée et a été instaurée par l'HAS en avril 2008 (*Annexe 1*) (13). Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) peuvent également être utilisés pour antagoniser les AVK en cas d'urgence, à usage strictement hospitalier (4, 14).

1.3.2 AOD

1.3.2.1 Spécialités

Trois anticoagulants oraux directs par voie orale sont disponibles en France (Tableau 6).

Tableau 6. AOD disponibles en France

DCI	Nom commercial	Présentation
Dabigatran	Pradaxa®	gélules de 75 mg, 110 mg et 150 mg
Rivaroxaban	Xarelto®	comprimés de 10 mg, 15 mg, 20 mg (2,5 mg non disponible en France)
Apixaban	Eliquis®	comprimés de 2,5 mg

1.3.2.2 Indications

Les autorités de santé européennes se sont basées sur les résultats d'études cliniques et de méta-analyses de grande ampleur pour délivrer les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). En France, la Commission de la Transparence de l'HAS a ensuite évalué le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de chaque AOD.

Les dates d'AMM, les niveaux de SMR et d'ASMR sont présentés en *Annexes 2 et 3*.

Les AOD sont indiqués dans les situations suivantes :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ;
- Les trois AOD ont prouvé leur non-infériorité comparés à l'enoxaparine pour ces indications (15–22).

- Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risques suivants :
 - Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ;
 - Âge ≥ 75 ans ;
 - Insuffisance cardiaque (classe $\geq$ II de la NYHA) ;
 - Diabète ;
 - HTA.

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont montré leur non-infériorité par rapport à la warfarine dans cette indication (23–26).

- Traitement de la MTEV et prévention de la récurrence sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

Les trois AOD ont montré leur non-infériorité par rapport à la warfarine dans cette indication (27–30). Dans le cas du dabigatran, l'AMM européenne lui a été octroyée très récemment mais il n'y pas encore eu de Commission de la Transparence dans cette indication (31).

Notons que le rivaroxaban est aussi indiqué dans « la prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec l'AAS plus le clopidogrel ou la ticlopidine ». Cette indication est basée sur les résultats d'une étude ayant démontré une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire sous rivaroxaban (32). Le seul dosage du rivaroxaban dans cette indication est à 2,5 mg ; celui-ci n'est pas encore disponible en France car l'inscription au remboursement pour cette indication n'a pas encore été évaluée par la HAS (6, 33).

1.3.2.3 Risques hémorragiques

L'évaluation des risques hémorragiques est basée sur les mêmes essais cliniques que précédemment.

FA non valvulaire

Le dabigatran est associé à un risque moindre de saignements majeurs et d'hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine. En revanche, les saignements digestifs sont plus fréquents sous dabigatran (surtout chez les sujets de plus de 75 ans), de même que le risque d'infarctus du myocarde (23, 34).

Sous rivaroxaban, l'incidence des accidents hémorragiques est similaire à la warfarine. Il y a moins d'hémorragies intracrâniennes mais les hémorragies digestives sont aussi plus fréquentes (24).

L'apixaban a montré sa supériorité sur la warfarine pour les hémorragies majeures et pour les hémorragies intracrâniennes. L'incidence des hémorragies gastro-intestinales était moindre (25).

Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique programmée

Dans cette indication, le risque hémorragique est comparé à celui de l'énoxaparine. Pour le dabigatran, le taux de saignement n'est pas différent (16).

Sous rivaroxaban, il n'y a pas de différence significative mais les données de pharmacovigilance suggèrent une majoration du risque d'hémorragies digestives (18, 19).

Quant à l'apixaban, les taux de saignement sont similaires (20–22).

Traitement curatif de la MTEV et prévention des récives

Le dabigatran présente un risque hémorragique similaire à la warfarine en terme de saignements majeurs mais le taux d'hémorragies gastro-intestinales est plus important (27). Une autre étude montre en revanche moins de saignements majeurs sous dabigatran que sous warfarine (28).

Le rivaroxaban présente un risque hémorragique similaire à la warfarine (29, 30).

Pour l'apixaban, le risque hémorragique est significativement moindre (35, 36).

L'ANSM a lancé en 2014 une analyse post-marketing basée sur les données médico-administratives nationales d'utilisation des AOD. Elle visait à évaluer la balance bénéfice-risque des patients sous AOD comparée à celle des AVK (12). Les résultats de cette étude observationnelle étaient rassurants quant au bénéfice/risque des AOD à court terme et cohérents avec les résultats des autres études observationnelles publiées à ce jour. Ils ne montrent pas d'augmentation du risque hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD (dabigatran et rivaroxaban) versus AVK dans les quatre-vingt-dix premiers jours de traitement. En termes de risques, ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure s'agissant de l'usage prolongé de ces traitements. Une étude avec un suivi plus long prenant en compte l'observance des traitements est nécessaire (37).

1.3.2.4 Posologies

Les posologies des AOD sont complexes et sont détaillées en *Annexe 4*. Le nombre de prises quotidiennes et le dosage du comprimé varient pour une même molécule en fonction des indications mais également en fonction des facteurs de risque de saignement associés. L'âge avancé, l'insuffisance rénale, le faible poids corporel ou certaines interactions médicamenteuses nécessitent de réduire les posologies (6).

1.3.2.5 Place des AOD dans la stratégie thérapeutique

FA non valvulaire (38)

De même que pour les AVK, un score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ rend éligible à une anticoagulation orale par AOD. La Haute Autorité de Santé (HAS) précise que les AVK restent les anticoagulants de référence dans la FA non valvulaire et que les AOD sont une alternative dont la prescription dans la FA est limitée aux cas suivants :

- Patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;

- Patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique justifiant de remplacer un traitement AVK efficace et bien toléré par un AOD. Dans la plupart des cas, les AVK restent la référence, les AOD étant une alternative. Cela dit, le choix de l'anticoagulant devra être fait au cas par cas en fonction des facteurs suivant : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après avoir reçu une information adaptée.

Prévention de la MTEV après chirurgie orthopédique programmée (PTH ou PTG)

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être prescrit en première intention dans cette indication (39–41).

Traitement de la MTEV et la prévention des récurrences

L'apixaban est recommandé en 2^e intention après les AVK dans les mêmes conditions que pour la FA non valvulaire, indiquées plus haut.

Le rivaroxaban est un traitement de première intention dans cette indication.

Le dabigatran n'a pas encore été évalué en France par la HAS dans cette indication (31, 42, 43).

Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine

L'Académie Nationale de Médecine a émis des recommandations sur la prescription des AOD dans les indications des AMM (44). Celles-ci sont concordantes avec les recommandations des autorités de santé publique, notamment de l'HAS et de l'ANSM (6, 38). Considérant les données des essais-pilotes présentées ci-dessus et celles des méta-analyses portant sur ces médicaments, les AOD sont considérés comme peu différents des AVK en termes d'efficacité et de tolérance, en particulier sur le risque hémorragique. Ils sont donc une alternative aux AVK.

Ainsi, la prescription d'un AOD en première intention est considérée comme réglementairement et scientifiquement licite. Mais du fait du recul encore insuffisant en pratique courante, il est conseillé et « plus pertinent » de la réserver aux situations suivantes :

- Patients sous AVK mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible entre 2 et 3 n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- Patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, hors risque hémorragique ;
- Patients qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR ;
- Patients incapables d'adapter convenablement leur posologie à l'INR.

1.3.2.6 Contre-indications (45)

Les contre-indications suivantes sont communes à tous les AOD. Il s'agit principalement de situations qui présentent un risque hémorragique majoré :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Porteurs de prothèses valvulaires nécessitant un traitement anticoagulant ;
- Atteinte hépatique grave associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif ;
- Trouble de l'hémostase ;
- HTA sévère non contrôlée ;
- Saignement évolutif cliniquement significatif ;
- Traitement concomitant par tout autre traitement anticoagulant ;
- Grossesse et allaitement ;
- Risque hémorragique majeur : ulcère gastro-intestinal récent, tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, varices œsophagiennes, malformations artério-veineuses, anévrysmes vasculaires.

Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et de traitement concomitant par kétoconazole, itraconazole, ciclosporine, tacrolimus ou la dronédarone par voie systémique.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min).

1.3.2.7 Interactions

Les principales interactions médicamenteuses communes à tous les AOD sont les suivantes (4) :

- Tous les agents antiplaquettaires ;
- Tous les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (« coxibs ») ;
- Aspirine : quelle que soit l'indication et la dose ;
- Antifongiques azolés ;
- Anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ;
- Antibactériens : rifampicine et clarithromycine ;
- Inhibiteurs de protéases.

Les interactions médicamenteuses spécifiques au dabigatran sont :

- Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, quinidine et vérapamil ;
- Médicaments immunosuppresseurs anti-rejets : ciclosporine, tacrolimus.

Il n'y a pas d'interaction alimentaire connue avec les AOD.

1.3.2.8 Surveillance

Les AOD ne requièrent aucune surveillance de l'activité anticoagulante en routine. Les AOD perturbent de façon non spécifique les tests d'hémostase usuels (temps de céphaline activé, temps de Quick). À ce jour, il n'existe aucun test de la coagulation réalisé sous AOD qui soit fiable en routine, de même qu'il n'existe pas d'intervalle thérapeutique clairement défini pour prédire le risque thrombotique ou hémorragique de ces médicaments (46, 47). En outre, le développement clinique des AOD et les essais de phase III ont été réalisés en l'absence de suivi biologique. La variabilité interindividuelle de ces médicaments semble modérée et la fenêtre thérapeutique relativement large chez les patients sélectionnés. Mais la question de la surveillance biologique se pose dans les populations fragiles (âge avancé, poids extrême, fonctions rénale ou hépatique altérées) ou en présence d'associations médicamenteuses à risque.

Le niveau d'anticoagulation devra être surveillé dans certaines situations à risque hémorragique, sachant qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun test biologique de routine validé.

En outre, des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettent d'approcher le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes :

- Situations d'urgence avec signe de thrombose ou d'hémorragie ;
- Nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant ;
- Risque hémorragique élevé ;
- Suspicion de surdosage.

La HAS recommande le suivi biologique d'un traitement par AOD comme suit (38) :

- Evaluation de la fonction rénale, la fonction hépatique et dosage de l'hémoglobine : avant la mise en place du traitement, au moins une fois par an et en cas d'évènements intercurrents ;
- Chez les patients de plus de 75 ans, pesant moins de 60 kg ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/min : surveillance de la clairance de la créatinine tous les 6 mois ;
- Si la clairance initiale était inférieure à 30 ml/min, surveiller la fonction rénale tous les 3 mois en cas de traitement par apixaban ou rivaroxaban. Le dabigatran est contre-indiqué dans ce cas.

L'absence de contrôle biologique de routine n'exonère pas d'un suivi clinique régulier. Il permet en outre de vérifier la bonne observance au traitement et/ou de surveiller les signes de mauvaise tolérance ou d'hémorragie extériorisée (48) :

- Signes cliniques hémorragiques, en particulier chez le sujet à risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique) ;
- Survenue de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, dyspepsie).

1.3.2.9 Antidotes

Antidotes non spécifiques

Du fait de l'absence de surveillance biologique de l'efficacité d'un traitement par AOD, la question de l'utilisation d'un antidote ne se pose que dans les situations suivantes :

- hémorragie active ;
- acte invasif ou chirurgical programmé ;
- acte invasif ou chirurgical urgent/non programmé.

Les protocoles de gestion du risque hémorragique dans ces situations diffèrent d'un AOD à l'autre. Des agents de réversion non spécifiques sont disponibles : CCP non activés ou activés (Octaplex® ou FEIBA® par exemple) et facteur VIIa humain recombinant. L'efficacité de ces médicaments est controversée et leur sécurité en matière de risque thrombotique dans la population cible n'est pas établie.

En pratique, la nécessité de mettre en place un antidote non spécifique repose essentiellement sur la clairance naturelle de l'anticoagulant. En cas d'hémorragie grave et réfractaire ou de geste invasif urgent, il pourra être décidé de réaliser une épuration plasmatique (dialyse, hémofiltration, plasmaphérèse) ou d'utiliser des facteurs pro-coagulants (49).

En réalité, le recul actuel sur les nouveaux anticoagulants ne permet pas de conclure sur l'efficacité exacte de ces mesures, les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de ces approches étant limitées pour le moment. Les protocoles établis, notamment ceux du Groupe français d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), du Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) ou de la European Society of Cardiology (ESC) reposent surtout sur des réflexions pragmatiques ; ils permettent de gérer l'arrivée sur le marché de ces nouvelles molécules et de les intégrer à la pratique courante (7, 49, 50). Cependant, les données cliniques sur les complications hémorragiques des AOD sont de plus en plus fournies et les propositions sont actualisées comme en témoignent celles du GIHP en 2015 sur la gestion des AOD pour la chirurgie et les actes invasifs programmés (6). L'ANSM a elle aussi publié des recommandations en ce sens (51).

La mise en place de mesures hémostatiques doit donc être décidée de façon individuelle, en fonction du problème hémorragique et de la situation clinique. Les protocoles

et recommandations à suivre dans les situations à risque hémorragique ne seront pas détaillés dans ce travail mais celles de l'ANSM sont disponibles en *Annexe 5*.

Antidotes spécifiques du Dabigatran : Idarucizumab (Praxbind®)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain spécifique du dabigatran. Cet antidote partage avec la thrombine sa structure et son mode de fixation mais n'a pas d'action sur les tests de coagulation. Il est administré par voie intraveineuse et est efficace en 5 minutes.

En septembre 2015, l'European Medicine Agency (EMA) a recommandé l'AMM de l'idarucizumab pour le traitement des hémorragies liées au dabigatran ou devant être opérées en urgence. Il bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France et est à usage strictement hospitalier (52).

Apixaban et rivaroxaban : andexanet alfa et aripazine

L'andexanet alfa reverse les inhibiteurs directs du Xa (apixaban, rivaroxaban). Il antagoniserait l'effet de ces deux AOD en 2 à 5 minutes après l'injection. Cependant, il est pour l'instant difficile d'assurer l'efficacité et la sécurité de l'andexanet alfa dans un contexte d'urgence (53). Le programme de développement clinique est en cours (phase III) (54).

L'aripazine est administrée en une seule dose intraveineuse. Elle se lie aux inhibiteurs oraux du facteur Xa et aux inhibiteurs directs de la thrombine. Le programme de développement clinique de l'aripazine est actuellement en phase II.

Ainsi, seul le dabigatran peut être antagonisé de manière spécifique à l'heure actuelle. Dans l'attente des conclusions des essais cliniques en cours sur les autres molécules, les protocoles émis par les autorités et les groupes scientifiques doivent être suivies (55).

1.4 Épidémiologie des anticoagulants oraux

1.4.1 Prescriptions

Au cours de l'année 2013, on estime à plus de 3 millions le nombre de sujets ayant consommé au moins un anticoagulant oral. La répartition des bénéficiaires de l'Assurance Maladie par type d'anticoagulant est décrite dans le *Tableau 7*, par ordre décroissant d'utilisation (56).

La répartition des patients selon le sexe est similaire quel que soit l'anticoagulant oral. Les patients sous AVK semblent être plus âgés (âge moyen de 73,7 ans pour les AVK, 71,3 ans pour les AOD). La proportion de patients dont l'âge est supérieur ou égal à 80 ans s'élève à plus de 40% pour les AVK et à 30% pour les AOD. Cette différence peut s'expliquer par le maintien sous AVK des patients dont l'INR est stable. Les AOD sont également utilisés en première intention dans la prévention primaire des maladies veineuses thromboemboliques après une chirurgie orthopédique (à la place des HBPM). Cette indication peut toucher une population plus jeune ce qui fait baisser la moyenne d'âge des utilisateurs (6).

Les données de l'Assurance Maladie montrent une forte dynamique de prescription d'AOD depuis mi-2012. En 2013, près de la moitié des patients débutant un anticoagulant oral s'est vu prescrire un AOD. Les AVK restent numériquement majoritaires mais une diminution très nette des initiations de traitement par AVK s'observe de manière concomitante. A partir du printemps 2013, la forte dynamique de prescription des AOD s'est infléchie, vraisemblablement du fait des actions de sensibilisations auprès des médecins et des programmes de surveillance renforcée de ces molécules par les autorités sanitaires françaises mais aussi européennes (6, 56).

Tableau 7. Utilisation des anticoagulants en France en 2013

Molécule	Classe	Utilisation
Fluindione	AVK	62,1%
Rivaroxaban	AOD	12,6%
Warfarine	AVK	9,8%
Dabigatran	AOD	9,1%
Acénocoumarol	AVK	6,1%
Apixaban	AOD	0,3%

1.4.2 Coûts

Le coût mensuel « brut » des traitements anticoagulants est différent d'une molécule à l'autre. En France, les tarifs sont décrits dans le *Tableau 8* (remboursement à 65% par l'Assurance Maladie) (4). D'après l'Assurance Maladie, le coût mensuel d'un traitement par AOD se situe autour de 75 € contre 10 à 15 € pour les AVK. Le coût de l'INR au laboratoire est de 14 € environ, celui de l'INR réalisé par une infirmière à domicile est de moins de 19 €. Le coût mensuel d'un traitement par AVK est cinq fois moins élevé que celui des AOD, même en tenant compte du coût de la surveillance biologique parfois pluri mensuelle (56, 57).

Les coûts « bruts » sont à pondérer par la iatrogénie engendrée, représentée par tous les événements hémorragiques sous anticoagulants. Les conséquences des saignements peuvent être lourdes (surtout pour les saignements intracrâniens) et les coûts de santé publique impliqués importants. Il faut alors comptabiliser hospitalisation, réadaptation, adaptation du domicile, suivi médical, soins de kinésithérapie, aides à domicile... En médecine ambulatoire, les coûts engendrés par les anticoagulants sont très variables. Par exemple, l'introduction d'un traitement par AOD ne nécessite pas de surveillance particulière à l'inverse des AVK pour lesquels l'efficacité n'est pas immédiate et requiert plusieurs jours de traitement par héparine injectable.

Actuellement, il semblerait que le rapport coût/efficacité soit en faveur des AOD en termes de réduction du taux d'hospitalisation (58). Il faudrait confronter ces résultats à la pratique en vie réelle et avoir plus de recul pour évaluer ce rapport. Des études

épidémiologiques françaises concernant les coûts globaux de ces molécules sont nécessaires avant de pouvoir conclure à un surcoût des AOD par rapport aux AVK sur le long terme (59).

Tableau 8. Coûts des AVK et des AOD

	coût de la boîte	nombre de comprimés par boîte
AVK		
Fluindione 20 mg	2,79 €	30 comprimés
Acénomcoumarol 4 mg	2,00 €	30 comprimés
Warfarine 2 mg	1,20 €	20 comprimés
AOD		
Dabigatran 110 mg	74,04 €	60 comprimés
Rivaroxaban 20 mg	69,30 €	28 comprimés
Apixaban 5 mg	70,51€	60 comprimés

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les prescriptions d'AOD des patients suivis par les médecins généralistes aveyronnais.

L'objectif secondaire était d'étudier la connaissance des patients vis-à-vis de leur traitement par AOD. L'observance était évaluée de manière déclarative, en distinguant AVK et AOD lorsque les patients avaient reçu les deux traitements. L'utilisation ou non d'un pilulier pour la gestion quotidienne des traitements était aussi analysée.

2.2 Méthodologie

2.2.1 Profil de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive et transversale. Elle a été conduite de manière prospective dans le département de l'Aveyron, de juillet 2015 à mars 2016.

2.2.2 Population étudiée

Tous les patients traités par AOD qui se présentaient en consultation chez le médecin généraliste étaient inclus.

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

2.2.3 Recueil des données

Diffusion de l'enquête

Les coordonnées des médecins généralistes installés en libéral sur l'Aveyron au moment de la diffusion de l'enquête ont été collectées sur le site de l'Assurance Maladie En Ligne (60).

Tous les médecins généralistes ont été contactés au préalable par téléphone afin d'obtenir leur accord de participation. Ceux qui n'avaient pas pu être joints ont aussi reçu les questionnaires. Les médecins qui refusaient de participer ne recevaient pas les documents mais étaient comptabilisés dans les statistiques pour le motif de leur refus.

Dès le contact téléphonique et l'accord donné, l'enveloppe était envoyée. Les premières enveloppes ont été diffusées fin juillet 2015, les dernières mi-septembre 2015.

Méthode de recueil

L'étude a été réalisée à partir de questionnaires envoyés par courrier postal à tous les médecins généralistes installés sur l'Aveyron qui acceptaient de participer à l'enquête, quelque soit leur spécificité d'exercice (homéopathie, ostéopathie, acupuncture, ...).

Les participants recevaient une enveloppe contenant :

- Une lettre de présentation de l'étude (*Annexe 6*) ;
- Dix questionnaires à remplir (un par patient) ;
- Une enveloppe retour pré-timbrée ;

Il était demandé aux médecins de remplir au minimum six questionnaires avant de les retourner par courrier postal.

Questionnaire (*Annexe 7*)

Le questionnaire a été élaboré afin qu'il soit rapide et simple à remplir pendant la consultation. Il comprenait 14 questions, la plupart à réponse fermée. Les patients étaient interrogés pendant la consultation sans en avoir été informés au préalable.

Concernant les modalités de la consultation, les éléments suivants étaient collectés en cas de données manquantes :

- Nom du médecin ;
- Date de consultation ;
- Date de naissance et sexe du patient ;

Les modalités de prescription et de tenue du dossier médical permettaient de connaître le contexte dans lequel l'AOD était prescrit et comment le médecin généraliste avait eu connaissance de ces éléments. Tous les renseignements complétés dans cette partie étaient à rechercher dans le dossier médical sans questionner le patient :

- Par quel moyen le médecin généraliste apprend l'existence du traitement par AOD ?
- Qui est le primo-prescripteur de l'AOD ?
- Quelle est l'indication du traitement par AOD ?
- Quels sont les antécédents cardio-vasculaires du patient ?
- Le patient a-t-il été traité par AVK antérieurement à la prescription actuelle pour la même indication et si oui, quel a été le motif du passage à l'AOD ?
- Le primo-prescripteur a-t-il évalué la fonction rénale à l'initiation du traitement ?
- Le généraliste a-t-il évalué récemment la fonction rénale (moins d'un an) ?

Les connaissances du patient sur son traitement anticoagulant étaient évaluées de manière déclarative. Seules trois questions lui étaient posées :

- Connaissance du rôle du traitement (« fluidifiant » sanguin) ;
- Evaluation de l'observance :
 - Notion d'oubli de prise de l'AOD ;
 - Notion d'oubli de prise de l'AVK si prescrit auparavant.

Pré-test

Le questionnaire a été diffusé auprès de 4 médecins généralistes installés dans un autre département (Tarn et Garonne) afin de vérifier sa faisabilité et le temps consacré au cours de la consultation.

Leurs réponses n'ont pas été prises en compte dans les résultats.

Les médecins ont pris entre une et trois minutes pour remplir le questionnaire suivant la complexité du cas et la recherche d'informations dans le dossier médical du patient. Le questionnaire a été considéré comme simple à remplir et les modalités de renvoi du

questionnaire (enveloppe pré-timbrée) favorisaient le taux d'adhésion des médecins à l'enquête.

Période de recueil

Les médecins avaient six mois pour inclure au moins six patients et retourner le questionnaire. La date limite de recueil était fixée au 15 mars 2016, afin que les derniers médecins ayant reçu les questionnaires bénéficient de six mois pour y répondre.

2.3 Analyses statistiques

Les données de chaque questionnaire ont été intégrées dans un tableur Microsoft Excel 2011® directement sous forme chiffrée.

Les analyses statistiques appropriées en ont été extraites et exprimées sous forme de nombres et de pourcentages. Aucune analyse comparative n'a été réalisée.

3 RESULTATS

3.1 Participation des médecins généralistes

3.1.1 Nombre de patients inclus

Au total, deux cent dix questionnaires ont été retournés au cours des six mois de recueil. Les derniers questionnaires comptabilisés ont été reçus mi-mars 2016, soit six mois après l'envoi des dernières enveloppes.

Compte tenu du faible taux de prescriptions national d'AOD, nous avons considéré qu'un minimum de 150 patients inclus était nécessaire et suffisant pour avoir un aperçu représentatif des pratiques de prescription dans un département rural qui compte moins de 290 000 habitants.

3.1.2 Taux de participation

Lors de la diffusion du questionnaire, le département de l'Aveyron comptait deux cent trente-quatre médecins généralistes installés en libéral. Ils représentent 45% des généralistes du département (61).

Au total, cent quarante d'entre eux (60%) ont reçu les questionnaires et trente-cinq médecins ont répondu à l'enquête.

Quatre-vingt quatorze médecins (40%) n'ont pas souhaité participer à l'étude pour diverses raisons :

- Trente-neuf par manque de temps à consacrer à l'étude ;
- Trente-six ont pris parti de refuser de prescrire des AOD ;
- Onze ont refusé car ils estimaient que leur pratique était trop éloignée de ce type de prescription (acupuncture, homéopathie, allergologie, sexologie...) ;
- Huit ont estimé ne pas suivre suffisamment de patients traités par AOD pour répondre correctement à l'enquête ;

Ces quatre-vingt quatorze médecins n'ont donc pas reçu les questionnaires.

Ces données sont résumées dans le *Tableau 9*.

Le taux de réponse rapporté aux médecins ayant effectivement reçu le questionnaire est de 25%. Il est de 19% si on le rapporte aux médecins potentiellement prescripteurs d'AOD, incluant ceux qui ont refusé de participer à l'enquête par manque de temps.

Tableau 9. Motifs de refus de participation des médecins généralistes

	n	%
<i>Manque de temps</i>	39	41,5
<i>Refus de prescription d'AOD</i>	36	38,3
<i>Spécialisation</i>	11	11,7
<i>Patientelle sous AOD insuffisante</i>	8	8,5
TOTAL	94	100%

3.1.3 Nombre de réponses par médecins

Chaque médecin devait remplir au moins six questionnaires avant de les retourner. Le taux moyen de questionnaires remplis par médecin est de 6,3, ce qui montre que dans l'ensemble les répondeurs ont bien suivi les consignes établies. Le nombre minimum de questionnaires retourné par médecin est de deux ; le nombre maximum est de douze.

3.2 Caractéristiques de la population étudiée

3.2.1 Selon le sexe et l'âge

L'échantillon comprend quatre-vingt-une femmes (38,6%) et cent vingt-neuf hommes (61,4%). Le sex-ratio est de 1,59.

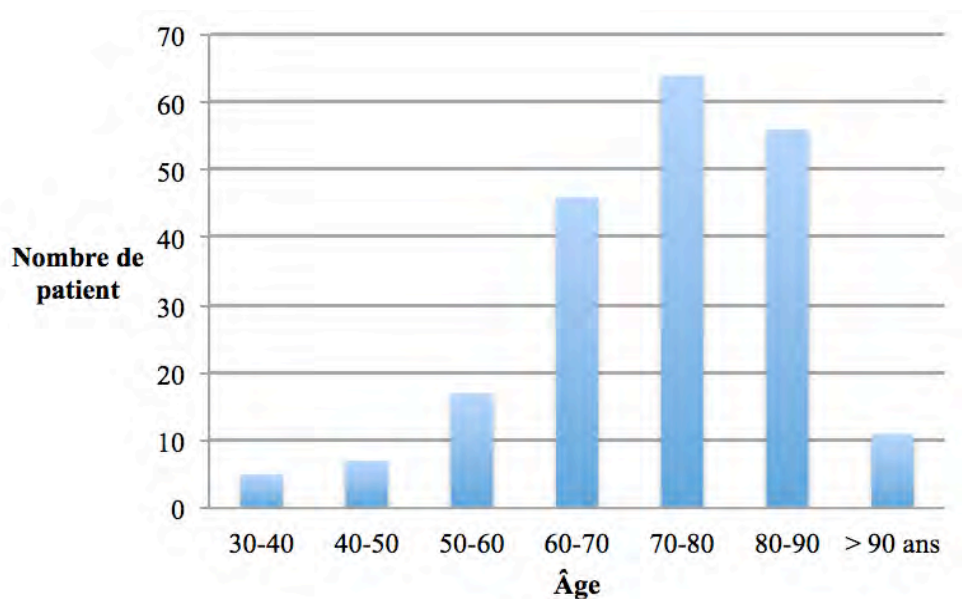
La moyenne d'âge des patients est de 72 ans, similaire pour les hommes et les femmes.

3.2.2 Population âgée toutes indications confondues

Les patients âgés de 75 ans ou plus représentent 50,4% de l'ensemble des patients (n=106) et 26,6% des patients ont 80 ans ou plus (n=56).

La *Figure 2* montre la répartition des patients par tranche d'âge.

Figure 2. Répartition des patients par tranche d'âge



3.3 Prise de connaissance du traitement

Nous nous sommes intéressés à la façon dont le médecin généraliste prenait connaissance du traitement par AOD au cours de la consultation.

Les résultats sont exposés dans le *Tableau 10*.

Tableau 10. Prise de connaissance du traitement par AOD

Modalités	Patient (n=210)	%
<i>Traitement vu dans le dossier patient</i>	112	53,3
<i>Ordonnance présentée par le patient</i>	57	27,1
<i>Information donnée par le patient lui-même</i>	22	10,5
<i>Le généraliste est primo-prescripteur</i>	15	7,1
<i>Contact téléphonique avec le spécialiste</i>	4	2,0

3.4 Modalités de prescription des AOD

3.4.1 Primo-prescripteurs

91% des prescriptions d'AOD sont débutées par un spécialiste (n=191), en priorité par les cardiologues ambulatoires. Parmi les autres spécialistes primo-prescripteurs, on retrouve : chirurgiens orthopédistes (n=2), interniste hospitalier (n=1), anesthésistes hospitaliers (n=2), chirurgien cardiovasculaire (n=1), hématologue (n=1), médecin rééducateur (n=1), gériatre (n=1).

Pour 2 patients, le prescripteur initial n'est pas connu du médecin traitant.

La répartition des prescripteurs est résumée dans le *Tableau 11*.

Tableau 11. Répartition des prescriptions par primo-prescripteur

Spécialités	Nombre de patient (n=210)	%
<i>Cardiologue ambulatoire</i>	89	42,4
<i>Cardiologue hospitalier</i>	60	28,6
<i>Angiologue ambulatoire</i>	25	11,9
<i>Médecin Généraliste</i>	17	8,1
<i>Angiologue hospitalier</i>	4	1,9
<i>Neurologue hospitalier</i>	4	1,9
<i>Autre</i>	9	4,3
<i>Non connu</i>	2	0,9

3.4.2 Molécules prescrites

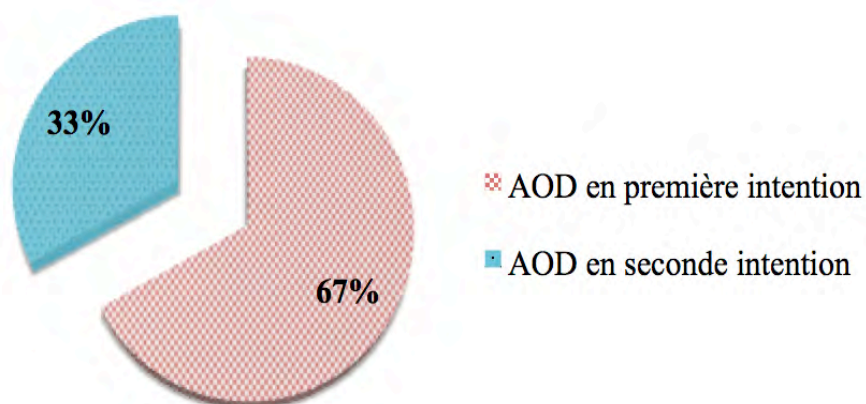
Toutes indications confondues, le rivaroxaban est la spécialité la plus prescrite avec 53,3% du total (n=112). Viennent ensuite l'apixaban (26,2%, n=55) et le dabigatran (20,5%, n=43).

3.4.3 Stratégies thérapeutiques

Au total, 33% des patients (n=69) avaient reçu un traitement par AVK avant de prendre un AOD pour la même indication.

67% patients sont primo-traités par AOD (n=141) (*Figure 3*).

Figure 3. Stratégies thérapeutiques



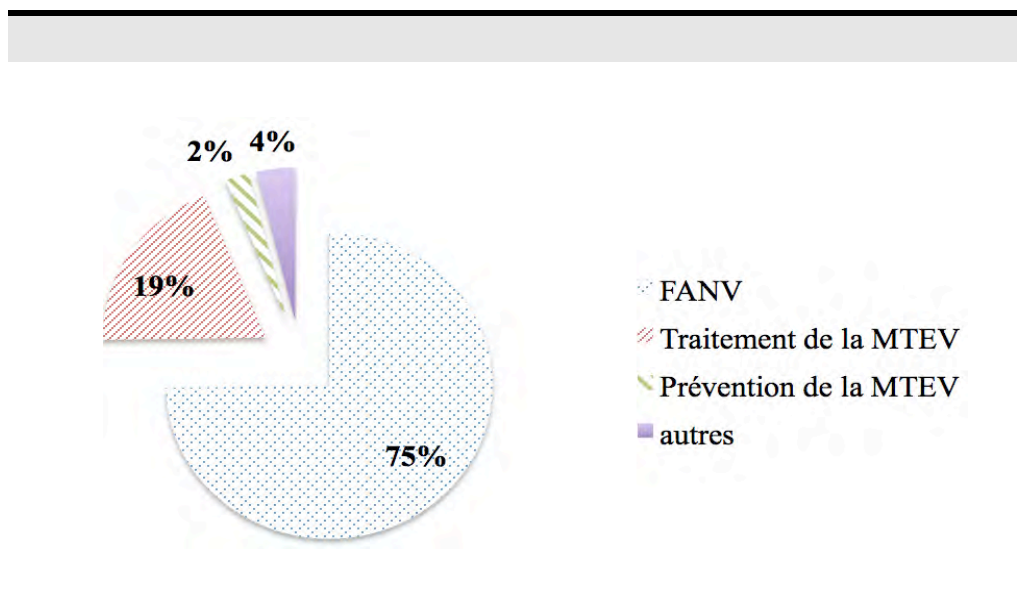
3.4.4 Indications

Sur les deux cent dix patients, 75% sont traités pour une FA non valvulaire (n=157).

19% sont traités après un épisode avéré de TVP ou d'EP (n=40). Très peu (2%) sont traités en prévention des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie de hanche ou de genou (n=5).

Parmi les autres indications (n= 8), sont retrouvées : « tachysystolie ventriculaire » (n=1) ; « flutter » (n=1) ; « extrasystoles ventriculaires isolées » (n=3) ; suspicion d'embolie pulmonaire (n=1) ; nécrose myocardique sans autre indication (n=1) ; « hyperexcitabilité ventriculaire et risque de FA » (n=1). Ces indications sont notées telles quelles sur les questionnaires (*Figure 4*).

Figure 4. Répartition des traitements par indication



3.4.4.1 FA non valvulaire

Pour mémoire, cent cinquante-sept patients atteints de FA non valvulaire sont traités par AOD, soit 75% des patients de la cohorte.

Traitement prescrit

Soixante et onze sont traités par rivaroxaban (45,2%), quarante par dabigatran (25,5%) et quarante-six par apixaban (29,3%).

Terrain cardio-vasculaire

L'indication d'un traitement anticoagulant dans la FA non valvulaire est calculée selon le score CHA₂DS₂-VASc, estimant le risque embolique. Un traitement est recommandé s'il est ≥ 1 .

Une forte majorité des patients était traitée en accord avec les recommandations.

On retrouvait sept patients avec un score CHA₂DS₂-VASc = 0 (4,5%).

La répartition des patients selon le score CHA₂DS₂-VASc est représentée dans le *Tableau 12*.

Tableau 12. Répartition des prescriptions selon le score CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc	n	%
= 0	7	4,5
= 1	10	6,3
≥ 2	140	89,2

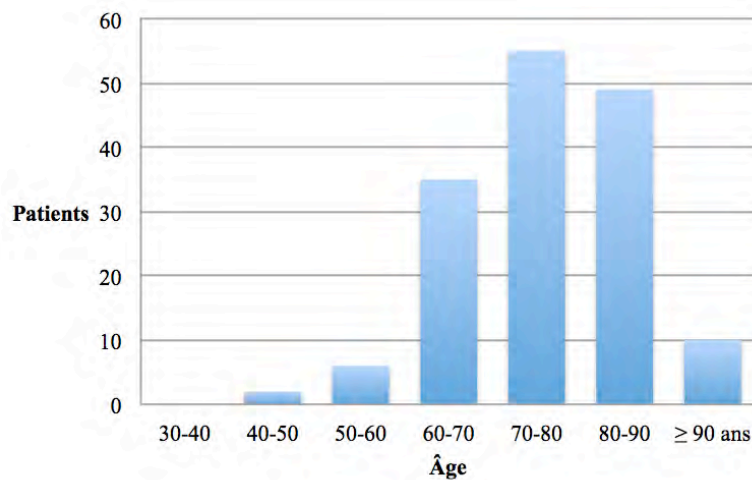
Population âgée

56,7% des patients traités pour FA non valvulaire ont plus de 75 ans (n=89).

37,6% des patients traités pour FA non valvulaire ont 80 ans ou plus (n=59).

La répartition des patients traités pour FA non valvulaire est exposée dans la *Figure 5*.

Figure 5. Traitement de la FA : répartition par tranche d'âge



Stratégies thérapeutiques

56% des patients traités pour une FA ont été traités par AOD en première intention (n=88).

44% des patients ont été traités par AVK auparavant (n=69). Les motifs du passage d'un AVK à un AOD étaient recherchés :

- la labilité de l'INR a motivé le changement de traitement dans 37,7% des cas (n=26) dont neuf du fait d'une mauvaise compliance au traitement.

- 37,7% des prescriptions d'AOD en 2^{ème} intention ne sont pas expliquées par le spécialiste ou non connues du généraliste lors de la consultation.

- dans les autres cas, des événements hémorragiques sous AVK (épistaxis, saignement digestif...) ou des cas d'allergie au PREVISCAN® ont motivé l'arrêt de l'AVK. Un mauvais état veineux est évoqué chez 3 patients âgés ; la présence de comorbidités sans autre précision pour 1 patient.

Les motifs de relais sont exposés dans le *Tableau 13*.

Tableau 13. Motifs de relais AVK vers AOD dans la FA non valvulaire

	(n = 69)	%
<i>Labilité de l'INR</i>	26	37,7
<i>dont : - mauvaise compliance au traitement</i>	9	
<i>- mauvaise compliance au suivi biologique</i>	4	
<i>Evènement hémorragique sous AVK</i>	6	8,7
<i>Choix du patient / Mauvaise compliance</i>	5	7,3
<i>Autres (facilité d'emploi, patient âgé)</i>	1	1,4
<i>Mauvais réseau veineux</i>	3	4,3
<i>Allergie aux AVK</i>	2	2,9
<i>Non précisé / Non connu du Généraliste</i>	26	37,7

3.4.4.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récidives

19% des patients sont traités dans cette indication (n=40). Dans 62,5% des cas, la prescription est initiée par un angiologue (n=25). Dans notre échantillon, ces derniers ne prescrivent que dans cette indication.

Traitement prescrit

Trente-quatre patients sont traités par rivaroxaban (85%), trois par apixaban (7,5%) et trois par dabigatran (7,5%).

Stratégies thérapeutiques

L'AOD est prescrit en première intention dans 77,5% des cas (n=31).

22,5% étaient traités par AVK auparavant (n=9) :

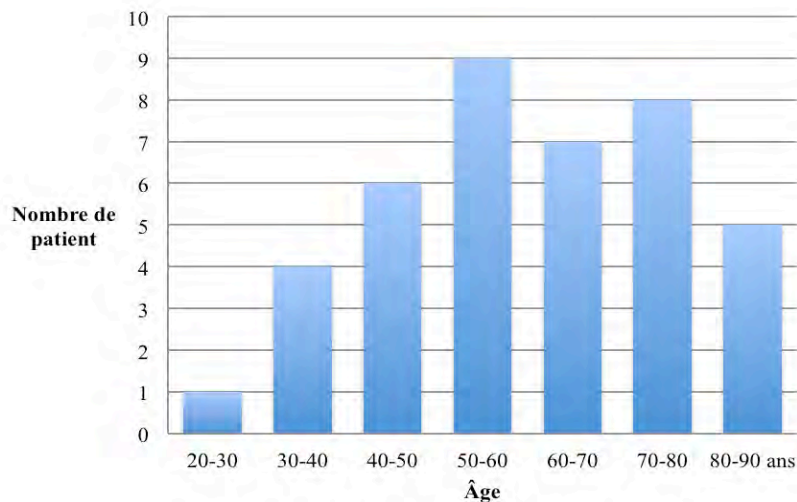
- deux avaient des difficultés à équilibrer l'INR ;
- pour quatre patients, la facilité d'emploi justifiait le changement de thérapeutique (meilleure compliance au suivi) ;
- pour un patient, il s'agissait d'une récidive de TVP sous AVK.

Le changement d'anticoagulant n'est pas expliqué par le primo-prescripteur chez deux patients.

Âge des patients

La moyenne d'âge des patients traités dans cette indication est de 59,8 ans. 22,5% des patients ont plus de 75 ans (n=9) (Figure 6).

Figure 6. Traitement de la TVP/EP : répartition par tranche d'âge



3.4.4.3 Prévention de la MTEV après chirurgie du membre inférieur

Cinq patients sont traités dans cette indication, soit 2,3% des patients de l'échantillon. Leur moyenne d'âge est de 76 ans.

Tous sont traités par rivaroxaban.

Un patient avait été traité par AVK auparavant mais la raison du relais par AOD n'est pas expliquée par le primo-prescripteur (chirurgien orthopédique) ; le médecin généraliste apprend la mise en place du traitement par AOD via l'ordonnance du chirurgien.

3.5 Suivi de la fonction rénale

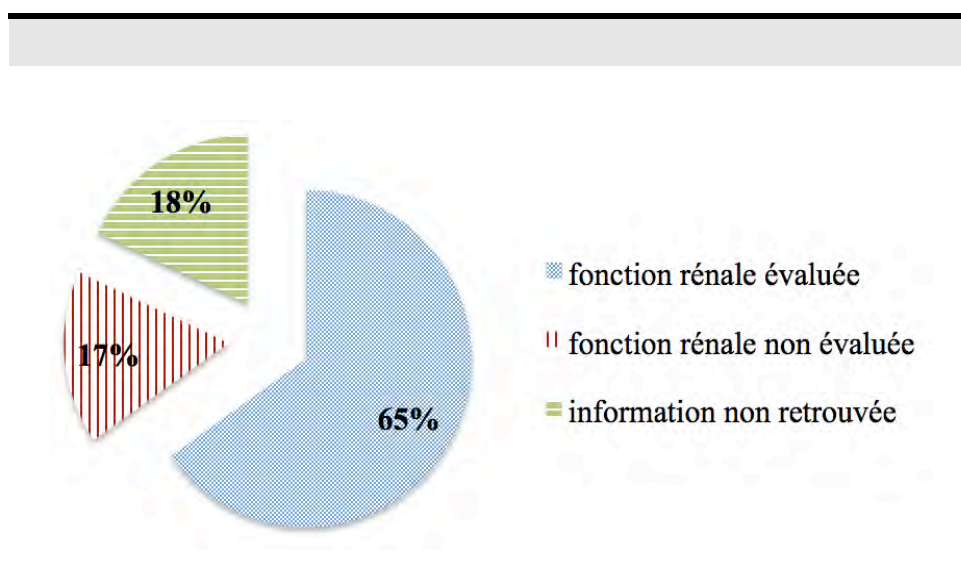
3.5.1 Contrôle de la fonction rénale par le primo-prescripteur

Dans 65% des cas (n=137), le primo-prescripteur a évalué la fonction rénale du patient.

Dans 17% des cas (n=35), le primo-prescripteur n'a pas évalué la fonction rénale du patient avant de débiter le traitement.

Dans 18% des cas (n=38), le médecin traitant ne sait pas si la fonction rénale du patient a été évaluée par le primo-prescripteur avant d'initier le traitement (*Figure 7*).

Figure 7. Evaluation de la fonction rénale par le primo-prescripteur



3.5.2 Surveillance de la fonction rénale par le médecin traitant

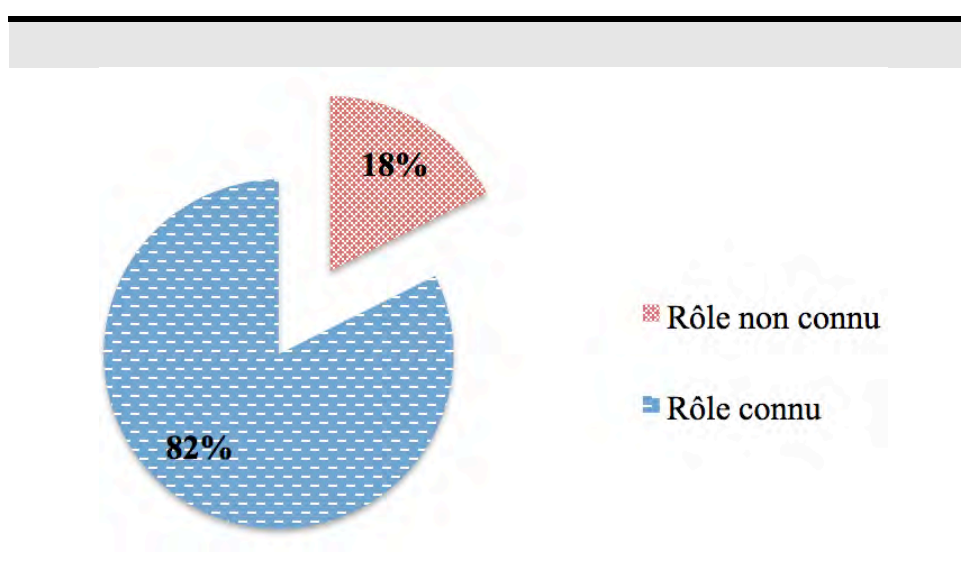
Dans 91,9% (n=193), le médecin traitant possède un dosage de clairance de la créatininémie datant de moins d'un an. Les proportions sont similaires pour la tranche des patients ≥ 75 ans (91% de surveillance récente de la fonction rénale).

3.6 Connaissance du rôle du traitement par le patient

82,4% des patients interrogés (n=173) sont au courant qu'ils prennent un traitement fluidifiant. 17,6% des patients (n= 37) ne connaissent pas l'utilité de leur traitement anticoagulant (*Figure 8*).

23% des cent vingt-quatre patients de plus de 70 ans déclarent ne pas savoir qu'ils prennent un traitement fluidifiant.

Figure 8. Connaissance du rôle du traitement par le patient



3.7 Observance thérapeutique

Au total, 28,6% des patients (n = 60) déclarent oublier au moins une fois de prendre leur traitement anticoagulant par AOD.

3.7.1 Patients primo-traités par AOD

Cent quarante et un patients sont primo-traités par AOD toutes indications confondues (67%).

19,1% d'entre eux déclarent qu'ils leur arrivent d'oublier de prendre leur traitement anticoagulant (n=27).

3.7.2 Patients traités en seconde intention par AOD

Tous âges confondus :

33% des patients (n=69) ont été traités par AVK auparavant, toutes indications et tous âges confondus.

Les résultats d'observance déclarée des patients traités en seconde intention sont reportés dans le *Tableau 14*.

Tableau 14. Observance selon le traitement anticoagulant

	Nombre de patients (n = 69)	%
<i>Pas d'oubli de prise</i>	44	63,7
<i>Oubli des AOD, pas d'oubli des AVK</i>	15	21,7
<i>Oubli des 2 traitements</i>	8	11,6
<i>Oubli des AVK, pas d'oubli des AOD</i>	2	3,0

Patients < 75 ans :

Les résultats d'observance déclarée des patients de moins de 75 ans sont résumés dans le *Tableau 15*.

Tableau 15. Observance des patients de moins de 75 ans

	Nombre de patient (n= 33)	%
<i>Pas d'oubli de prise</i>	20	60,6
<i>Oubli des AOD, pas d'oubli des AVK</i>	9	27,3
<i>Oubli des 2 traitements</i>	4	12,1
<i>Oubli des AVK, pas d'oubli des AOD</i>	0	

Patients ≥ 75 ans :

Les résultats d'observance déclarée des patients de 75 ans ou plus sont résumés dans le *Tableau 16*.

Tableau 16. Observance des patients âgés de 75 ans et plus

	Nombre de patient (n= 36)	%
<i>Pas d'oubli de prise</i>	22	61,1
<i>Oubli des AOD, pas d'oubli des AVK</i>	8	22,2
<i>Oubli des 2 traitements</i>	4	11,1
<i>Oubli des AVK, pas d'oubli des AOD</i>	2	5,6

3.7.3 Utilisation du pilulier

69% des patients n'utilisent pas de pilulier pour la gestion quotidienne de leur traitement (n=145).

Parmi les patients de 75 ans et plus, 42,4% utilisent un pilulier (n=45).

Ces proportions sont très différentes pour les personnes plus jeunes : 19,2% des patients de moins de 75 ans utilisent un pilulier (n=20).

4 DISCUSSION

4.1 Représentativité

4.1.1 A l'échelle nationale

L'enquête a été réalisée dans le seul département de l'Aveyron, dont la population est majoritairement rurale. D'après le Conseil National de l'Ordre des Médecins, près de 89 000 médecins généralistes étaient recensés en France au 1er janvier 2015 (61). Selon les chiffres de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et de Statistiques), environ 15% des médecins généralistes libéraux exerçaient en milieu rural en 2013 (62). La représentativité à l'échelle nationale de notre analyse reste donc assez faible puisqu'elle porte sur les prescriptions des seuls deux cent trente-quatre médecins généralistes aveyronnais.

4.1.2 À l'échelle départementale

4.1.2.1 Participation des médecins généralistes aveyronnais

Sur les deux cent trente-quatre généralistes libéraux en activité lors de l'enquête, trente-cinq ont renvoyé les questionnaires. Ce chiffre peut paraître assez faible mais il est à rapporter aux nombres d'omnipraticiens non spécialisés qui prescrivent des AOD dans leur pratique quotidienne. Le taux de réponse est ramené à 19% si l'on rapporte ces trente-cinq médecins à la proportion de généralistes aveyronnais réellement prescripteurs d'AOD, comme cela a été exposé ci-dessus. Par ailleurs, lorsque l'on compare ces trente-cinq médecins répondants aux médecins ayant accepté de participer à l'étude, le taux de réponse est de 25%. En comparaison, les enquêtes observationnelles de même type diffusées auprès des médecins de manière impersonnelle (par mail notamment) ont un taux de participation autour de 5 à 10%. La participation à notre enquête a donc été sensiblement

meilleure et satisfaisante.

Au plan méthodologique, le remplissage d'un questionnaire pendant la consultation est contraignant pour le médecin généraliste, souvent pressé par le temps. L'utilisation de questionnaires par internet est difficilement applicable, un support papier directement accessible est plus pratique à remplir pendant la consultation. Cette contrainte supplémentaire aurait pu faire chuter le taux de réponse.

En demandant leur accord de participation au préalable, le taux de réponse a été sensiblement augmenté, permettant par ailleurs de recueillir des informations supplémentaires sur les motifs de refus.

Une forte proportion de médecins a accepté de participer mais n'a pas répondu (75%). Cela peut s'expliquer par le fait que certains d'entre eux ne suivent pas suffisamment de patients sous AOD. Certains généralistes suivent en effet moins de 6 patients traités, minimum demandé avant de retourner les questionnaires. Une étude française réalisée en 2014 montrait que 70% des généralistes interrogés déclaraient suivre entre 0 et 5 patients sous AOD dans toute leur patientelle (63). Ces prescriptions restent donc numériquement assez limitées comme le notait l'ANSM en 2014 (6).

4.1.2.2 Prescriptions d'AOD en Aveyron

Concernant les prescriptions, les données de l'Assurance Maladie portent à 1110 le nombre de patients ayant acheté au moins une boîte d'AOD en 2014, contre 1566 en 2015 sur l'Aveyron (64). Notre analyse a porté sur 210 patients traités par AOD sur l'Aveyron. L'étude ayant été conduite sur la deuxième partie de l'année 2015, on peut estimer la proportion de patients interrogés à 27% du total des patients aveyronnais traités sur la moitié d'une année courante. Cette proportion permet une analyse assez représentative des prescriptions d'AOD sur l'Aveyron.

4.2 Limites de l'étude

4.2.1 Biais de sélection

40% des médecins généralistes aveyronnais ont refusé de participer à l'étude pour diverses raisons. Ces prises de position entraînent un biais de sélection car tous n'ont pas reçu les questionnaires.

Pour contrer ce biais, le contact téléphonique de tous les généralistes aveyronnais permettait un recrutement le plus exhaustif possible des médecins prescripteurs en obtenant leur adhésion à l'enquête. Ce procédé évitait aussi les relances puisque l'adhésion était déjà acquise au préalable. Les généralistes qui refusaient de participer à l'enquête car ils estimaient manquer de temps pour y répondre représentent 16,6% du total des généralistes aveyronnais. Ce résultat biaise tout de même la représentativité de l'étude car ces médecins auraient théoriquement été en mesure de répondre à l'enquête.

4.2.2 Biais de classement

Les questions posées portaient sur des informations précises que le médecin avait à sa disposition dans le dossier au moment de la consultation. Le nom du médecin était recueilli. Les données étaient fiables car objectives et ce procédé permettait au besoin de compléter les données manquantes.

Les deux questions posées directement aux patients étaient strictement déclaratives et exposaient à plusieurs biais. D'une part, le biais de minimisation, qui correspond à la situation où l'interrogé tend à répondre comme il pense que l'on voudrait qu'il réponde, afin de renvoyer une image positive. D'autre part, le biais de mémorisation, qui correspond au fait que le patient aura du mal à se souvenir de ses traitements antérieurs. Il ne se souviendra pas toujours de la façon dont il prenait son traitement anticoagulant auparavant ou la fréquence avec laquelle il l'oubliait. Enfin, la subjectivité de l'enquêteur rentre aussi en compte : les questions posées aux patients recevront des réponses différentes selon la manière dont elles sont posées.

Mais il faut noter qu'à l'inverse de la plupart des essais cliniques de grande ampleur,

les patients étaient interrogés sans avoir été sensibilisés au préalable. Ils n'étaient pas triés sur leur capacité de suivi ou sur leur observance. Leurs connaissances leur étaient propres et directement interprétables, avec des données recueillies au plus proche de la réalité donc d'autant plus qualitatives.

4.3 Prise de connaissance du traitement lors de la consultation

Nous nous sommes intéressés à la façon dont les généralistes apprenaient l'existence du traitement au cours de la consultation, ce qui déclenchait l'utilisation du questionnaire.

Le médecin généraliste prend connaissance du traitement par le patient lui-même dans seulement 10,5% des cas, ce qui est nettement insuffisant. Pourtant, tout patient sous anticoagulant devrait être en mesure de l'annoncer aux médecins qui le suivent. Une étude récente montrait que seuls 50% des patients sous AOD en première intention étaient capable de prévenir les professionnels de santé avant tout soin (dentiste, pharmacien). Inversement, 92% des patients sous AVK disaient y penser et 81% lorsqu'ils avaient été traités par AVK puis par AOD (65). Il est impossible de conclure à une différence statistiquement significative (faible effectif, données déclaratives) mais les proportions retrouvées et nos résultats donnent des pistes de réflexion : les patients sous AVK pensent à évoquer leur traitement tandis que les patients sous AOD y pensent peu.

Dans notre enquête, les patients ne sont pas interrogés directement. « Pris sur le fait », la majorité d'entre eux ne pensent pas à évoquer leur traitement par AOD à leur médecin : les patients de notre échantillon n'ont *a priori* pas le réflexe de prévenir le généraliste, ce qui est alarmant.

Les patients pourraient avoir tendance à banaliser leur traitement par AOD, ce qui semble être moins le cas pour les AVK. Les patients ont peut-être tendance à se reposer sur les données présentes dans le dossier médical ou sur l'ordonnance pour rappeler au médecin les traitements pris. A ce titre, dans 27,1% des cas, le médecin généraliste prend connaissance du traitement grâce à l'ordonnance présentée par le patient. C'est souvent le cas des consultations dédiées aux renouvellements du traitement. Mais cette situation se produit aussi lorsque le patient se voit prescrire le traitement par le spécialiste sans que le généraliste n'en soit informé, comme ce fut le cas pour un patient de la cohorte. Le risque est alors de passer à côté de la prescription.

Dans 53,3% des cas, le médecin généraliste prend connaissance du traitement en le retrouvant dans son dossier médical. Le généraliste a souvent reçu un courrier du spécialiste lui annonçant la modification thérapeutique. Mais cette donnée est à mettre en balance avec le résultat suivant : seuls 2% des généralistes interrogés déclaraient avoir eu un contact téléphonique direct avec le primo-prescripteur avant de mettre en place le traitement par AOD. La prescription d'un médicament aussi important qu'un anticoagulant oral demanderait

pourtant une relation privilégiée entre spécialistes et généralistes. Cela permettrait en outre de mieux peser la balance bénéfice/risque d'un nouveau traitement. Cette proportion est trop faible, reflétant une entente spécialiste-généraliste finalement peu mise en valeur.

L'étude ne s'intéresse par définition qu'aux patients sous AOD pour lesquels le généraliste est informé de la présence du traitement. On peut penser qu'un certain nombre de patients sous AOD n'ont pas été interrogés car le médecin n'avait pas connaissance du traitement. Cette proportion, difficile à estimer, pose réellement problème car le risque hémorragique est sous-estimé. Cette situation est potentiellement moins problématique avec les AVK du fait des contrôles réguliers de l'INR. A titre d'exemple, les patients demandent souvent le renouvellement des prescriptions d'INR à faire par l'infirmière, ce qui ne manque pas d'alerter aussi le médecin sur l'existence du traitement.

Cette information doit donc pouvoir être facilement accessible aux généralistes et le patient doit avoir le réflexe de le dire à son médecin. La faible proportion de patients qui annoncent eux-mêmes leur traitement anticoagulant est représentative d'un défaut d'éducation thérapeutique. Dans les cas des AOD, il peut s'agir d'une mauvaise prise de conscience du risque inhérent à ce type de traitement. Nous y reviendrons par la suite.

4.4 Prescription et suivi

4.4.1 Molécules prescrites

L'interprétation des résultats doit prendre en compte le fait que la FA non valvulaire représente l'indication majoritaire (75% des prescriptions de l'échantillon). Le rivaroxaban est la spécialité la plus prescrite avec 53,3% du total des prescriptions. Cette nette prédominance est due au fait que le rivaroxaban, commercialisé en 2008, puis remboursé en 2011 dans la FA non valvulaire, a montré de meilleurs résultats que le dabigatran notamment en terme de tolérance (66). L'apixaban est remboursé depuis 2014 dans la FA et ne bénéficie pas du même recul que le rivaroxaban. Il représente tout de même plus d'un quart des prescriptions. L'apixaban a démontré son équivalence par rapport à la warfarine dans cette indication. Il semble avoir un meilleur profil de sécurité, notamment en termes d'hémorragies intracrâniennes (25). L'argument de la iatrogénie pèse fortement dans la propension des généralistes à prescrire de nouvelles molécules. Une étude a d'ailleurs montré que 35% des généralistes avaient déjà été confrontés à des événements hémorragiques sous AOD ce qui les rend réticents à prescrire ces derniers (63).

Le même type de raisonnement s'applique pour les patients traités après chirurgie orthopédique du membre inférieur (PTH ou PTG) : le dabigatran n'a obtenu qu'une ASMR de niveau V alors que le rivaroxaban a obtenu une ASMR IV comparé à l'énoxaparine dans cette indication, de même que l'apixaban (67).

Enfin, l'apixaban a obtenu l'AMM dans le traitement des TVP/EP et prévention des récurrences plus tardivement que le rivaroxaban, ce qui explique aussi les proportions retrouvées dans cette indication.

Notons que le dabigatran est l'AOD le moins prescrit dans la cohorte. Les récentes plaintes concernant la survenue de décès, le niveau de preuve moindre et les messages diffusés par les autorités de santé auprès des prescripteurs ont pu ralentir sa dynamique de prescription (56).

En l'absence de données fiables comparant les AOD entre eux, il est difficile de recommander l'utilisation d'un AOD par rapport à un autre. Dans la FA non valvulaire, l'HAS a tenté de hiérarchiser ces 3 molécules en fonction de leur ASMR, sans en émettre de recommandations strictes (38).

4.4.2 Primo-prescription d'AOD

91% des prescriptions d'AOD toutes indications confondues sont initiées par le spécialiste. La cardiologie ambulatoire est la spécialité la plus représentée (42,4%). Les médecins généralistes sont à l'origine des prescriptions dans seulement 8,1% des cas.

Ces résultats sont à confronter aux chiffres de l'Assurance Maladie de 2013 : dans la FA non valvulaire, les cardiologues libéraux prescrivaient dans près de trois quarts des cas les AOD en première intention, les généralistes libéraux dans deux tiers des cas. Les médecins hospitaliers se situent à un niveau intermédiaire avec près de 44% de leurs prescriptions d'anticoagulants oraux (56).

Alors pourquoi les médecins généralistes prescrivent-ils proportionnellement moins d'AOD en première intention que les cardiologues ou les spécialistes hospitaliers ?

Dans le cadre du suivi au long cours, les généralistes gèrent leurs patients de manière plus globale que les spécialistes et ont une connaissance plus complète du profil de risque de leur patient (comorbidités, interactions médicamenteuses). On peut donc penser qu'ils ont plus de réserves quant à la sécurité de ces nouveaux anticoagulants au long cours, surtout lorsque le profil de pharmacovigilance n'est pas bien connu (61, 66). L'absence de suivi biologique, plutôt arrangeant pour les médecins généralistes, n'a pas rendu ces derniers moins réticents à la prescription de ces molécules même s'ils concèdent volontiers que cela simplifie leur pratique (68).

Par ailleurs, les AOD restent des traitements relativement récents. Comme nous l'avons vu précédemment, chaque généraliste est relativement peu exposé à ces nouveaux traitements. Dans une étude menée en Alsace en 2013, portant sur l'attitude des médecins face aux AOD, le niveau de connaissance vis-à-vis de ces molécules était jugé significativement meilleur chez les médecins spécialistes que chez les généralistes. La méconnaissance était citée par les praticiens comme étant un obstacle à la prescription des AOD. On peut aussi évoquer que les généralistes sont moins ciblés par l'industrie pharmaceutique que les angiologues ou les cardiologues : un tiers des médecins généralistes sondés déclaraient avoir reçu d'un visiteur médical une information sur les AOD contre plus de trois quarts des cardiologues et deux tiers des angiologues (69).

Les connaissances des médecins généralistes sur ces nouvelles molécules restent donc relativement pauvres ; il en résulte une plus faible propension à prescrire ces molécules.

Les résultats de notre enquête concordent avec la littérature. La prescription d'un

nouveau médicament est le plus souvent initiée par les spécialistes ; les généralistes sont ensuite responsables du suivi et de l'évaluation de l'observance (70). La typologie des prescripteurs a été étudiée en fonction du volume de prescription ou du délai d'adoption d'un nouveau médicament. Les « moyens prescripteurs » sont décrits comme *« des médecins qui éprouvent un besoin de réassurance, reconduisent souvent les traitements spécialisés, ont une vision toujours positive des médicaments, infériorisent leur savoir et leurs compétences et vont donc avoir tendance à beaucoup déléguer aux spécialistes »* (71). Cette « soumission » à la prescription des spécialistes ravive le débat de l'autorité scientifique entre les spécialités médicales (72, 73). Toutefois, on voit à travers la forte proportion de médecins refusant de prescrire ou qui « dé-prescrivent » les AOD, que les prescriptions sont souvent remises en question par les médecins traitants.

Une meilleure collaboration entre spécialistes en Médecine Générale et spécialistes d'organe pourrait être bénéfique à la prise en charge du patient car la balance bénéfice-risque serait mieux évaluée.

4.4.3 Indications du traitement anticoagulant

4.4.3.1 FA non valvulaire

Proportion

Elle représente l'indication majoritaire des AOD. La prévalence de la FA est de 1% dans la population générale et augmente rapidement avec l'âge (17% au-delà de 85 ans). L'incidence de la MTEV est de 1,8/1000 et de 1% après 75 ans (74). Les autres indications ne représentent qu'une faible proportion des patients traités : le traitement anticoagulant préventif de la MTEV après chirurgie de membre inférieur est transitoire et la probabilité de voir en consultation ces patients dans le temps de la prescription est donc relativement faible. Il en est de même pour le traitement préventif ou curatif de la TVP, lui aussi de courte durée. Les fréquences de chacune de ces pathologies expliquent facilement les proportions retrouvées.

Les AOD sont souvent prescrits en première intention

Les AOD sont prescrits en première intention dans la FA dans 56% des cas, allant à l'encontre des recommandations de l'HAS (38).

Quant aux patients pour lesquels un AVK a été prescrit en première intention (44%), moins de la moitié d'entre eux avait un INR trop labile pour justifier un arrêt de l'AVK. La survenue d'évènements hémorragiques, un mauvais état veineux ou la mauvaise compliance au suivi étaient évoqués comme motifs valables d'instauration d'un traitement par AOD.

Prescription d'AOD selon le risque embolique

Les analyses par sous-groupes selon le risque embolique (score CHA₂DS₂-VASc) montrent que près de 5% des patients sont traités avec un score de CHA₂DS₂-VASc égal à 0. La prescription n'est en théorie pas justifiée pour ces patients car le risque embolique est statistiquement très faible.

Cela confirme encore le risque de glissement des prescriptions. On peut imaginer que le raisonnement suivant soit fait à l'initiation du traitement : puisque le traitement est peu contraignant et que les résultats d'efficacité et de tolérance sont présumés bons, autant traiter un plus grand nombre de patients. Les prescripteurs élargissent ainsi les indications alors même que le risque embolique est faible. L'utilité du score de probabilité clinique est discréditée puisqu'il ne débouche pas sur des retombées thérapeutiques adéquates. Certes, le nombre de patients concernés est finalement assez faible et il faudrait savoir qu'elle est la proportion des patients en FA avec un score CHA₂DS₂-VASc ≤ 1 qui ne sont pas traités, mais le problème mérite d'être abordé.

Le cas des personnes âgées

Plus de la moitié des patients traités pour FA non valvulaire ont plus de 75 ans et près d'un tiers des patients ont plus de 80 ans. Ces proportions correspondent aux données de la littérature (75). L'étude française NACORA a montré que les patients qui débutaient un traitement par AOD (rivaroxaban ou dabigatran) étaient statistiquement plus âgés que ceux qui débutaient un traitement par AVK même s'il n'existait pas d'excès de risque hémorragique ou thrombotique selon le traitement (12).

Pourtant, les proportions de personnes âgées, voire très âgées, restent assez faibles dans les essais randomisés. Dans l'essai « RE-LY », seuls 16% des patients inclus ont plus de 80 ans (76) ; dans l'étude « ARISTOTLE », les personnes âgées de plus de 80 ans représentaient 13% de l'échantillon et dans l'étude « ROCKET-AF » 25% des patients avaient plus de 73 ans (24, 25). L'échantillon de notre étude comporte donc sensiblement plus de patients âgés et très âgés que les essais-pilotes des AOD dans la FA.

Toutefois, les anticoagulants oraux restent sous-prescrits chez les personnes âgées, particulièrement à risque d'AVC ischémique puisque l'âge est l'un des facteurs prédictifs le plus significatif de risque d'infarctus cérébral, notamment après 80 ans (77). L'incidence des événements hémorragiques sous AVK chez la personne âgée est l'une des causes de cette sous-prescription d'anticoagulants (9). Dans les analyses en sous-groupes des essais randomisés AOD versus warfarine, les AOD réduisent de façon significative le taux d'AVC hémorragique quel que soit l'âge avec une efficacité au moins équivalente, ce qui a été confirmé dans une méta-analyse de 2014 (78). Mais il n'existe à l'heure actuelle aucune étude ayant analysé spécifiquement l'efficacité et la tolérance des AOD chez les patients âgés alors qu'ils représentent la population la plus concernée et la plus à risque d'événements thrombotiques et hémorragiques.

En pratique, ces molécules sont donc souvent prescrites au-delà des âges pour lesquels elles sont le mieux évaluées. Les données sur les personnes âgées sont assez limitées ce qui pose la question de l'applicabilité des résultats à ces patients, notamment aux plus de 80 ans (79). Les profils des populations étudiées dans ces études sont assez éloignés de la vraie vie et des patients habituellement traités : les sujets sont souvent âgés et présentent fréquemment des syndromes gériatriques (dénutrition protéino-calorique, faible poids corporel, sarcopénie, troubles cognitifs, risque de chutes). Ils sont plus souvent poly-morbides et poly-médiqués ce qui rend l'instauration et le maintien d'un traitement anticoagulant difficile sur le long cours.

La prescription d'un AVK chez les personnes âgées mérite les mêmes critiques. Mais l'existence d'un suivi biologique d'efficacité permet de connaître le niveau d'anticoagulation instantané du patient et d'agir selon le résultat de l'INR, ce qui ne peut être fait avec les AOD. Bien que les interactions médicamenteuses et alimentaires soient très limitées avec ces derniers, les modifications pharmacocinétiques inhérentes aux personnes âgées incitent à la prudence.

La facilité d'emploi de ces médicaments ne doit pas faire oublier les précautions à prendre. La prescription d'AOD chez les patients âgés doit être évaluée au cas par cas sur la base d'une évaluation individuelle et rigoureuse du rapport bénéfice/risque, notamment après

la réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée (80). La notion de « fragilité », développée en gériatrie (perte de poids involontaire, marche lente, activités physiques réduites,...), paraît pertinente pour identifier un sur-risque hémorragique lié à l'utilisation de traitement anticoagulant, en tout cas meilleure que l'estimation de l'âge physiologique arbitrairement définie par un non-gériatre (81).

Le médecin généraliste, qui connaît le patient dans sa globalité, n'a souvent pas instauré lui-même le traitement anticoagulant, ce qui le met en difficulté dans ces situations à risque. Il devra choisir entre la molécule qu'il connaît le mieux, souvent l'AVK, et l'AOD, prescrit par le spécialiste et pour laquelle il est plus ou moins bien formé. Car l'influence d'une primo-prescription par le spécialiste est non négligeable à la fois pour le généraliste et pour les patients. Ces derniers peuvent avoir du mal à comprendre la position du généraliste s'il modifie la prescription du cardiologue, à qui il a d'ailleurs souvent demandé son avis. Le généraliste doit gérer les pressions de prescriptions auxquelles il est soumis (73). La difficulté est alors double et le généraliste pris entre deux positions. S'il est en désaccord avec la prescription initiale du spécialiste et qu'il la modifie, sa responsabilité auprès du patient et du spécialiste est mise en jeu (82).

4.4.3.2 Traitement de la TVP/EP et prévention des récides

Près de 20% des patients sont traités dans cette indication dont 62,5% de prescriptions par un angiologue.

Le traitement par AOD est prescrit en première intention pour près de quatre patients sur cinq. Pourtant, comme dans la FA, les AOD sont recommandés en 2^{ème} intention quelque soit la molécule utilisée, ce qui montre à quel point la pratique est éloignée des recommandations (43).

Pour un cinquième des patients, le changement de traitement d'AVK à AOD était motivé par des motifs valables, tels qu'un INR difficile à équilibrer ou des contraintes de surveillance mal acceptées par le patient.

Notons que trois patients sont traités par dabigatran dans cette indication. Celui-ci a obtenu l'AMM européenne en 2014 mais il n'a pas encore été évalué par l'HAS en France.

Les remarques faites dans la FA non valvulaire sont superposables dans cette indication. En effet, 22,5% des patients de notre étude avaient plus de 75 ans. Les études-pilotes ont inclus des proportions de personnes âgées bien moindres, entre 10 et 17% (27, 29, 30, 35). Le recul reste insuffisant pour cette population.

Le risque de glissement d'utilisation des AOD est là aussi fort. Que ce soit en termes de stratégie thérapeutique ou de spécialité prescrite, ces résultats indiquent que les prescriptions hors recommandations sont courantes.

4.4.3.3 Prévention des ETEV veineuse après chirurgie du membre inférieur

Seuls cinq patients sont traités dans cette indication. Il est donc difficile de conclure à des tendances de prescriptions dans ces conditions. Le très faible nombre de patients recrutés et traités s'explique aisément : il s'agit d'un traitement temporaire de quelques semaines. La probabilité de voir en consultation un patient traité est donc très faible malgré une chirurgie assez répandue.

4.4.3.4 Autres indications

Les autres indications déclarées sont « tachy-systolie ventriculaire », « flutter », « ESV isolées », « suspicion d'embolie pulmonaire », « nécrose myocardique », « hyperexcitabilité ventriculaire et risque de FA ». Elles représentent 4% des patients.

On remarque que ces patients sont traités par AOD dans la limite de leurs indications théoriques. L'Assurance Maladie rapporte que 5 à 10% des prescriptions d'AOD correspondent à des indications non validées (insuffisance hépatique ou rénale, fibrillation auriculaire sur valvulopathie...) (56).

On voit ainsi que les généralistes sont parfois confrontés à des patients pour lesquels ils ne savent pas exactement quelle est l'indication du traitement : l'indication réelle n'est pas clairement expliquée, le dossier n'est pas bien tenu et l'information inaccessible ou le généraliste n'a pas cherché à la connaître. Dans tous les cas, ce dernier prescrit finalement sans savoir pourquoi. Cette démarche est importante à critiquer dans la situation des AOD

tant il s'agit de traitement important et potentiellement dangereux. Les informations mises à la disposition des généralistes doivent pouvoir être clairement identifiables et le médecin doit savoir pourquoi il prescrit. En contrepartie, le patient doit lui-aussi pouvoir expliquer son traitement anticoagulant (nombre de prise, indication) pour en informer le personnel soignant si besoin.

4.5 Perception du rapport bénéfice/risque/coût

4.5.1 Médecins Généralistes

Au premier contact téléphonique, 15% des généralistes aveyronnais ont manifesté un refus catégorique de prescrire ces molécules. Le manque de recul sur les médicaments, l'absence d'antidote et le manque de connaissances des généralistes étaient autant de raisons évoquées pour justifier cette position. Ces données sont en accord avec une étude réalisée récemment analysant les prescriptions des AOD chez les généralistes français : confrontés à une prescription d'AOD qui n'était pas la leur, 22% des généralistes les remplaçaient par un AVK. Le premier motif évoqué est une « conviction personnelle » que la balance bénéfice/risque/coût est en faveur des AVK (63). Plusieurs études ont montré que la méfiance des généralistes vis-à-vis des AOD était en majeure partie due à l'absence d'antidote et l'absence de recul suffisant pour évaluer le rapport bénéfice/risque (68, 69). Le paramètre financier était pris en compte dans cette balance mais n'était pas forcément un argument prépondérant pour le généraliste (83).

On voit que les généralistes sont particulièrement sensibles aux risques hémorragiques et cela s'explique par la pratique quotidienne. Ils sont souvent les premiers impliqués dans la gestion des événements hémorragiques. Or, les AVK sont aisément antagonisables, la procédure est rapide et l'antidote accessible. Les surdosages en AVK sont traités par l'utilisation de vitamine K selon les recommandations de l'HAS (13). Ceci est impossible à l'heure actuelle avec les AOD : un surdosage n'est évoqué qu'en urgence devant une manifestation hémorragique et aucun antidote n'est utilisable en ambulatoire. La prise en charge n'est alors plus préventive mais curative, ce qui peut inquiéter les généralistes et freiner leurs prescriptions.

De la même manière, on peut évoquer le cas des gastro-entérologues soumis à une plus forte incidence des hémorragies digestives sous AOD que sous AVK (78). Ils ont eux aussi ce retour négatif des AOD du fait de la gestion des hémorragies digestives.

4.5.2 Cardiologues

On peut penser que les cardiologues, souvent primo-prescripteurs peuvent avoir tendance à minimiser les risques car ils ne sont pas directement impliqués dans la gestion de événements hémorragiques. Minimales ou graves, les hémorragies sous AOD ne sont pas souvent portées à la connaissance du spécialiste car le patient ne fera pas forcément appel à lui en première intention mais à son médecin traitant.

En outre, s'ajoute le fait que les spécialistes suivent plus l'actualité scientifique de leur domaine de compétence et connaissent mieux les molécules qu'ils prescrivent que les généralistes, dont le champ d'activité est plus large mais moins spécialisé. L'industrie pharmaceutique est très présente dans le domaine de la cardiologie, notamment par l'intermédiaire de visites médicales (68). Les laboratoires tendent à y présenter les études qu'ils ont contribué à financer et dont les résultats sont en faveur de leur molécule (84). Une méta-analyse de 2006 concluait aussi que les résultats d'une étude dépendent directement du type de financement de celle-ci. Il y a davantage de résultats en faveur du médicament expérimenté en cas d'étude financée par le laboratoire qui fabrique ce médicament (85). De plus, les laboratoires ont tendance à présenter avantageusement les nouveaux produits et à dévaloriser les anciens (86).

Pour ces raisons, les cardiologues voient plutôt les bénéfices des traitements prescrits. Leur perception du risque n'est donc pas la même que celle des généralistes. Leur facilité à prescrire les AOD s'explique alors.

4.5.3 Autorités de santé

Ces dernières vont avoir tendance à considérer le facteur coût comme prépondérant en plus des considérations strictement scientifiques. Comme nous l'avons vu, sans considérer les coûts des événements hémorragiques, le prix d'un traitement par AVK, surveillance comprise, est bien moindre que celui des AOD (57). Outre le fait que l'HAS se base scientifiquement sur des études d'équivalence ou des méta-analyses de bonne qualité, il est compréhensible que les recommandations soient émises en prenant en compte ce paramètre.

4.6 Surveillance de la fonction rénale

4.6.1 Contrôle de la fonction rénale par le primo-prescripteur

Il s'agissait de voir si le médecin traitant avait rapidement accès à un dosage de la fonction rénale évaluée par le primo-prescripteur. L'évaluation de la fonction rénale par le primo-prescripteur est fondamentale lors de l'initiation d'un traitement par AOD puisque la posologie doit être diminuée en cas de baisse significative de la clairance de la créatinine.

Cette information est retrouvée dans le dossier médical dans 65% des cas. Cependant, pour 17% des patients de la cohorte, le primo-prescripteur n'a pas évalué la fonction rénale du patient avant de décider la prescription. De même, 18% des dossiers ne présentent pas cette information. Même si la majorité des patients est bien surveillée, les prescripteurs se préoccupent assez peu des précautions d'emploi des AOD puisque la fonction rénale à l'initiation du traitement n'est pas connue dans 35% des cas. A ce titre, l'Assurance Maladie notait dans son rapport de 2013 que dans 10% des cas, les patients avaient plus de 80 ans et une fonction rénale non contrôlée (56).

La présence ou l'absence dans le dossier d'une directive du spécialiste demandant au généraliste d'évaluer la fonction rénale avant de débiter le traitement n'est pas analysée dans l'étude.

4.6.2 Surveillance de la fonction rénale par le médecin traitant

Dans la très grande majorité des cas, les patients ont une surveillance de la fonction rénale dans l'année. Toutefois, près d'un patient sur dix n'a pas de surveillance biologique spécifique ; cette proportion est la même chez les personnes âgées. La surveillance de la fonction rénale par le généraliste est donc globalement satisfaisante même si près d'un patient sur dix de plus de 75 ans n'est pas surveillé correctement. Ceci montre qu'une sensibilisation des médecins généralistes reste nécessaire pour garantir la sécurité des patients.

4.7 Observance

4.7.1 Utilisation du pilulier

On remarque que les patients plus âgés ont tendance à moins oublier leur traitement, quel qu'il soit. On peut expliquer ce paramètre par une utilisation plus répandue du pilulier dans cette tranche d'âge. Près de la moitié des patients de plus de 75 ans utilisent un pilulier pour ne pas oublier leurs comprimés alors que moins d'un cinquième des patients de moins de 75 ans en fait l'usage. Il ne s'agit vraisemblablement pas du seul facteur expliquant ces résultats mais il confère une importance particulière aux recommandations des autorités de santé promouvant l'utilisation d'un pilulier (38). Grâce, entre autres, à son utilisation, les personnes âgées oublient moins leur traitement que les patients jeunes, corroborant les résultats précédents sur l'observance thérapeutique par tranche d'âge.

L'oubli d'une prise d'AOD ayant un retentissement immédiat sur le degré d'anticoagulation du fait de leur demi-vie courte. Leur efficacité est très sensible à l'oubli d'une prise. En outre, pour les AVK la surveillance régulière de l'INR permet d'ajuster la posologie et de renforcer le savoir-faire du patient vis-à-vis de son traitement (65). L'utilisation du pilulier est donc particulièrement importante pour que les patients prennent correctement leur traitement par AOD en l'absence de surveillance biologique.

Une importante proportion de patients de notre étude oublie de prendre son traitement anticoagulant. Pourtant selon l'OMS, résoudre le problème de la non-observance thérapeutique serait bien plus efficace que l'avènement de n'importe quel nouveau progrès médical (87). On comprend alors l'enjeu de promouvoir à la fois observance et éducation thérapeutique.

4.7.2 Observance sous AVK et sous AOD

28,6% des patients de notre échantillon déclarent oublier leur traitement, quel qu'il soit. Notre étude porte aussi sur la propension des patients à oublier préférentiellement les AVK ou les AOD lorsqu'ils ont reçu les deux traitements. Dans le sous-groupe des patients traités antérieurement par AVK, 63,7% déclarent ne pas oublier leur traitement quel qu'il soit tandis que 21,7% déclarent ne pas oublier l'AVK alors qu'ils oublient leur AOD. Les proportions sont équivalentes quelque soit la tranche d'âge.

Une étude japonaise retrouvait aussi des taux d'adhésion aux AOD moindres qu'aux AVK (88). Une étude rétrospective récente montrait que moins de 50% des patients sous AOD étaient observants à un an de suivi contre 40% sous AVK (89).

L'interprétation des chiffres de notre enquête doit donc rester prudente : ceux-ci sont probablement sous-estimés du fait du caractère déclaratif, ces données étant recueillies à l'interrogatoire des patients. On peut imaginer qu'un patient aura tendance à nier une mauvaise observance pour ne pas déplaire à son médecin.

Il existe également un biais de mémoire : les patients ont tendance à mieux se souvenir des traitements qu'ils prennent sur le moment (et de leur observance) que ceux pris auparavant. Une étude danoise montrait d'ailleurs que plus de 75% des patients sous AOD étaient observants durant la première année de traitement (90). L'observance des patients sous AOD nécessite donc d'être étudiée sur le long terme car l'observance des patients peut évoluer en fonction du temps passé sous AOD.

4.7.3 Connaissance du rôle du traitement

Dans notre étude, un cinquième des patients sous AOD ne savent pas qu'ils prennent un traitement fluidifiant, quel que soit l'âge.

Ce résultat est en accord avec celui d'une enquête récente, qui montrait que seuls 36% des patients sous AOD se souvenaient avoir reçu une information sur le traitement par AOD, en majorité par le médecin traitant, puis le pharmacien et l'infirmière. Le spécialiste n'était pas cité comme informateur (65). Il s'avère alors nécessaire que le médecin généraliste prenne le relais pour informer correctement les patients.

Ce chiffre est important et il reflète au moins plusieurs vérités : au vu de la proportion de patients âgés et très âgés, sont probablement inclus un certain nombre de patients atteints de troubles mnésiques pour lesquels la connaissance de leur traitement sera toujours relative. Se pose alors la question du maintien d'un traitement anticoagulant efficace, quel qu'il soit, chez ces patients à fort risque iatrogène. C'est la question posée par les auteurs d'une étude dédiée aux traitements anticoagulants dans la population gériatrique, pour qui il est nécessaire de rester très vigilant quant à la pertinence de la mise en place de ces traitements (80). Celle-ci devrait être réfléchie au cas par cas. Notre étude reste cependant limitée par le fait que seuls les patients traités sont recensés. Les patients pour lesquels une anticoagulation efficace serait indiquée mais chez qui il a été jugé préférable de ne pas la mettre en place ou la maintenir

(contre-indications relatives, risques de chute,...) n'ont pas participé à l'étude. Il serait pertinent d'étudier cette population dans son ensemble afin d'analyser si la balance bénéfice-risque est correctement évaluée.

On peut aussi se demander si les patients interrogés ont une connaissance suffisante de leur traitement. Il a été montré que seul un patient primo-traité par AOD sur deux est capable de dire quel médicament est l'anticoagulant sur son ordonnance (65). Le traitement ne leur a apparemment pas été suffisamment expliqué pour qu'ils en retiennent l'utilité. Il n'est évidemment pas rare que les patients ne soient pas assez informés ou qu'ils comprennent mal ce que le médecin leur a dit, ce qui est problématique vu le nombre de professionnels de santé impliqués dans la délivrance du médicament (médecins, pharmacien, paramédicaux,...). On peut imaginer que la situation est quelque peu différente pour les AVK : les dosages réguliers d'INR permettent aux patients de garder à l'esprit l'utilité de leur traitement, souvent rappelée par l'infirmière qui fait le prélèvement ou par le médecin qui dicte la conduite à tenir en cas d'INR hors cible thérapeutique. Les résultats de notre enquête sur l'observance des patients sous AOD et/ou sous AVK tendent à le démontrer.

4.7.4 Vers une banalisation du traitement anticoagulant ?

Pour tenter d'expliquer nos résultats sur l'observance, on peut d'abord penser que les patients ont une meilleure connaissance de leur traitement par AVK : dosages répétés d'INR, interprétations faites par le médecin traitant et nécessité d'ajuster les doses selon l'INR sont autant de « piqûres de rappel » permettant de maintenir une pression éducative. La nécessité, l'intérêt et les risques du traitement sont régulièrement rappelés.

Il a été montré que les patients sous AOD présentent peu de compétences pour la gestion quotidienne de leur traitement, surtout s'ils sont naïfs de traitement anticoagulant. De même, la moitié des patients mis sous AOD en première intention ne connaissent pas le nom du médicament anticoagulant sur leur ordonnance et moins d'un quart des patients connaissent les risques de surdosage (65).

L'absence de surveillance biologique a pu entraîner une certaine banalisation du traitement anticoagulant avec un manque de prise de conscience de l'utilité d'un tel traitement, tant du côté des patients que des médecins. L'enquête réalisée en France en 2013 montre d'ailleurs que les médecins généralistes redoutent une banalisation des AOD par une trop grande simplification de prise et de surveillance (68). Nous avons d'ailleurs remarqué

que cette tendance à l'inobservance est légèrement plus marquée chez les patients plus jeunes (≤ 75 ans). Or, Il a été reconnu que l'inobservance touche plus les personnes âgées, notamment à cause du problème de poly-médication qui lui est lié (91). Nos résultats pourraient conforter l'hypothèse d'une banalisation du traitement par AOD chez les patients plus jeunes, moins impliqués dans leurs problèmes de santé en général.

Pour certains patients, la mauvaise observance du traitement par AVK (à l'origine d'un déséquilibre de l'INR) est évoquée comme argument pour la mise en place d'un AOD. Pourtant, nous avons vu que l'observance aux AOD est souvent moindre qu'aux AVK. Cet argument est donc peu convainquant, le changement vers un traitement pour lequel le suivi de l'observance est moindre ne les rendra pas plus observant, surtout à long terme.

4.7.5 Information et éducation thérapeutique : effet sur l'observance

Dans notre enquête, l'observance aux AOD a tendance à être moins bonne qu'elle ne l'est aux AVK quand les patients ont reçu les deux traitements. Nous avons déjà discuté de l'influence de la surveillance biologique sur l'observance aux AVK.

Mais de manière plus globale, la plupart des médicaments prescrits ne nécessitent pas de surveillance biologique. Il serait alors intéressant de comparer l'observance aux AOD à celle aux autres traitements dont la surveillance est similaire.

On sait que l'adhérence aux traitements, quels qu'ils soient, reste assez limitée. En effet, on estime que près de 50% des patients atteints de pathologie chronique ne suivent pas suffisamment leurs thérapeutiques pour obtenir les bénéfices optimaux (92).

Une mauvaise observance à toute thérapeutique est donc néfaste. Ici, le risque thrombotique est particulièrement important en l'absence de traitement anticoagulant bien suivi : en l'absence de traitement anticoagulant dans la FA, on estime à 2,2%/an le risque d'AVC ischémique si le score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ est égal à deux ; il est de 6,7%/an en cas de score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ égal à cinq (93).

Dans notre échantillon, plus de 40% des patients déclarent oublier leur traitement, tous âges confondus. Une solution est d'adapter le suivi au cas par cas en ciblant les patients les plus à risque de ne pas être observants. Les premiers résultats de l'essai « AEGEAN » concluent à l'absence d'utilité des programmes d'éducation thérapeutique sur l'adhérence des patients sous apixaban. Celle-ci est de 80%, similaire dans deux groupes comparés, avec ou sans programme d'éducation thérapeutique mais après avoir reçu une information complète

sur le traitement (94). Soumis à des critiques méthodologiques (biais de sélection), une étude complémentaire sur l'adhérence des patients sous AOD en vie réelle est nécessaire.

Même si les études-pilotes comparant les AOD aux AVK montrent de très bons résultats en termes d'efficacité et de sécurité, les résultats ne correspondent pas tout à fait à la vraie vie car les patients sélectionnés y sont souvent plus motivés, plus observants et bénéficient d'un meilleur suivi (95). Il ressort tout de même de l'étude AEGEAN que la majeure partie des patients qui ont reçu une information claire à l'initiation du traitement n'ont pas nécessairement besoin de suivre en plus un programme d'éducation thérapeutique. Cibler les patients non observants prend ici tout son sens.

Même si l'observance aux AVK a tendance à être globalement meilleure qu'aux AOD, elle reste assez moyenne. Par ailleurs, les risques liés à un mauvais équilibre de l'INR sont importants et peut-être faut-il passer plus de temps à expliquer l'importance d'un traitement plus stable mais qui nécessite moins de surveillance. On peut donc se demander si une surveillance rapprochée est nécessaire pour tous patients sous anticoagulants.

Insister sur l'information délivrée et responsabiliser le patient dès l'initiation du traitement est une solution. Il semble que ce soit la tendance actuelle et la Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, qui définit les termes de la décision médicale partagée, le confirme. Dans l'article L.1111-4, il est écrit que « *toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix* » (96). L'HAS a aussi édité un texte en ce sens (97).

La vision « paternaliste » est remise en question car elle a montré ses limites en termes d'observance. Informer correctement les patients sur les bénéfices et les risques des traitements (AVK ou AOD) et les faire participer à la prise de décision pour mieux les impliquer est primordial. Le traitement prescrit pourra être adapté au cas par cas, en fonction de l'adhérence estimée (ou authentifiée) et du souhait du patient.

Ainsi, dès l'initiation du traitement, une information claire doit être délivrée par le primo-prescripteur. Le médecin généraliste doit ensuite poursuivre l'éducation du patient au fur et à mesure des consultations, en insistant sur les informations primordiales (rôle du traitement, risques hémorragiques, conduite à tenir en cas de saignement et d'oubli de prise, etc.). Des programmes d'éducation thérapeutique spécifiques peuvent aider les patients qui en ont le plus besoin, non la totalité d'entre eux.

Le cas des AOD est particulièrement parlant : il est nécessaire de délivrer une information claire afin d'optimiser l'adhérence des patients mais il faut aussi envisager d'utiliser préférentiellement un AVK ou un AOD selon le profil du patient et sa volonté.

Toutefois, il faut garder à l'esprit qu'il reste difficile de comprendre les déterminants de la bonne observance des patients. Car même s'ils comprennent les risques et les bénéfices de leurs traitements, rien ne permet de prédire au cas par cas s'ils vont réellement être observants.

En théorie, il a été postulé que les individus font des choix rationnels en fonction des informations dont ils disposent. Mais il a été démontré que d'une part, la quantité d'informations qu'utilise réellement un individu pour faire ses choix est limitée et que, d'autre part, ses décisions sont sous l'influence de biais culturels et cognitifs (98). Qu'il s'agisse du choix du traitement (auquel le patient doit prendre part) ou de la bonne adhérence à celui-ci, il reste très compliqué de savoir si le patient agit réellement pour son bien ou s'il persiste une part d'irrationnel le conduisant à mal accepter un traitement prolongé, synonyme de maladie chronique.

Dans notre échantillon, la moins bonne observance des patients jeunes est parlante, peut-être moins impliqués dans leur maladie et dans la compréhension des enjeux du traitement. Dès lors, la prudence est de mise : les choix thérapeutiques et le suivi seront adaptés au cas par cas en prenant en compte le profil de risque du patient tout comme sa compliance estimée.

5 CONCLUSION

Les AOD représentent une avancée majeure pour le traitement anticoagulant de la MTEV et de la FA non valvulaire. La iatrogénie rapportée aux AVK est telle que le développement de nouveaux anticoagulants de risque moindre est nécessaire. Dans les essais cliniques de grande ampleur, les AOD présentent des profils d'efficacité et de tolérance rassurants. Ils sont plus faciles d'emploi que les AVK grâce à l'absence de surveillance biologique de routine.

Mais les AOD ne sont pas pour autant des traitements inoffensifs. Même si les études pilotes ont montré de bons résultats, leurs interprétations en France doivent rester prudentes : les populations étudiées sont souvent différentes de celles traitées dans la pratique quotidienne, notamment les personnes âgées. De plus, les AOD sont comparés systématiquement à la warfarine qui reste peu utilisée en France. Les coûts sont aussi à prendre en compte, les AOD étant cinq fois plus chers que les AVK.

L'objectif de notre étude était d'analyser les prescriptions d'AOD par les médecins généralistes aveyronnais grâce à l'utilisation de questionnaires à remplir en cours de consultation pour chaque patient prenant un AOD, permettant une analyse en « vie réelle ». Deux cent dix patients ont été inclus pendant six mois sur l'ensemble du département.

Nous avons montré que les prescriptions sont initiées par les cardiologues dans près de trois quarts des cas ; les deux-tiers des patients sont primo-traités par AOD quelque soit l'indication. Le traitement est donc en grande majorité initié par le spécialiste mais le généraliste n'est concerté que dans 2% des cas. Pourtant, un traitement d'une telle importance nécessiterait une coordination étroite entre les différents médecins qui prennent part au suivi du patient.

Plus d'un quart des patients traités avaient plus de 80 ans au moment de l'enquête. Ceci correspond bien aux prévalences des pathologies pour lesquelles les AOD sont indiqués mais pas aux proportions de personnes âgées dans les études randomisées. Concernant la surveillance biologique de la fonction rénale, elle était bien réalisée par les généralistes aveyronnais mais une proportion non négligeable de patients restait mal surveillée, notamment à l'initiation du traitement. Enfin, l'analyse des connaissances des patients a montré que près d'un quart d'entre eux ne connaît pas le rôle du traitement ; l'observance a tendance à être moins bonne sous AOD que sous AVK quand on peut les comparer.

Un risque important des AOD est de banaliser le traitement anticoagulant. En 2012, l'ANSM soulignait que malgré la simplicité d'utilisation des AOD, les risques de mésusage étaient importants (99). Les recommandations des autorités sanitaires sont en effet mal respectées et les prescriptions élargies... Notre travail montre bien ce décalage entre les recommandations et les prescriptions des spécialistes, ainsi qu'un déficit important en matière d'évaluation globale des rapports bénéfices-risques et d'éducation.

Des études complémentaires évaluant les connaissances des médecins généralistes toulonnais et leurs désirs de formation sur ce thème sont indispensables. De même, des études de durées prolongées évaluant l'observance du traitement par AOD seraient utiles afin d'adapter les mesures éducatives en conséquence. En attendant, un strict respect des recommandations françaises s'impose.

Vu le Président du jury
Pr Ph Arlet le 5/7/2016

Toulouse, le 6 juillet 2016

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de médecine Rangier
Elie SERRANO

Professeur Philippe ARLET
Service de Médecine Interne
Hôpital Rangier TSA 40031
31050 TOULOUSE Cedex 9
Secrétariat : 05 61 77 22 78
Mail : arletp@chu-toulouse.fr
N° SPPS 100 284 8004

ANNEXES

Annexe 1. Prise en charge des surdosages en vitamine K (HAS, 2008)

SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE

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

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	▸ Saut d'une prise ▸ Pas d'apport de vitamine K	▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	▸ Arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	▸ Saut d'une prise ▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	▸ Arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

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

Annexe 2. SMR, ASMR : définition (HAS)

SMR : Service Médical Rendu

Le SMR est un critère d'évaluation du médicament. Formulé par la Commission de la Transparence de l'HAS suite à une demande de remboursement d'un médicament, son appréciation, faite par indication, prend en compte :

- Efficacité et effets indésirables,
- Place dans la stratégie thérapeutique,
- Intérêt pour la santé publique.

Il fonde l'intérêt de la prise en charge de la spécialité par la collectivité. Il est évalué à un moment donné et son évaluation peut évoluer dans le temps notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites évoluent.

Niveaux de SMR	Taux de remboursement
Important	65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	Remboursement non justifié

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

Elle correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport à ceux déjà disponibles dans la même indication. La Commission de la Transparence de l'HAS évalue le niveau d'ASMR qui intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

Niveaux d'ASMR	
I	Majeure
II	Importante
III	Modérée
IV	Mineure
V	Inexistante, absence de progrès thérapeutique

Annexe 3. AMM et avis de Commission de la Transparence de l'HAS des AOD commercialisés

		Traitements		
		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Indications	Prévention de la MTEV en post-opératoire de chirurgie de hanche ou de genou	AMM en 2008 ASMR V SMR important	AMM en 2008 ASMR IV SMR important	AMM en 2011 ASMR IV SMR important
	FA non valvulaire	AMM en 2011 ASMR V SMR important	AMM en 2011 ASMR V SMR important	AMM en 2012 (puis 2014) ASMR IV SMR important
	Traitement de la MTEV et prévention des récives	AMM en 2014 (non évalué par la HAS)	AMM en 2011 ASMR V SMR important	AMM en 2014 ASMR V SMR important

Annexe 4. Posologie et indications des AOD

Posologies usuelles

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)			ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situation à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé par jour à partir de J22	-
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA en association avec de l'ASIS ¹ seul ou avec de l'ASIS ¹ plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-

Posologies en cas de situation à risque hémorragique

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire		Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
		Traitement TVP et EP/Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22 *	Traitement TVP et EP/Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22 *	
PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour	PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	XARELTO 15 mg 1 comprimé par jour	ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour	
• Insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/min) • Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp) • Âge ≥ 75 ans	• Âge ≥ 80 ans • Administration concomitante de vérapamil En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose : • Âge 75-79 ans • Insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/min) • Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien • Autre patient présentant un risque augmenté de saignement	• Insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-49 mL/min) • Insuffisance rénale sévère (ClCr : 15-29 mL/min)	• Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : - Âge ≥ 80 ans - poids corporel ≤ 60 kg - créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 μmol/L)	
PRADAXA 75 mg 1 gélule en 1 prise par jour				• Insuffisance rénale sévère (ClCr : 15-29 mL/min)
• Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil				

Annexe 5. Mesures en cas de chirurgie et actes invasifs sous AOD

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Arrêt provisoire du traitement		
> 12h avant si possible en cas d'urgence	En cas d'urgence, tenir compte du risque hémorragique majoré	
> 24h avant si risque hémorragique standard > 48h avant si risque hémorragique élevé ou chirurgie majeure	> 24h avant si possible, selon le risque hémorragique	> 24h avant si risque hémorragique faible > 48h avant si risque hémorragique modéré/élevé
Test biologique selon l'AOD (voir Tableau II)		
Reprise du traitement dès que possible si la situation clinique et biologique le permet		
Pendant la fenêtre thérapeutique, relais par traitement héparinique en fonction du risque thrombotique individuel		

Mesures en cas de surdosage et hémorragies grave sous AOD

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Arrêt du traitement en cas d'hémorragie sévère Recherche origine des saignements Test biologique selon l'AOD (voir tableau surveillance biologique)		
Dialyse		Charbon activé
Traitement symptomatique : hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine... Si insuffisant, traitement procoagulant (CCP, CCPA, r-FVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) mais données cliniques limitées		
Consultation spécialiste coagulation en cas de saignements majeurs Reprise du traitement différée en cas d'hémorragie sévère		

Annexe 6. Lettre de présentation de la thèse

Mathias Grillet
11, rue Saint Henri
31000 Toulouse
06.77.25.57.62
mathiasgrillet@gmail.com

Chers confrères,

Je prépare ma thèse de Médecine Générale sur « **la prescription des nouveaux anticoagulants (NACO) en Médecine Générale** » sous la direction Professeur ARLET.

D'utilisation plus pratique que les AVK ou les héparines, à la fois pour les patients mais aussi pour les médecins, ces nouvelles molécules sont de plus en plus prescrites en lieu et place des anticoagulants classiques (AVK et héparines) dans la prévention et le traitement des événements thrombo-emboliques veineux, et dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.

Il s'agit ici de réaliser une évaluation des pratiques professionnelles afin d'étudier comment ces molécules sont prescrites en Médecine Générale, dans la « vraie » vie.

Il s'agit d'un travail léger, le questionnaire ne comportant que 14 questions pour la plupart à réponse fermée. Il se remplit lors de la consultation.

Tout patient traité par XARELTO® (rivaroxaban), ELIQUIS® (apixaban) ou PRADAXA® (dabigatran) est inclus dans l'étude, quelque soit le motif de consultation.

L'objectif est de remplir au minimum 6 questionnaires par médecin. L'enveloppe contient 10 questionnaires, au cas où vous arriveriez à inclure autant de patient.

L'enveloppe timbrée qui les accompagne est destinée à me retourner les questionnaires dès que vous en avez complété au moins 6.

Merci de votre aide !

Mathias Grillet

Annexe 7. Questionnaire de l'étude

Nom du médecin :

Date de la consultation :

Date de naissance du patient :

Sexe : Homme
Femme

1) De quel traitement s'agit-il ?

XARELTO® (rivaroxaban)

ELIQUIS® (apixaban)

PRADAXA® (dabigatran)

2) Comment avez-vous su que ce patient prenait ce traitement ?

Je l'ai vu dans le dossier médical

Le patient me l'a dit

Je l'ai vu sur son ordonnance

Autres (texte libre) :

3) Qui est le primo prescripteur ?

Cardiologue hospitalier

Cardiologue ambulatoire

Angiologue hospitalier

Angiologue ambulatoire

Médecin traitant

Autres spécialiste (précisez) :

Je ne sais pas

4) Parmi les antécédents du patient, retrouve-t-on la notion de :

Diabète Oui Non

Antécédent d'AVC ou d'AIT Oui Non

Antécédent d'embolie artérielle Oui Non

Insuffisance cardiaque avec FEVG < 40% ou NYHA > I Oui Non

Coronaropathie Oui Non

Hypertension Artérielle Oui Non

5) Pour quelle indication le patient prend-t-il ce traitement ?

ACFA

Prévention de MTEV en post-opératoire de PTH ou PTG programmée

Épisode avéré de phlébite ou d'embolie pulmonaire

Autres (précisez) :

6) Dans cette indication, le patient était-il traité auparavant par un AVK ?

Oui Non

7) Si cette prescription fait suite à un traitement par AVK, le prescripteur initial a-t-il mentionné que l'INR était trop difficile à équilibrer ?

Oui Non Ne sait pas

8) Si cette prescription fait suite à un traitement par AVK, savez-vous pour quelle(s) raison(s) le traitement par AOD a été instauré (texte libre) ?

.....

9) La fonction rénale a-t-elle été évaluée récemment par le médecin traitant (< 1 an) ?

Oui Non

10) La fonction rénale a-t-elle été évaluée par le primo-prescripteur avant de débiter le traitement ?

Oui Non Ne sait pas

11) Le patient sait-t-il qu'il prend un traitement fluidifiant ?

Oui Non

12) Lui arrive-t-il d'oublier de prendre son traitement par AOD ?

Oui Non

13) Si le patient a déjà été traité par AVK, lui arrivait-t-il d'oublier de prendre son traitement ?

Oui Non

14) Le patient utilise-t-il un pilulier ?

Oui Non

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux. Etude EMIR (Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque). Hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Bordeaux. 2007.
2. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie humaine. Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme. 6e édition. Maloine. 2013. 867 p.
3. Casenave JP, Boneu B. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Laboratoires Boehringer-Ingelheim. 1997. 249 p.
4. VIDAL. Vidal 2015 Le Dictionnaire. Issy-les-Moulineaux. 2015.
5. Salem JE, Hulot JS. Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2014;6(2):79–85.
6. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014. Disponible sur : <http://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>
7. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719–47.
8. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2015 Sep;38(9):555–61.
9. Cohen A, Ederhy S, Lang S, Boccara F. Bleeding risk and use of oral anticoagulant. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2016;8(4):288–302.
10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Schéma commun antivitamines K. 2011. Disponible sur : ansm.sante.fr/content/download/6363/61521/.../SchemaCommun-AVK_07_2011.pdf
11. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses>
12. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Rapport NACORA-BR. Projet NACORA 2014. Disponible sur : ansm.sante.fr/content/download/64713/.../3/.../NACORA_CNAMTSjuillet2014.pdf

13. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.
14. Haute Autorité de Santé. Octaplex. Commission de la Transparence. 2005.
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9591):949–56.
16. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost JTH.* 2007;5(11):2178–85.
17. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721–9.
18. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765–75.
19. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9632):31–9.
20. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361(6):594–604.
21. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 2010;375(9717):807–15.
22. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487–98.
23. 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.* 2009;361(12):1139–51.
24. 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.* 2011;365(10):883–91.

25. 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*. 2011;365(11):981–92.
26. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17.
27. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–18.
29. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–510.
30. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97.
31. European Medicines Agency/CHMP. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Pradaxa. 2014. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500165674.pdf
32. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9–19.
33. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance. Séance du 12 novembre 2013. Disponible sur : ansm.sante.fr/content/download/.../7/.../CR_CT012013083_+Pharmacovigilance.pdf
34. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128(3):237–43.
35. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
36. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708.
37. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Compte rendu de séance. Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé. Rapport numéro GT272014033. 2014. Disponible sur : ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/.../24c422e3235334f60af327002e8838da.pdf

38. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire: Quelle place pour les anticoagulants oraux : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto) - Fiche BUM. 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
39. Haute Autorité de Santé. Eliquis. Commission de la Transparence. 2012.
40. Haute Autorité de Santé. Xarelto. Commission de la Transparence. 2009.
41. Haute Autorité de Santé. Pradaxa. Commission de la Transparence. 2008.
42. Haute Autorité de Santé. Eliquis. Commission de la Transparence. 2015.
43. Haute Autorité de Santé. Xarelto. Commission de la Transparence. 2012.
44. Académie Nationale de Médecine. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés «nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). 2014;49p.
45. VIDAL. SINTROM 4 mg cp quadriséc. Interactions. VIDAL 2016 Le Dictionnaire. Issy-les-Moulineaux. 2015
46. Samama MM, Conard J, Horellou MH, Le Flem L. Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 - dabigatran etexilate et Rivaroxaban: progrès attendus - problèmes posés. Ann Pharm Fr. 2010;(68):359–69.
47. Samama MM, Depasse F. Des anciens aux nouveaux anticoagulants: le rôle du biologiste. Ann Biol Clin (Paris). 2009;67(5):525–34.
48. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire: ce qu'il faut savoir. 2012. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>
49. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). 2011.
50. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du GIHP. Ann Fr Anesth Réanim. 2013.
51. Albaladejo P, Bonhomme F, Normand B. Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés: propositions réactualisées du GIHP. 2015.

52. European Medicines Agency. Summary of positive opinion for Praxbind. 2015. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003986/WC500194147.pdf
53. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413–24.
54. Coulomb D. Andexanet Alfa, l'antidote aux anticoagulants apixaban et rivaroxaban. *Le Quotidien du Médecin*. 2015. Disponible sur : http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/12/18/andexanet-alfa-lantidote-aux-anticoagulants-apixaban-et-rivaroxaban_787681#
55. Husted S, Verheugt FWA, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. *Drug Saf*. 2016 Jan;39(1):5–13.
56. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Nouveaux anticoagulants oraux: une étude de l'Assurance Maladie. 2013. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/27_11_13_DP_Etude_Cnam_NA_CO_def.pdf
57. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Biologie Médicale. Nomenclature des actes. 2016. Disponible sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
58. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, et al. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(2):105–16.
59. Krejczyk M, Harenberg J, Marx S, Obermann K, Frölich L, Wehling M. Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(4):507–23.
60. Assurance Maladie En Ligne (Ameli.fr). L'Annuaire Santé d'Ameli.fr. Disponible sur : <http://annuairesante.ameli.fr>
61. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er Janvier 2015. 2015. Disponible sur : https://conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_national_de_la_demographie_medicale_2015.pdf
62. SICARD D. Les médecins au 1er janvier 2013, Document de travail, Série statistiques. Direction de la Recherche, des Études, des l'évaluation et des statistiques (DREES). Rapport numéro 179. 2013;152 p. Disponible sur : <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-statistiques/article/les-medecins-au-1er-janvier-2013>

63. Mear FX. Les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale: modalités de prescription et perception par les généralistes. Th : Méd. : Université de Nantes. 2014.
64. Assurance Maladie. Open MEDIC: base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. 2015. Disponible sur : <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>
65. Rey A, Deppenweiler M, Berroneau A, Martin-Latry K, Breilh D. Compétences des patients vis-à-vis de leur traitement anticoagulant oral par antivitamines K et anticoagulants oraux directs. *Pharm Hosp Clin*. 2015;50(2):219–24.
66. Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol*. 2014;113(6):1066–74.
67. Haute Autorité de Santé. Xarelto. Commission de la Transparence. 2014.
68. Krieger C. Les médecins face aux nouveaux anticoagulants oraux, enquête prospective en Alsace. Th : Méd. : Université de Strasbourg. 2013.
69. Pinaud P. Etude sur la prescription des nouveaux anticoagulants oraux chez les médecins généralistes picards. Th : Méd. : Amiens. 2013.
70. Mahé C, Duru G, Iamarque H, Bal dit Sollier C. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante. Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Presse Médicale*. 2006;35(12):1797–803.
71. Véga A. Prescription du médicament en médecine générale. Première partie: déterminants culturels de la prescription chez les médecins français. *Concepts et outils*. 2012:169–73.
72. Véga A. Le partage des responsabilités en médecine Une approche socio-anthropologique des pratiques soignantes Rapport final Cuisine et dépendance: les usages socioculturels du médicament chez les médecins généralistes français. 2011.
73. Junod AF. Les heuristiques et autres biais dans le raisonnement et la décision médicale. In: *Décision médicale ou la quête de l'explicite* 3e ed. Editions Médecine et Hygiène. 2007. p. Section 4:194–7.
74. Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins. Fibrillation atriale. 2014.
75. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Aug 11;370(9586):493–503.
76. 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*. 2009;361(12):1139–51.

77. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ.* 1991 Aug;22(8):983–8.
78. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9921):955–62.
79. Vogel T, Lang PO, Kaltenbach G, Karcher P. L'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés : les limites de la médecine fondée sur les preuves ? *Rev Médecine Interne.* 2015;36(12):840–2.
80. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Lang PO. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. *Rev Médecine Interne.* 2015 Jan;36(1):22–30.
81. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Babuty D, Angoulvant D. Why and how to use direct oral (DOA) anticoagulants for atrial fibrillation in particular populations and settings? *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2016;8(4):303–8.
82. Kozłowska A. Déterminants de l'appropriation et de la prescription de nouveaux médicaments par les médecins généralistes en France. L'exemple des nouveaux anticoagulants oraux. Th : Méd. : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. 2013.
83. Lafon T. Gestion des anticoagulants oraux directs en dans un service d'urgences. Th : Méd. : Université de Limoges. 2015.
84. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA.* 2006;295(19):2270–4.
85. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ.* 2006;333(7572):782.
86. Rédaction Prescrire. Promotion des médicaments en France: l'IGAS pour un "désarmement" des firmes. 2008;28(299):704–5.
87. World Health Organization. Adherence to long term therapy. Evidence for action. 2003:210 p.
88. Shiga T, Naganuma M, Nagao T, Maruyama K, Suzuki A, Murasaki K, et al. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythmia.* 2015;31(6):339–44.
89. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2).

90. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GYH, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost JTH*. 2015;13(4):495–504.
91. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147–52.
92. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med*. 1997 Feb 17;102(2A):43–9.
93. Score CHA2DS2-VASc : destiné à évaluer le risque embolique dans la FA. Disponible sur : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf>
94. Montalescot G. Assessment of an education and guidance program for apixaban adherence in non-valvular atrial fibrillation : the randomised AEGEAN study. *Eur Soc Cardiol*. 2015.
95. De Moerloose P, Righini M. Anticoagulants oraux directs et observance thérapeutique: de la nécessité d'une éducation continue. Editorial. *Rev Médicale Suisse*. 2014;(416):315–6.
96. Loi du 4 mars 2002. Code de la Santé Publique. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685767&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
97. Haute Autorité de Santé. Patients et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée. 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/12iex04_decision_medicale_partagee_mel_vd.pdf
98. Bronner G. Comment ne pas croire n'importe quoi. *Cerveau Psycho*. 2015;42–7.
99. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. Rapport thématique. 2012. Disponible sur : ansm.sante.fr/content/download/42641/.../Rapport_Anticoagulants_Juillet2012.pdf

Auteur : GRILLET Mathias

Titre : Modalités de prescription des anticoagulants oraux directs en 2015-2016 en Aveyron : enquête au cabinet de 35 médecins généralistes à propos de 210 patients.

Directeur de Thèse : Professeur ARLET Philippe

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 19 septembre 2016

Résumé : L'objectif de cette étude est d'analyser les prescriptions d'AOD par les généralistes aveyronnais grâce à l'utilisation de questionnaires à remplir en cours de consultation. 210 patients ont été inclus. Les cardiologues initient la prescription dans 71% des cas, le généraliste est en lien direct avec le primo-prescripteur dans 2% des cas. 67% des patients sont primo-traités par AOD et 27% ont plus de 80 ans. 22% des patients traités en seconde intention oublient leur AOD mais n'oubliaient pas l'AVK. 23% des patients de plus de 70 ans ignorent le rôle du traitement. Les primo-prescriptions sont nombreuses et les personnes âgées surreprésentées. Elles connaissent mal leur traitement et ont tendance à le banaliser. Primo-prescripteurs et généralistes interagissant peu, mésestimant la balance bénéfique/risque dans sa globalité. Les AOD sont prescrits au-delà des recommandations, les patients mal informés sur un traitement dangereux qu'ils banalisent. Une information claire doit leur être délivrée dès l'initiation du traitement et les prescriptions adaptées à chaque patient.

Methods of DOAs prescription in Aveyron in 2015-2016 : survey at the office of 35 General Practitioners regarding 210 patients.

Abstract : This study intended to analyse the prescription of DOAs by the Aveyron's General Practitioners through questionnaires filled out during consultations. 210 patients have been included. Cardiologists initiate the prescription in 71% of cases, general practitioners are directly linked with the initial prescribing physician in 2% of cases. 67% of patients were initially treated with DOA, 27% of whom are 80 years old or more. 22% of patients treated with DOA as a second treatment option ended up forgetting them but did not forget the VKA. 23% of patients 70 or older are unaware of the effect of the treatment. Initial prescriptions are numerous and elderly patients overrepresented. They have little knowledge of their treatment and have a tendency to trivialize it. Because initially prescribing physicians and general practitioners have very little interaction, they undervalue the benefit/risk balance in its entirety. DOAs are over prescribed (with regard to recommendations) and the patients under informed on a dangerous treatment that they tend to banalize. A clear information must be delivered as soon as the treatment is initialized and the prescription must be adapted to each patient individually.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Mots-Clés : Médecine Générale, Evaluation des pratiques, Prescription, Anticoagulants Oraux Directs
