

**Université Toulouse III — Paul SABATIER**

**Faculté de Médecine**

**Année 2016**

**2016 TOU3 1086**

# **THÈSE**

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

**Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2016  
par Marie MAEDER**

**Etude descriptive de la Prescription des  
Anticoagulants Oraux dans des cabinets de  
Médecine Générale**

**DIRECTEURS DE THESE :** Madame le Docteur Haleh BAGHERI

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

**JURY :**

Président : - Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Assesseurs : - Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

- Monsieur le Docteur Michel BISMUTH

- Madame le Docteur Haleh BAGHERI

- Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,**

Membre de l'Académie Nationale de Médecine  
Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse  
Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de  
Toulouse  
Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et  
d'Informations sur le Médicament  
Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées  
Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de  
Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du Jury de cette Thèse.  
Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

## **A Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE,**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse.  
Chef du Service de Médecine Vasculaire, CHU Rangueil.

Vous avez accepté de faire partie de ce Jury et de donner une appréciation sur cette Thèse.  
Trouvez ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

## **A Monsieur le Docteur Michel BISMUTH,**

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale.  
Praticien de Médecine Générale.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de participer à ce Jury de Thèse.  
Recevez par ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A mes directeurs de Thèse :**

**A Madame le Docteur Haleh BAGHERI,**

Pharmacologue au Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse.  
Praticien Hospitalier.

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté de diriger cette Thèse.  
Merci pour votre disponibilité, pour vos conseils et pour votre accompagnement tout au long de ce travail.

**A Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT,**

Responsable du pôle « Le Médicament et La Prescription en Médecine Générale » du DUMG.  
Praticien de Médecine Générale.

Merci de m'avoir accompagné en tant que directeur de thèse depuis le début et d'avoir ainsi apporté vos connaissances et votre expérience.  
Je vous remercie de siéger dans ce jury et ainsi de pouvoir évaluer mon travail.

**A Madame Mélanie Araujo,**

Biostatisticienne.  
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse.

Merci pour ton aide précieuse tout au long de ce travail, pour tes encouragements et pour ton soutien dans les phases de doute et de remise en question.

**A Madame Vanessa Rousseau,**

Biostatisticienne.  
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse.

Merci pour ce petit cours d'introduction à Excel qui m'a beaucoup servi.

**A mes parents**, merci pour votre amour et pour votre soutien indéfectible qui m'ont aidé à traverser bien des épreuves. Cette thèse est l'aboutissement d'un long chemin que je n'aurais jamais pu parcourir sans votre présence à mes côtés. Je vous dois tout, je n'aurais jamais pu réussir sans vous.

**A mon frère Pierre**, sache que je suis très fière de toi. Tu sembles avoir trouvé ta voie et rien ne me rend plus heureuse que de voir l'homme que tu es en train de devenir.

**A Hugo**, merci de me supporter au quotidien malgré mon caractère, et merci pour tout l'amour que tu m'apportes. Tu m'as fait le plus beau des cadeaux. Je n'aurais pas pu y arriver sans tes encouragements et ta bienveillance à mon égard.

**A mes grands-parents et arrières grands-parents**, à ceux que je n'ai pas eu la chance de connaître, et à ceux avec qui j'ai passé tant de bons moments. Je sais que vous seriez fiers de mon parcours. Et merci plus particulièrement à mon grand-père **Jean Cosson**, Pharmacien, qui à travers la passion qu'il avait pour son métier m'a inculqué l'amour de la Médecine.

**A ma famille**, Tatie Christine et Tatie Hélène, Tonton Michel et Tonton Henri, à mes cousins, merci pour vos encouragements et votre soutien malgré la distance et les années.

**A Marie-Caroline**, qui a ouvert la voie des Thèses de Doctorat en devenant un brillant Chirurgien-Dentiste. Merci pour ce lien privilégié que l'on a toujours eu.

**A Maëlle et Hervé, Salomé et Virgile**, merci de m'avoir accueillie dans votre famille.

**A Albi**, le Petit Prince des chats, tu me manques beaucoup et je ne t'oublierai jamais.

**A Sam**, le plus mignon des compagnons de route, je pense à toi tous les jours.

**A mes amis de toujours,**

**A Aude et Camille,** je ne pourrais pas vous remercier assez pour tous ces moments extraordinaires que nous avons partagés. Aux voyages, aux apéros, aux sorties dans la nuit parisienne... On ne se voit que trop rarement mais à chaque fois c'est comme si on s'était quitté la veille.

**A Mathieu,** merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir apporté la force et la confiance nécessaires pour réussir. Merci de m'avoir encouragée à faire médecine, c'est toi qui m'a persuadée que j'en étais capable.

**A Eloïse,** merci pour ton soutien et les bons moments partagés durant ces longues années d'études. Et pour notre amitié qui perdure malgré la distance.

**Aux amis toulousains,**

**A Laureline,** ma dermatologue préférée, merci pour ces longues heures de discussion dans le Montauban-Toulouse, pour la gym suédoise, pour les soirées apéros-crèmes, pour ton amitié tout simplement.

**A Jean-François,** à notre belle rencontre à Montauban, merci pour les fous rires et tes conseils bienveillants.

**A Lamine, Simon, Marion, Sophie, Marie-Hélène,** j'ai partagé de bons moments avec vous au cours de mon internat, ils figureront à jamais parmi mes meilleurs souvenirs de médecine.

**A mes Maîtres de Stage** et plus particulièrement au Docteur Jacques Lagarde, merci de m'avoir fait confiance, j'ai beaucoup appris en travaillant à vos côtés.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES .....	4
LISTE DES TABLEAUX .....	5
LISTE DES ABREVIATIONS .....	6
INTRODUCTION .....	7
I) Données administratives sur les anticoagulants oraux .....	7
1) Données épidémiologiques sur les ACO .....	7
2) Quelques données sur les AVK .....	8
3) Données administratives sur les AOD .....	9
II) Données pharmacologiques sur les Anticoagulants Oraux Directs .....	11
1) Molécules disponibles .....	11
2) Mécanisme d'action .....	12
a) Les inhibiteurs du facteur Xa ou « xabans »	
b) Les inhibiteurs directs de la thrombine	
3) Indications .....	13
4) Contre-indications .....	14
5) Interactions médicamenteuses et alimentaires .....	15
6) Posologies .....	16
7) Surveillance clinique et biologique .....	16
8) Modalités du relais AVK-AOD .....	16
a) Relais AVK vers AOD	
b) Relais AOD vers AVK	
III) Objectifs de l'étude .....	18
METHODE .....	19
I) Schéma de l'étude .....	19
II) Population étudiée .....	19
III) Recueil des données .....	19
IV) Méthode d'analyse des résultats .....	20

RESULTATS .....	21
I) Résultats relatifs au recueil des données .....	21
II) Caractéristiques de la population étudiée .....	21
1) Age des patients .....	21
2) Genre des patients .....	22
3) Anticoagulant prescrit .....	22
4) Indication à l'origine de la prescription .....	22
5) Spécialiste à l'origine de la prescription .....	23
6) Primoprescription ou switch .....	24
III) Comparaison entre AVK et AOD en fonction des caractéristiques du patient en primoprescription .....	25
IV) Comparaison des profils de patients en primoprescription et en switch .....	27
V) Motifs de switch de thérapeutique anticoagulante .....	28
1) Switch AVK pour AOD	
2) Switch AOD pour AVK	
3) Switch AOD pour un autre AOD	
DISCUSSION .....	30
I) Objectif principal .....	30
1) Les AVK sont les anticoagulants oraux les plus prescrits .....	30
2) La FANV est l'indication la plus représentée .....	30
3) Les cardiologues sont majoritairement à l'origine de la prescription .....	31
4) Un patient sur 10 a eu un changement de traitement anticoagulant oral ....	31
II) Forces et faiblesses de notre étude .....	32
III) Objectifs secondaires .....	34
1) Comparaison des patients AVK avec les patients sous AOD .....	34
2) Comparaison des profils de patients en primoprescription avec ceux ayant eu un switch thérapeutique .....	35
CONCLUSION .....	37

BIBLIOGRAPHIE ..... 39

ANNEXES ..... 43

Annexe 1 : Posologies des AOD

Annexe 2 : Questionnaire de recueil des données

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution annuelle de l'utilisation des anticoagulants oraux entre 2007 et 2013

Figure 2 : Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par AVK ou AOD

Figure 3 : Mécanisme d'action des AOD

Figure 4 : Répartition des patients selon leur âge (N=159)

Figure 5 : Répartition des patients selon le médicament prescrit (N=159)

Figure 6 : Répartition des médicaments en fonction de l'indication de prescription (N=159)

Figure 7 : Répartition des médicaments en fonction du prescripteur initial (N=148)

Figure 8 : Répartition des différents switch (N=16)

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données administratives concernant les 3 AOD

Tableau 2 : Les AOD disponibles en France

Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses identifiées ou soupçonnées avec le dabigatran et le rivaroxaban

Tableau 4 : Comparaison entre AOD et AVK chez les patients en primoprescription (N=143)

Tableau 5 : Description des patients en primoprescription et en switch en fonction du genre, de l'âge et du spécialiste ayant initié la prescription

Tableau 6 : Description des patients en primoprescription et en switch en fonction du médicament prescrit et de l'indication ayant motivé la prescription

## ABREVIATIONS

ACO : AntiCoagulants Oraux

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

ClCr : Clearance de la Créatinine

EP : Embolie Pulmonaire

ES : Embolies Systémiques

EDEV : Evènements Thrombo Emboliques Veineux

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IDM : Infarctus du Myocarde

INR : International Normalized Ratio

MSU : Maîtres de Stage Universitaires

MDEV : Maladie Thrombo Embolique Veineuse

NACO : Nouveaux AntiCoagulants Oraux

SMR : Service Médical Rendu

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

# INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux (ACO) occupent une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique du médecin. Leurs indications principales sont le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP) et la prophylaxie des événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) ou porteurs de prothèse valvulaire (1).

## **I) Données administratives sur les anticoagulants oraux**

### **1) Données épidémiologiques sur les ACO :**

En France, la prescription des ACO n'a cessé d'augmenter ces dernières années avec environ 1,49 millions de sujets exposés (2).

Les données de ventes annuelles de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) montrent que la vente des Anti Vitamine K (AVK) a doublé entre 2000 et 2011. La vente des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) a progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009. La vente du dabigatran et du rivaroxaban représentaient 2,8% des ventes totales des anticoagulants oraux au 2<sup>ème</sup> trimestre 2012 (au début de leur remboursement dans l'indication de la Fibrillation Atriale Non Valvulaire), puis a augmenté jusqu'à 29,3% au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013. Cette évolution s'est accompagnée en parallèle d'une baisse de la consommation d'AVK (70,7% des ventes au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013) (3).

Une étude réalisée en 2015 sur l'évolution de la délivrance des AOD en Midi Pyrénées sur la période 2010-2013 retrouvait des résultats similaires (4). Après une stagnation jusqu'en septembre 2012 la délivrance des AOD et le nombre de patients sous AOD en Midi Pyrénées ont fortement augmenté au dépend des AVK.

Aux Etats Unis on estime que le nombre de patients porteurs d'une FANV sous anticoagulants oraux est passé de 42,2% à 54% entre les années 2009 et 2013 (soit après la mise sur le marché des AOD) (5).

Selon les données de l'Assurance Maladie cette dynamique de prescription des AOD s'est ensuite infléchi à partir du printemps 2013. Les autorités de santé ont mis en place plusieurs mesures visant à encadrer la prescription de ces nouvelles molécules : visites de délégués et de médecins de l'assurance maladie auprès de l'ensemble des généralistes et des cardiologues libéraux depuis l'été 2013, fiches de bon usage des AOD validées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en juillet 2013 (6), et lettre adressée par l'ANSM à l'ensemble des professionnels de santé en septembre de la même année (7).

Ces médicaments sont fréquemment mis en cause dans les accidents iatrogéniques. Les AVK sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables (17000 événements par an) entraînant environ 5000 décès annuels liés aux hémorragies sous AVK (2)(8). Concernant les AOD, les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables à la warfarine. Ils étaient associés à moins d'hémorragies intracrâniennes mais plus d'hémorragies gastro intestinales (9)(10).

## 2) Quelques données sur les AVK :

Jusqu'au 06/05/09 (date de commercialisation du dabigatran), les AVK étaient les seuls anticoagulants utilisés par voie orale. Ceux actuellement utilisés en thérapeutique sont classés en fonction de leur structure chimique en dérivés coumariniques (acenocoumarol et warfarine) et en dérivés de l'indane-dione (fluindione). En France, la fluindione (Previscan) reste majoritairement prescrite alors que la warfarine est l'AVK de référence dans les études internationales (2).

Les AVK ont un rapport bénéfice risque bien établi et leur efficacité a été largement démontrée par de nombreuses études. Leurs effets indésirables, notamment hémorragiques, restent importants en raison d'une marge thérapeutique étroite et de nombreuses interactions (11). Le médecin généraliste est donc très fortement impliqué dans la surveillance de ce type de traitement, via le contrôle régulier de l'International Normalized Ratio (INR), paramètre sanguin reflétant le niveau d'anticoagulation du patient (12).

### 3) Données administratives sur les AOD :

C'est dans ce contexte qu'entre 2008 et 2015 de nouveaux médicaments, appelés dans un premier temps Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO) puis Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ont obtenu une AMM dans des indications identiques à celles des AVK. On distingue pour cette classe les inhibiteurs du facteur Xa ou « xabans », représentés par le rivaroxaban et l'apixaban ; et l'inhibiteur du facteur IIa ou anti thrombine, le dabigatran.

Tableau 1 : Données administratives concernant les 3 AOD (13–20)

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Date de commercialisation	15/12/2008	06/05/2009	06/07/2012
Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique	AMM : 18/03/08 (Pradaxa 75 / 110)  SMR modéré  ASMR V	AMM : 30/09/08 (Xarelto 10)  SMR important  ASMR IV	AMM : 18/05/11 (Eliquis 2,5)  SMR important  ASMR IV
Prévention des AVC et ES dans la FANV	AMM : 01/08/11 (Pradaxa 110/150)  SMR modéré  ASMR V	AMM : 09/12/11 (Xarelto 15 et 20)  SMR important  ASMR V	AMM : 19/11/12 (Eliquis 2,5 et 5)  SMR important  ASMR IV puis V
Traitement des TVP et EP et prévention de la récurrence	AMM : 28/04/14 (Pradaxa 110/150)  SMR modéré  ASMR V	AMM : 15/11/12 (Xarelto 15 et 20)  SMR important  ASMR V	AMM : 01/04/15 (Eliquis 2,5 et 5)  SMR important  ASMR V

Ces médicaments présentent un profil pharmacologique intéressant de par leur délai d'action rapide , leurs posologies fixes , le faible risque d'interactions alimentaires et l'absence de suivi biologique de routine (21).

Plusieurs essais cliniques de grande envergure ont étudié l'efficacité des AOD comparativement à la warfarine, qui est l'anticoagulant oral de référence. Ces travaux ont démontré que les AOD sont non inférieurs à la warfarine en termes de prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES), mais qu'ils sont également associés à un moindre risque d'hémorragies intra cérébrales (22,23).

Ces résultats sont à nuancer avec ceux d'une méta analyse de début 2016 retrouvant certaines différences en terme d'efficacité des AOD dans la FANV en fonction des zones géographiques étudiées (24). Leurs résultats mettent en évidence que les AOD n'apportent pas de bénéfice supplémentaire en termes d'incidence des AVC et des embolies systémiques comparativement à la warfarine chez les patients Européens, mais que cet effet est plus marqué dans les pays d'Asie et d'Amérique Latine. La diminution de l'incidence des hémorragies intra crâniennes est quant à elle similaire quelle que soit la région du monde concernée.

Même si la prescription des AVK reste majoritaire (plus d'1 million de patients traités contre 265 000 pour les AOD) (25)(5), on constate actuellement un recours accru aux AOD en initiation de traitement (10).

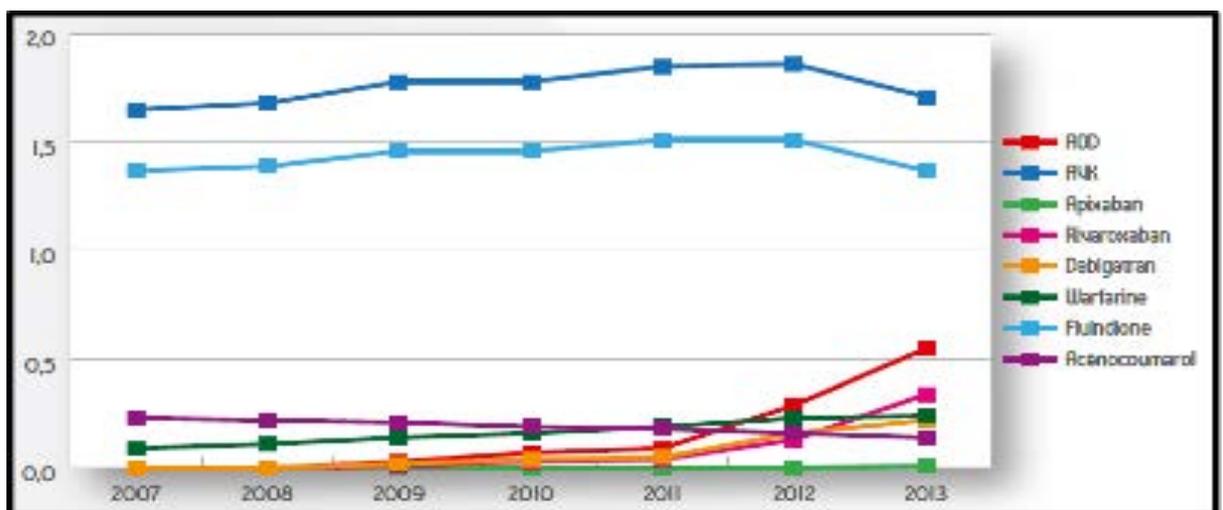
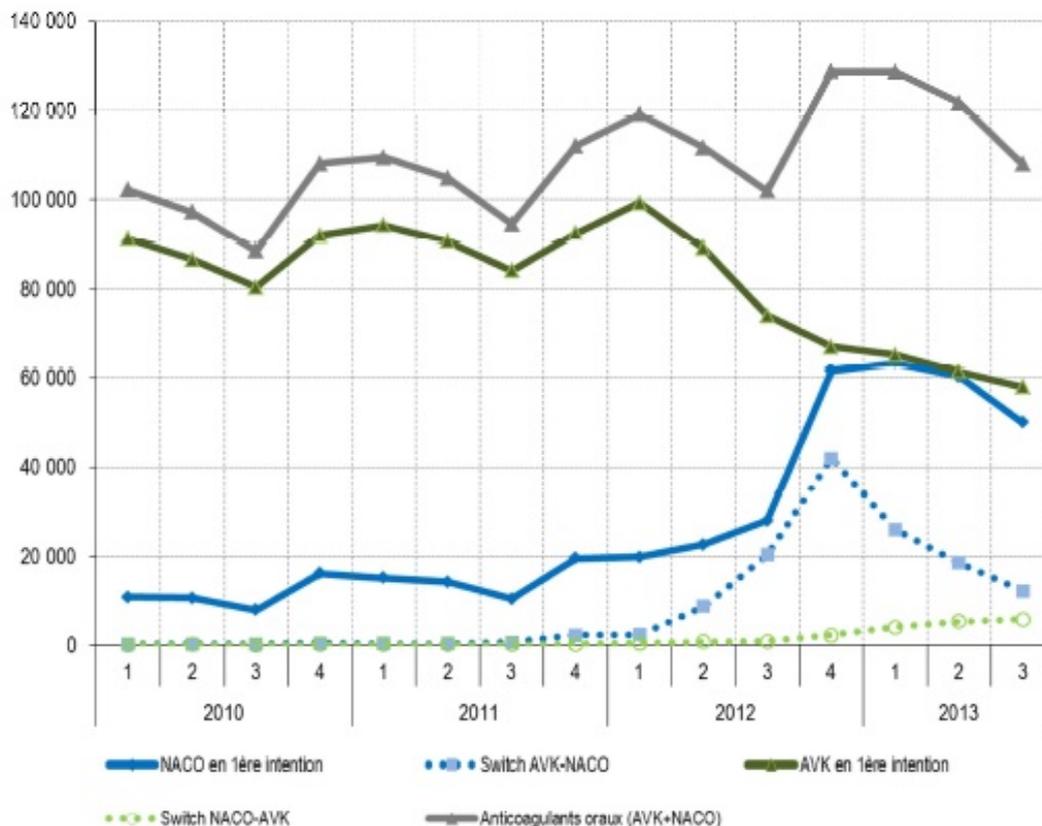


Figure 1 : Evolution annuelle de l'utilisation des anticoagulants oraux entre 2007 et 2013



Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

Figure 2 : Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par AVK ou AOD

## II) Données pharmacologiques sur les Anticoagulants Oraux Directs

### 1) Molécules disponibles :

Trois AOD sont commercialisés sur le marché français, deux anti Xa et un antithrombine. Un troisième inhibiteur du facteur Xa, l'edoxaban (Lixiana), est en cours d'évaluation et n'est pour l'instant pas disponible sur le marché.

Tableau 2 : Les AOD disponibles en France

Famille pharmacologique	Dénomination commune	Non commercial	Présentation
Inhibiteur direct du facteur IIa	Dabigatran	Pradaxa <sup>®</sup>	Comprimés de 75, 110 ou 150 mg
Inhibiteurs directs du facteur Xa	Rivaroxaban	Xarelto <sup>®</sup>	Comprimés de 10, 15 ou 20 mg
	Apixaban	Eliquis <sup>®</sup>	Comprimé de 2,5 mg

## 2) Mécanisme d'action : (21) (26)

Contrairement aux AVK, les AOD inactivent de manière sélective un seul et unique facteur de la coagulation. Ils inhibent de façon directe, spécifique et réversible soit le facteur Xa soit le facteur IIa (prothrombine).

### a) Les inhibiteurs du facteur Xa ou « xabans »

Les inhibiteurs directs du facteur Xa agissent en se liant directement sur le site actif du facteur Xa, entraînant le blocage de la réaction enzymatique permettant la formation de la thrombine. Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs directs, sélectifs et réversibles du facteur Xa administrés par voie orale. L'inhibition maximale du facteur Xa se produit 1 à 4h suivant l'administration, et la demi vie d'élimination est de l'ordre de 5 à 9h (12h chez le sujet âgé). Les xabans sont principalement éliminés par voie rénale.

### b) Les inhibiteurs directs de la thrombine (facteur IIa)

Les inhibiteurs directs de la thrombine se lient directement à la molécule de thrombine, empêchant l'interaction avec ses substrats et par conséquent la formation de fibrine. Le dabigatran etexilate est une prodrogue qui devient active par voie orale après hydrolyse dans l'organisme en dabigatran. Il a une demi vie de 8h après administration et est majoritairement éliminé par le rein.

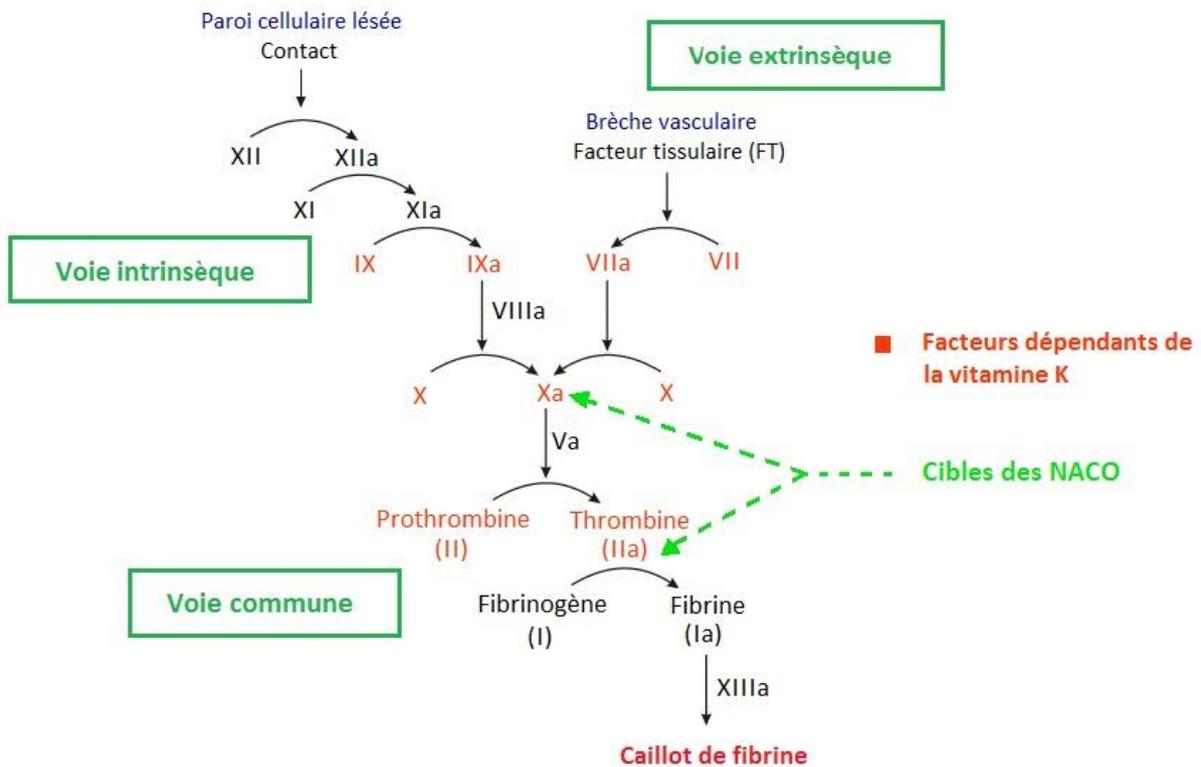


Figure 3 : mécanisme d'action des AOD

Ils interviennent donc au carrefour des deux voies de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque) permettant ainsi un blocage complet de la cascade de la coagulation.

### 3) Indications : (27–29)

Les 3 AOD commercialisés en France sont indiqués dans les cas suivants : (1)

- Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque , soit un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  1.

- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de leurs récurrences chez l'adulte.

Le rivaroxaban est le seul AOD à avoir une indication dans la prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronaire aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en association avec l'acide acétylsalicylique seul ou avec le clopidogrel ou la ticlopidine (27)(28).

#### 4) Contre-indications : (1)

Les contre-indications communes aux 3 AOD sont essentiellement liées au risque hémorragique : (29)

- Saignement, trouble de l'hémostase ou lésion organique susceptible de saigner (intervention récente, ulcération gastro-intestinale...).
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou à un risque hémorragique (dont les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C).
- Traitement concomitant avec un autre médicament anticoagulant oral ou parentéral sauf dans le cadre d'un relais de thérapie anticoagulante.
- Femme enceinte ou allaitante.

Il existe des contre-indications spécifiques au dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) :

- insuffisance rénale sévère (Clairance de la Créatinine < 30 ml/min).
- traitement concomitant par un antifongique (kétoconazole par voie systémique, itraconazole), la ciclosporine, le tacrolimus ou la dronédarone.

Les inhibiteurs du facteur Xa sont quant à eux contre indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale (Clairance de la Créatinine < 15 ml/min).

## 5) Interactions médicamenteuses et alimentaires : (2)(26)

Contrairement aux AVK les AOD présentent un faible risque d'interactions alimentaires. Par contre, les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Elles se font avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants d'enzymes intervenant dans l'absorption, la sécrétion ou le métabolisme du médicament comme la P-glycoprotéine ou le cytochrome P450 3A4.

Ces interactions ont pour effet soit de majorer le risque hémorragique soit de diminuer l'efficacité des AOD. Elles concernent des médicaments d'usage courant notamment en médecine générale et en cardiologie et qui, pour certains, sont disponibles en automédication.

Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses identifiées ou soupçonnées avec le dabigatran et le rivaroxaban (30)

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>
<b>Médicaments utilisés en cardiologie</b>		
<b>Antiarythmiques</b> - dronédarone - amiodarone - quinidine - vérapamil*	} Non recommandé Surveillance clinique étroite	} Non recommandé Surveillance clinique étroite
<b>Antiagrégants plaquettaires</b> - clopidogrel, aspirine...	Surveillance clinique étroite*	Surveillance clinique étroite*
<b>Autres médicaments</b>		
<b>Antifongiques azolés</b> - kétoconazole par voie systémique - itraconazole - posaconazole, voriconazole	<b>Contre-indiqué</b> <b>Contre-indiqué</b> Non recommandé	} Non recommandé
<b>Médicaments de la transplantation</b> - ciclosporine - tacrolimus	<b>Contre-indiqué</b>	Surveillance clinique étroite
<b>Antiépileptiques</b> - carbamazépine - phénytoïne - phénobarbital	} Non recommandé	} Surveillance clinique étroite
<b>Antibactériens</b> - rifampicine - clarithromycine	Non recommandé Surveillance clinique étroite	Surveillance clinique étroite Surveillance clinique étroite
<b>Plante</b> - millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> , St John's Wort)	Non recommandé	Surveillance clinique étroite
<b>Inhibiteurs de la protéase</b> - ritonavir, etc.	Non recommandé	Non recommandé
<b>AINS</b> - acide acétylsalicylique, naproxène, diclofénac, etc.	Surveillance clinique étroite*	Surveillance clinique étroite*

## 6) Posologies : (12) (cf. annexe)

Les posologies des AOD sont complexes, la dose et le nombre de prises quotidiennes varient en fonction des molécules et des indications, mais également en fonction des facteurs de risque de saignement des patients traités. Ainsi l'âge avancé, l'insuffisance rénale, le faible poids corporel ou certaines interactions médicamenteuses entraînent la nécessité de réduire les posologies.

## 7) Surveillance clinique et biologique : (2)(31)

La surveillance clinique repose principalement sur la recherche de signes de mauvaise tolérance, notamment digestive, et sur les signes cliniques d'hémorragie extériorisée ou non, en particulier chez les sujets à risque (plus de 75 ans, insuffisance rénale, moins de 50kg, interactions médicamenteuses ou pathologies associées à un risque hémorragique). Des adaptations posologiques sont nécessaires chez les patients âgés de plus de 75 ans et en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clearance inférieure à 50ml/mn), les AOD étant tous, à des degrés divers, éliminés par le rein (26).

L'utilisation des AOD ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante et il n'existe pas à ce jour de dosage biologique de routine. Des tests sont disponibles dans les laboratoires spécialisés et peuvent être utilisés dans certaines situations d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie, ou en cas de suspicion de surdosage (32).

Avant l'initiation du traitement et annuellement il faut évaluer la fonction rénale, le bilan hépatique et mesurer l'hémoglobine. Chez les patients âgés ou insuffisants rénaux, cette surveillance devra être semestrielle voire trimestrielle en cas d'insuffisance rénale sévère.

## 8) Modalités du relais AVK – AOD : (2)(33)

### a) Relais AVK vers AOD :

Il faut interrompre le traitement par AVK et contrôler l'INR. Le traitement par AOD peut débuter dès que :

DABIGATRAN	INR<2 la première prise AOD est possible sans délai. 2≤INR<2,5 la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK.
RIVAROXABAN	INR<3 la première prise AOD est possible sans délai.
APIXABAN	INR<2 la première prise AOD est possible sans délai. 2≤INR<2,5 la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK.

L'INR doit être mesuré juste avant la prise suivante d'AOD pendant la période de co-administration.

À noter également que l'INR doit être remesuré 24 heures après la dernière prise d'AOD (c'est-à-dire au début du traitement par AVK seul) pour s'assurer d'une anticoagulation adéquate.

b) Relais AOD vers AVK :

DABIGATRAN	ClCr ≥ 50mL/min → les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran. 30mL/min ≤ ClCr < 50mL/min → les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.	→ L'INR doit être remesuré 48h après la dernière prise pour s'assurer d'une anticoagulation adéquate.
RIVAROXABAN APIXABAN	→ La prise du rivaroxaban ou de l'apixaban doit être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2.	→ L'INR doit être remesuré 24h après la dernière prise.

Le traitement par AOD doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Après 2 jours de co-administration de l'AOD et de l'AVK, l'INR doit être mesuré. Poursuivre la co-administration de l'AOD et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2.

Le résultat d'INR pouvant être perturbé par la prise d'AOD, il est recommandé d'effectuer le prélèvement pour la mesure de l'INR à distance maximale de la dernière prise, soit juste avant la prise suivante d'AOD.

### **III) Objectifs de l'étude :**

Selon les recommandations de la HAS et compte tenu du rapport bénéfice/risque, les Anticoagulants Oraux Directs ne doivent être prescrits qu'en 2<sup>ème</sup> intention ou sauf cas particulier (34). Nous disposons à l'heure actuelle de peu de données chez les patients âgés ou très âgés. C'est pourtant la population la plus concernée par la prescription des anticoagulants oraux. La FANV représente l'indication majoritaire de ces médicaments. Sa prévalence est estimée en France entre 1 et 2% de la population générale et on évalue le nombre de patients français atteints de la maladie et justiciables d'un traitement anticoagulant au long cours de l'ordre de 500 000 à 900 000 personnes, dont les deux tiers ont plus de 75 ans (35)(22). Notre étude vise à décrire la population de patients de médecine générale exposée aux anticoagulants oraux (AVK ou AOD).

Notre objectif principal était d'établir un état des lieux observationnel de la prescription des anticoagulants oraux en soins primaires. Nous avons étudié différents paramètres comme le type de patient concerné, l'indication ayant motivé la prescription, et le médicament choisi par le prescripteur initial.

Nos objectifs secondaires étaient dans un premier temps de comparer les profils des patients sous AVK avec ceux sous AOD, puis de comparer les patients en primoprescription à ceux ayant bénéficié d'un switch thérapeutique, ainsi que les raisons ayant motivé ce changement.

# METHODE

## **I) Schéma de l'étude**

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive de la population de patients sous anticoagulants oraux, AVK ou AOD, dans des cabinets de médecine générale.

## **II) Population étudiée**

Nous nous sommes intéressés à l'ensemble des patients exposés aux anticoagulants oraux vus en consultation durant la période de recueil. Pouvait être inclus dans l'étude tout patient consultant son médecin traitant et étant exposé à un anticoagulant oral, même si le motif de consultation ne concernait pas le traitement en cours. Nous n'avons pas défini de critères d'exclusion au sein de ce groupe de patients. Le recueil a été fait par des médecins généralistes Maîtres de Stage Universitaires (MSU) exerçant dans l'Ariège, volontaires pour participer à l'étude, ainsi que par moi-même dans un cabinet de médecine générale situé à l'Isle Jourdain dans le Gers.

## **III) Recueil des données**

Le recueil des données s'est étendu du 1<sup>er</sup> février 2016 au 15 mai 2016 soit 4 mois. Le recueil a été fait à partir des dossiers médicaux de patients vus en consultation. Le questionnaire comprenait 7 questions au total, dont une seule question ouverte concernait le motif du switch AVK/AOD. Il était proposé aux médecins de remplir soit une version en ligne hébergée par la plateforme Typeform soit une version papier (cf. annexe). Le questionnaire en ligne proposait pour les six premières questions un choix de réponses défini, et chaque questionnaire après validation était enregistré directement sur le logiciel. Nous avons recueilli pour chaque patient différents paramètres :

- Age du patient (inférieur à 35 ans, 35 à 45 ans, 45 à 55 ans, 55 à 65 ans, 65 à 75 ans et plus de 75ans),
- Genre,
- Nom du traitement anticoagulant oral prescrit (Previscan/Fluindione, Coumadine/Warfarine, Sintrom ou Minisintrom/Acenocoumarol, Xarelto/Rivaroxaban, Eliquis/Apixaban et Pradaxa/Dabigatran),

- Indication de prescription (Traitement des TVP et EP/Prévention de leurs récives, Prévention des AVC et des ES chez les patients atteints de FANV ou autres troubles du rythme auriculaires, Prévention des ETEV chez les porteurs de valvulopathies ou prothèses valvulaires, et Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde (IDM) compliqués),
- Spécialité exercée par le prescripteur initial (Médecin généraliste, cardiologue, neurologue, angiologue, anesthésiste et interniste),
- S'agit-il d'une primoprescription ou y a t-il eu switch thérapeutique ?
- Dans le cas où il y a eu switch, quel en est le motif ?

#### **IV) Méthode d'analyse des résultats**

Les données recueillies par le logiciel ont été intégrées directement dans un classeur Excel. Les données des questionnaires papiers ont été rajoutées manuellement à la fin de la période de recueil.

Pour répondre à l'objectif principal une analyse descriptive a été réalisée pour chaque item du questionnaire. Les résultats ont été représentés à l'aide d'effectifs et de pourcentages.

Notre objectif secondaire était de comparer les profils de patients sous AVK et sous AOD, ainsi que les patients en primoprescription avec ceux ayant eu un switch thérapeutique. Pour y répondre nous avons dans un premier temps dressé le profil des patients en primoprescription thérapeutique AVK ou AOD, qui ont été comparés statistiquement à l'aide d'un test de Chi<sup>2</sup> et d'un test exact de Fischer lorsque les effectifs étaient égaux ou inférieurs à 5. Nous avons considéré un seuil de significativité statistique de 5% ( $p < 0,05$ ). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Nous avons dans un deuxième temps constitué deux groupes de patients : les patients en primoprescription thérapeutique et ceux ayant bénéficié d'un changement de médicament. Pour chacun de ces 2 groupes ont été décrits afin de les comparer statistiquement le genre et l'âge des patients, l'anticoagulant prescrit, l'indication du traitement anticoagulant oral ainsi que la spécialité du prescripteur initial.

Pour les patients ayant bénéficié d'un switch thérapeutique nous avons analysé les raisons évoquées par les médecins traitants qui ont motivé ce changement de médicament.

# RESULTATS

## I) Résultats relatifs au recueil des données

Entre le 1<sup>er</sup> février et le 15 mai 2016, 40 médecins ont été sollicités pour participer à l'étude parmi lesquels 9 ont contribué au recueil des données, dont 8 via le questionnaire en ligne et un médecin a utilisé la version papier. Au total, 159 patients ont été inclus dans l'étude. Pour 148 patients, le questionnaire a été rempli en ligne en totalité. Le médecin ayant inclus 11 patients via la version papier du questionnaire n'a pas rempli un item (spécialiste à l'origine de la prescription). De ce fait, il y a 11 données manquantes sur cette question.

## II) Caractéristiques de la population étudiée

### 1) Age des patients

La population de patients sous anticoagulants oraux est majoritairement âgée de plus de 75 ans (97 patients soit 61,0%). 37 patients avaient entre 65 et 75 ans soit 23,3%, 18 patients avaient entre 55 et 65 ans soit 11,3% et 7 patients (soit 4,3%) avaient moins de 55 ans au moment du recueil des données.

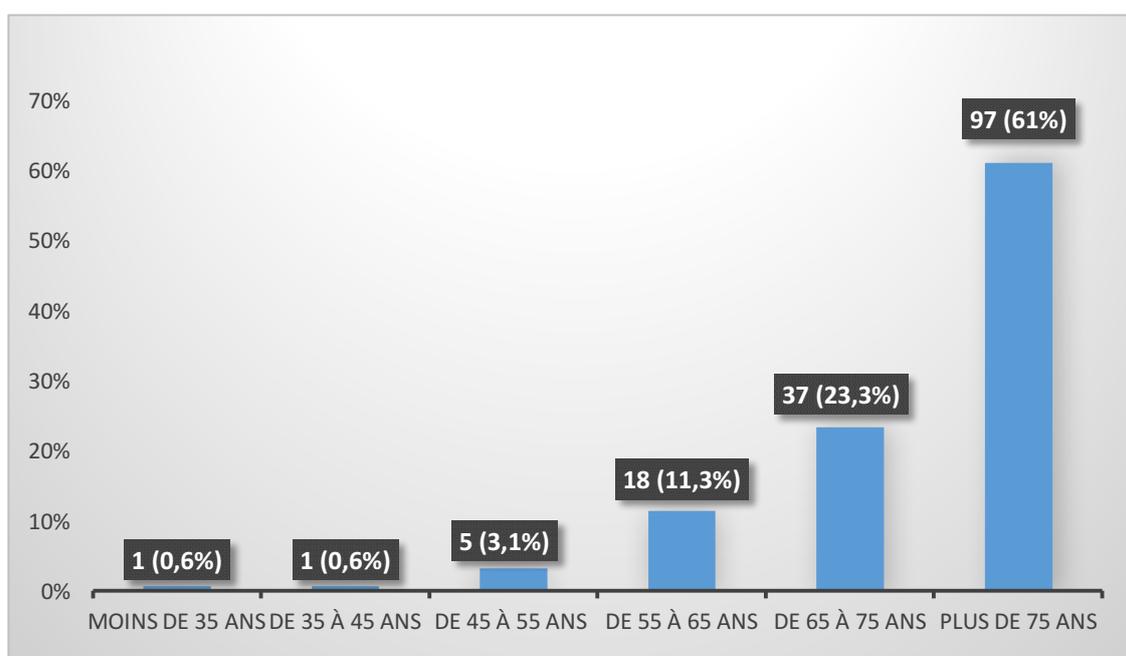


Figure 4 : Répartition des patients selon leur âge (N=159)

## 2) Genre des patients

La répartition a été équilibrée avec 85 patients hommes (soit 53,5%) et 74 femmes (46,5%).

## 3) Anticoagulant prescrit

Concernant les AVK, la fluindione (Previscan) est l'anticoagulant oral le plus prescrit et représente 53,5% du total des prescriptions d'anticoagulants (soit 85 patients). On retrouve ensuite la warfarine (Coumadine) avec 33 prescriptions (soit 20,8%).

Concernant les AOD, 18 patients (soit 11,3%) sont traités par Apixaban (Eliquis), 15 sont par Rivaroxaban (Xarelto) soit 9,4% des prescriptions et 5 patients (soit 3,1%) sont traités par Dabigatran (Pradaxa).

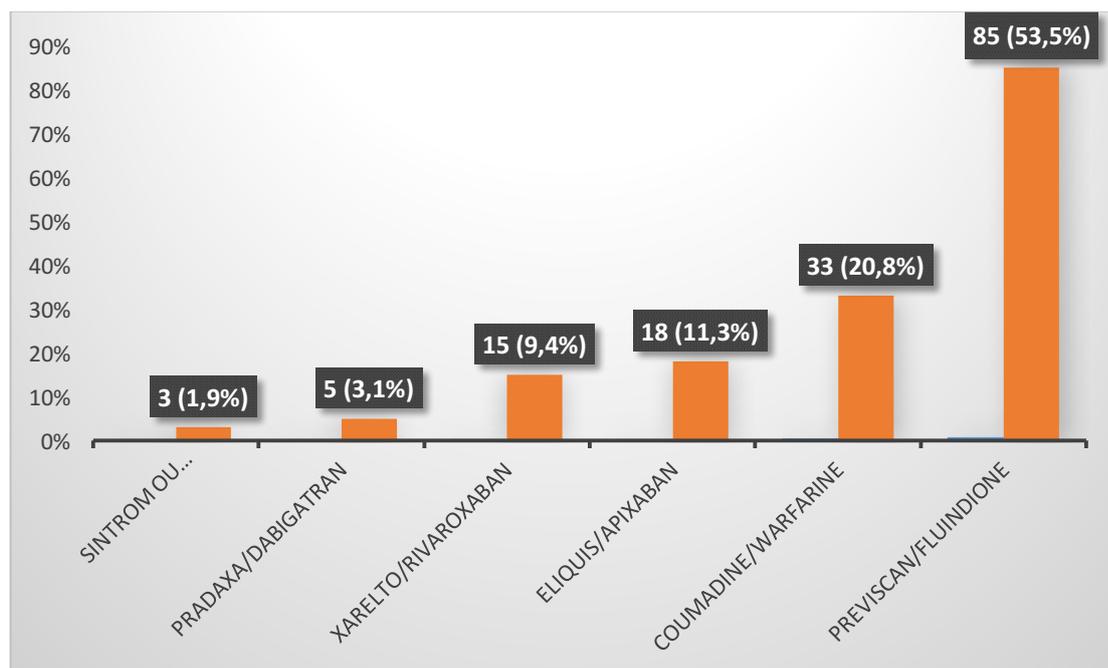


Figure 5 : Répartition des patients selon le médicament prescrit (N=159)

## 4) Indication à l'origine de la prescription

Au total, 117 patients (73,6%) prennent un anticoagulant oral en prévention de l'AVC et des embolies systémiques dans le cadre d'une FANV, 22 patients (13,8%) étaient traités pour une TVP ou une EP ou pour prévenir leurs récurrences. 18 (11,3%) étaient porteurs de prothèses

valvulaires et 2 patients (1,3%) prenaient le traitement en prévention des complications thromboemboliques secondaires à un infarctus du myocarde compliqué.

Aucun patient de notre étude ne bénéficiait d'un anticoagulant oral dans le cadre d'une thromboprophylaxie pour chirurgie programmée de la hanche ou du genou.

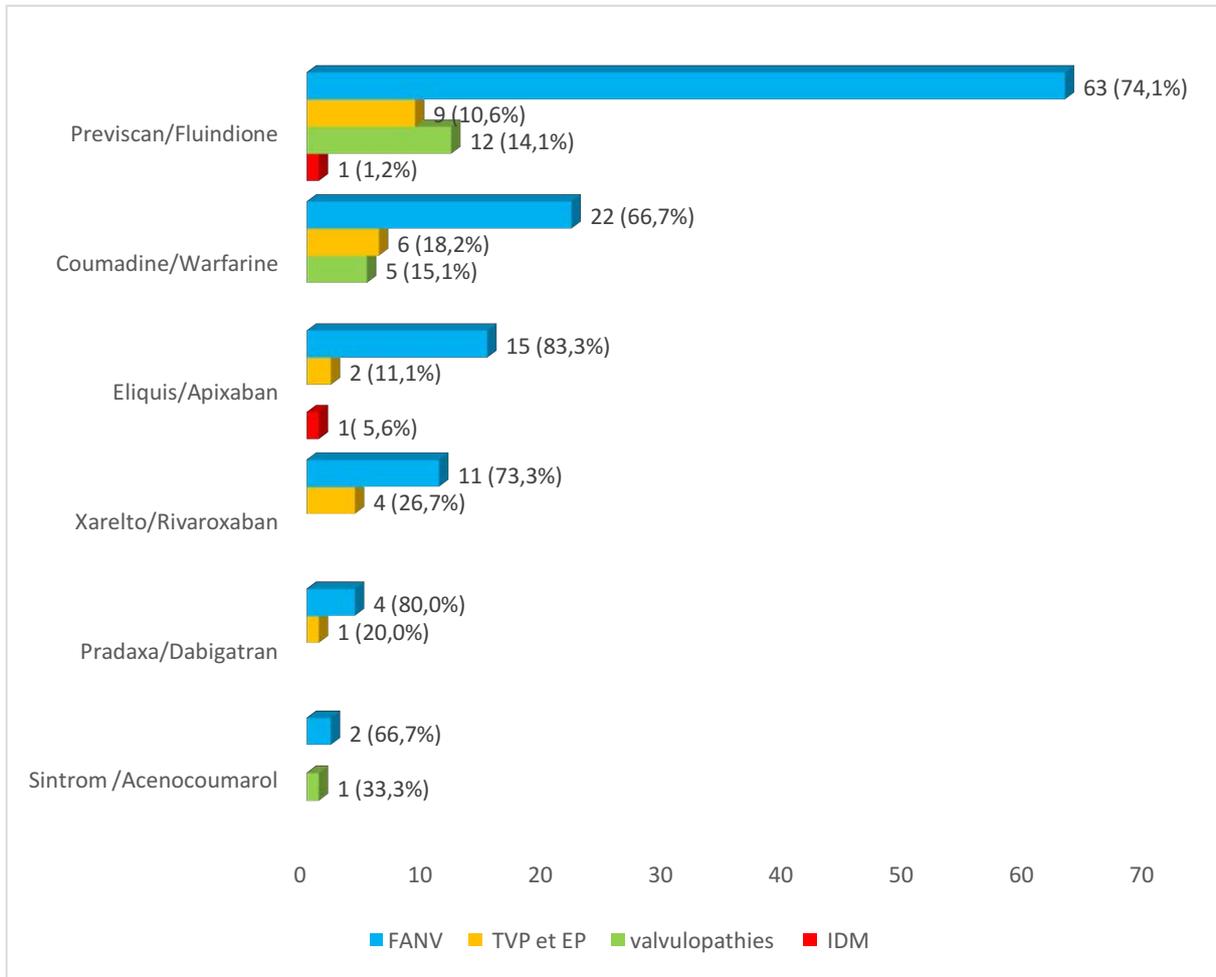


Figure 6 : Répartition des médicaments en fonction de l'indication de prescription (N=159)

### 5) Spécialiste à l'origine de la prescription

La prescription de l'anticoagulant oral a été initiée par le cardiologue dans 67% des cas (99 patients). Le médecin généraliste a été le prescripteur initial dans 13% des cas (19 patients) et l'angiologue dans 10% des cas (15 patients). Ces trois spécialistes sont à l'origine de 90% de la prescription des anticoagulants oraux.

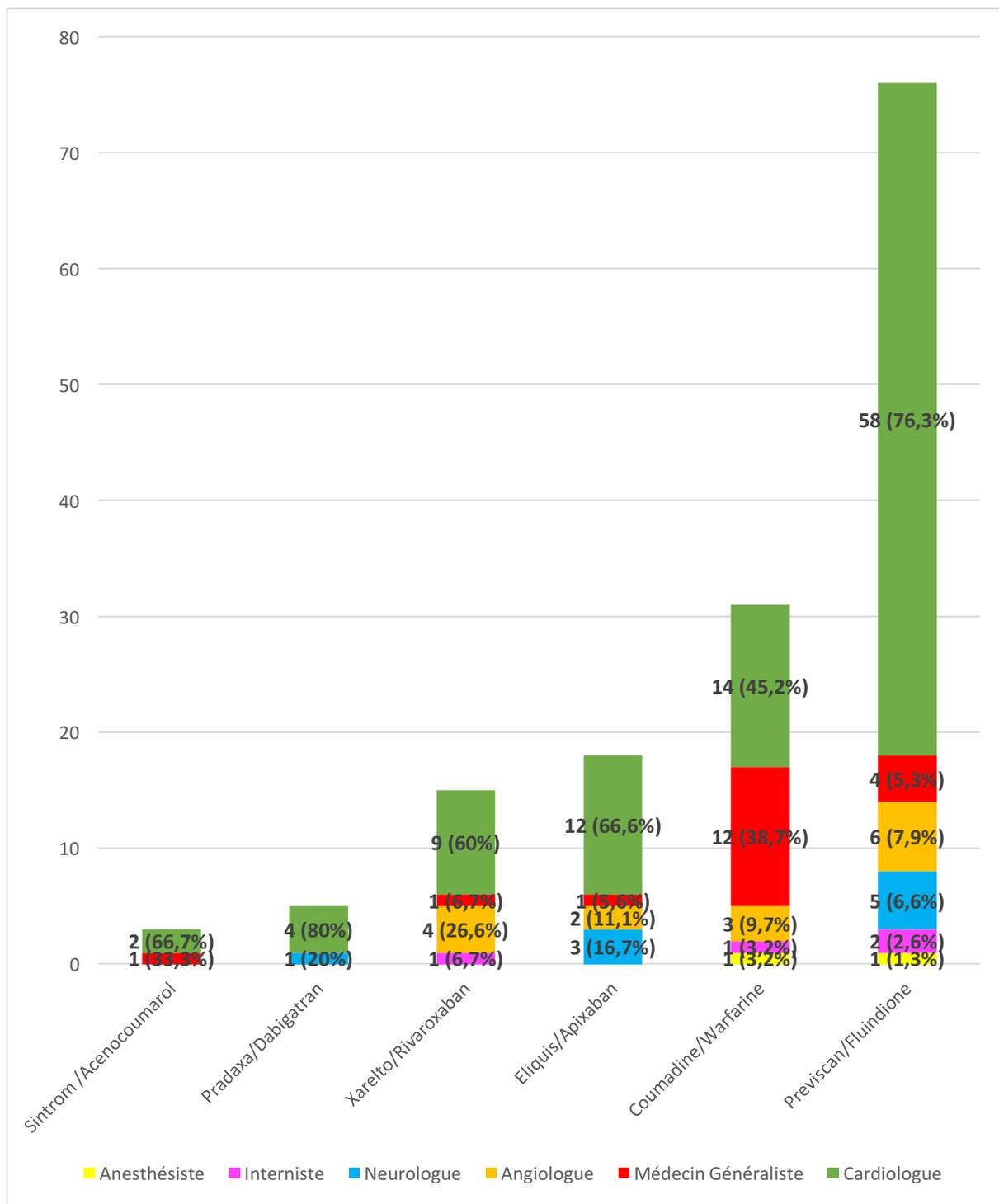


Figure 7 : Répartition des médicaments en fonction du prescripteur initial (N=148)

### 6) Primoprescription ou switch

Un total de 143 (90%) patients prennent le même anticoagulant oral depuis l'initiation de leur traitement dont 118 (82,5%) par AVK et 25 (17,5%) sous AOD. Selon les données, 16

patients (10%) ont bénéficié d'un switch thérapeutique parmi lesquels 12 sujets se sont vus prescrire un AOD en remplacement de leur AVK et 3 patients sous AOD (19%) ont eu un switch pour un AVK. Le switch d'un AOD par un autre AOD a été notifié chez un patient (soit 6% du total des switch).

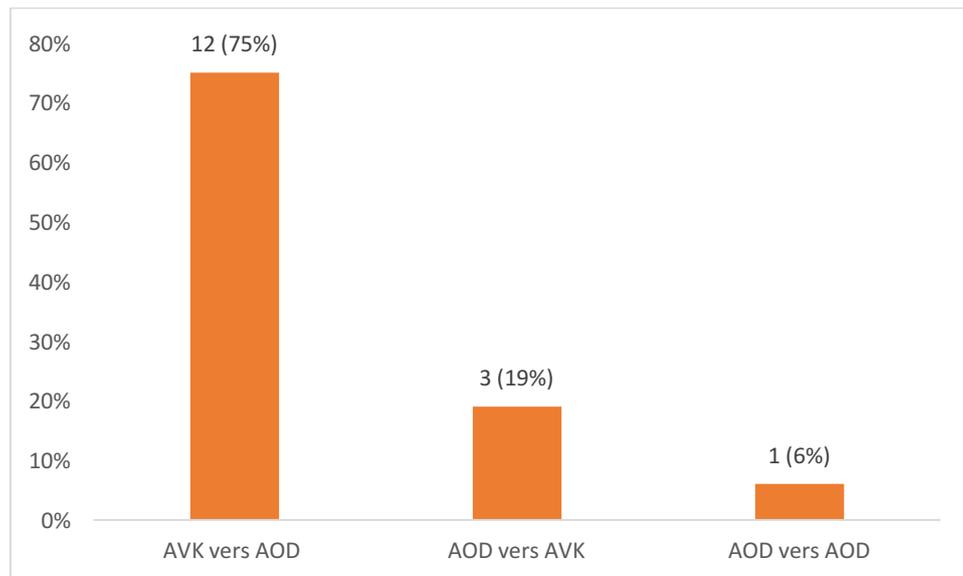


Figure 8 : Répartition des différents switch (N=16)

### **III) Comparaison entre AVK et AOD en fonction des caractéristiques du patient en primoprescription**

Notre étude n'a pas retrouvé de différences significatives au seuil de 5% entre AOD et AVK en fonction des caractéristiques des patients tels que le genre, l'âge, l'indication de prescription et le prescripteur initial.

Tableau 4 : Comparaison entre AOD et AVK chez les patients en primoprescription (N=143)

Caractéristiques	AOD (N=25)		AVK (N=118)		p*
	n	%	n	%	
<b>Sexe</b>					<b>0,28</b>
Femme	14	56,0	52	44,1	
Homme	11	44,0	66	55,9	
<b>Age</b>					<b>0,08</b>
Moins de 35 ans	0	0,0	1	0,8	
De 35 a 45 ans	1	4,0	0	0,0	
De 45 a 55 ans	1	4,0	4	3,4	
De 55 a 65 ans	3	12,0	12	10,2	
De 65 a 75 ans	10	40,0	26	22,0	
Plus de 75 ans	10	40,0	75	63,6	
<b>Indication</b>					<b>0,08</b>
Prévention des AVC et ES dans FANV	20	80,0	84	71,2	
Prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués	1	4,0	1	0,8	
Prévention des évènements thromboemboliques si valvulopathies/prothèses valvulaires	0	0,0	18	15,3	
Traitement des TVP et EP/Prévention de leurs récurrences	4	16,0	15	12,7	
<b>Spécialiste (N=132)</b>					<b>0,06</b>
Anesthésiste	0	0,0	2	1,9	
Angiologue	6	24,0	9	8,4	
Cardiologue	16	64,0	72	67,3	
Interniste	1	4,0	3	2,8	
Médecin Généraliste	0	0,0	16	15,0	
Neurologue	2	8,0	5	4,7	

\* Test du Chi<sup>2</sup> et Test Exact de Fisher si effectifs <= 5

#### **IV) Comparaison des profils de patients en primoprescription et en switch**

Compte tenu du faible effectif de patients ayant bénéficié d'un changement d'anticoagulant, il n'a pas été possible d'effectuer de comparaison statistique.

On observe cependant que les patients du groupe « switch » ont un profil similaire aux patients en primoprescription.

Tableau 5 : Description des patients en primoprescription et en switch en fonction du genre, de l'âge et du spécialiste ayant initié la prescription

	Primoprescription (N=143)	Switch (N=16)	Total (N=159)
SEXE			
homme	77 (53,8%)	8 (50,0%)	85 (53,5%)
femme	66 (46,2%)	8 (50,0%)	74 (46,5%)
AGE			
Moins de 35 ans	1 (0,7%)	0	1 (0,6%)
De 35 a 45 ans	1 (0,7%)	0	1 (0,6%)
De 45 à 55 ans	5 (3,5%)	0	5 (3,1%)
De 55 à 65 ans	15 (10,5%)	3 (18,8%)	18 (11,3%)
De 65 à 75 ans	36 (25,2%)	1 (6,3%)	37 (23,3%)
Plus de 75 ans	85 (59,4%)	12 (75,0%)	97 (61%)
SPECIALISTE			
Cardiologue	88 (61,5%)	11 (68,8%)	99 (62,3%)
Médecin généraliste	16 (11,2%)	3 (18,8%)	19 (11,9%)
Angiologue	15 (10,5%)	0	15 (9,4%)
Neurologue	7 (4,9%)	2 (12,5%)	9 (5,7%)
Interniste	4 (2,8%)	0	4 (2,5%)
Anesthésiste	2 (1,4%)	0	2 (1,3%)

Tableau 6 : Description des patients en primoprescription et en switch en fonction du médicament prescrit et de l'indication ayant motivé la prescription

	Primoprescription (N=143)	Switch (N=16)	Total (N=159)
<b>MEDICAMENT</b>			
Previscan/Fluindione	82 (57,3%)	3 (18,8%)	85 (53,5%)
Coumadine/Warfarine	33 (23,1%)	0	33 (20,8%)
Sintrom/Acenocoumarol	3 (2,1%)	0	3 (1,9%)
Dabigatran/Pradaxa	2 (1,4%)	3 (18,8%)	5 (3,1%)
Apixaban/Eliquis	12 (8,4%)	6 (37,5%)	18 (11,3%)
Rivaroxaban/Xarelto	11 (7,7%)	4 (25,0%)	15 (9,4%)
<b>INDICATION</b>			
Prévention des AVC et ES dans FANV	104 (72,7%)	13 (81,3%)	117 (73,6%)
TVP/EP et leurs récides	19 (13,3%)	3 (18,8%)	22 (13,8%)
Valvulopathie/prothèses valvulaires	18 (12,6%)	0	18 (11,3%)
IDM compliqués	2 (1,4%)	0	2 (1,3%)

## **V) Motifs de switch de thérapeutique anticoagulante**

### **1) Switch AVK pour AOD**

Sur les 12 patients ayant bénéficié d'un switch d'un AVK par un AOD, 9 patients (soit 75 %) présentaient un INR trop labile et difficile à équilibrer. Pour les trois autres patients, les motifs de switch constatés par leur médecin traitant concernaient un problème d'observance, un cas d'intolérance à la fluindione et enfin la survenue d'un AVC ischémique au cours du traitement par AVK.

## 2) Switch AOD pour AVK

Chez 3 patients, l'AOD a été remplacé par un AVK : pour 2 patients le rivaroxaban a été substitué par la fluindione dans les suites d'une chirurgie de remplacement valvulaire. Un patient a présenté des effets indésirables sous rivaroxaban.

## 3) Switch AOD pour un autre AOD

Pour un patient de notre étude le dabigatran a été remplacé par l'apixaban par le cardiologue sans que la raison de cette modification n'ait été identifiée par son médecin traitant.

# DISCUSSION

## I) Objectif principal :

Notre travail montre que les patients sous traitement anticoagulant oral ont en grande majorité plus de 65 ans (84,3%), dont 61% ont plus de 75 ans. La répartition homme/femme est équilibrée (53,5% contre 46,5%), ce qui est concordant avec les données de l'Assurance Maladie (36).

### 1) Les AVK sont les anticoagulants oraux les plus prescrits

Notre étude montre que la fluindione (Previscan) est l'ACO le plus utilisé conformément aux données de la littérature en France (2). Près d'un quart des patients de notre étude (23,8%) sont sous AOD.

### 2) La FANV est l'indication la plus représentée

L'indication de prescription principale retrouvée chez 73,6% des patients concernait la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients porteurs de FANV ou de troubles du rythme auriculaire. Ce résultat était attendu du fait que la fibrillation auriculaire est le trouble du rythme le plus fréquent, on estime sa fréquence dans la population française entre 600000 et 1 million de patients, dont les deux tiers ont plus de 75 ans (35). La prévalence de la FA est de 0,5 à 0,9% entre 50 et 59 ans, allant jusqu'à presque 9% après 80 ans (37). On évalue l'incidence de cette pathologie entre 110000 et 230000 personnes par an, chiffre en augmentation constante du fait, entre autres, du vieillissement de la population.

Notre étude retrouve 13,8% de patients anticoagulés dans le cadre du traitement d'une TVP ou d'une EP ou en prévention de leurs récurrences. Ce résultat paraît un peu élevé compte tenu de l'incidence de la MTEV, estimée en France à 1,8/1000/an pour la TVP et à 0,6/1000 par an pour l'EP, avec un taux de récurrences évalué à 5 à 7% par an (38). Pour expliquer ce résultat on peut émettre l'hypothèse que les patients de notre étude sont plus âgés que la population générale, l'incidence de la MTEV augmentant avec l'âge (39). On peut aussi penser

que le traitement a été dans certains cas poursuivi au-delà de la durée recommandée (habituellement de 3 à 6 mois), augmentant ainsi le nombre de patients concernés.

### 3) Les cardiologues sont majoritairement à l'origine de la prescription

Notre étude a mis en évidence que le traitement ACO est majoritairement initié par les cardiologues (62,3%). Le médecin généraliste arrive en 2<sup>ème</sup> position avec un taux de 11,9 % d'initiation de prescription. Ces résultats s'expliquent par le fait que devant une suspicion de FA ou de phlébite le patient est rapidement orienté vers un spécialiste, qui après confirmation diagnostique initiera le traitement anticoagulant oral.

Une étude menée en Alsace en 2013 portant sur l'attitude des médecins face aux AOD met en évidence plusieurs obstacles à leur prescription avancés par les médecins généralistes (40). Etaient évoqués le manque de recul et une méconnaissance vis à vis de ces médicaments encore récents, ainsi que l'absence d'antidote. Le niveau de connaissance était jugé significativement meilleur chez les médecins spécialistes par rapport aux généralistes.

Toujours selon cette même étude les médecins généralistes sont moins ciblés par l'industrie pharmaceutique dans le cadre des visites médicales d'information sur les AOD que les spécialistes. Dans ce travail 32% des généralistes sondés déclaraient avoir reçu d'un visiteur médical une information sur les AOD contre 77% des cardiologues et 69% des angiologues. Il en résulte possiblement une plus faible propension à prescrire ces molécules.

### 4) Un patient sur 10 a eu un changement de traitement anticoagulant oral

Un des objectifs de notre étude était de nous intéresser de plus près aux patients ayant bénéficié d'un changement de thérapeutique. Cela concernait 16 patients soit 10,1% du total. Le motif principal pour lequel le traitement par AVK a été changé par un AOD était des difficultés à maintenir un INR dans la fourchette thérapeutique. Chez 2 patients de notre étude l'AOD a dû être remplacé par un AVK dans les suites d'une chirurgie de remplacement valvulaire, les AOD n'ayant pas d'indication dans cette pathologie. Un problème d'intolérance au traitement a été retrouvé chez 2 patients.

Une étude réalisée en 2014 sur la perception des AOD par les médecins généralistes (41) montrait que 61,7% des généralistes interrogés avaient déjà été amenés à remplacer un AOD par un AVK au moins une fois dans leur carrière. Les motifs invoqués pour ce changement étaient : une balance bénéfice/coût/risque en faveur des AVK (54,4%) suivi d'une préférence et une meilleure maîtrise de la prescription des AVK (33,2%). La mauvaise tolérance clinique et biologique était évoquée dans 33% des cas, et la survenue d'un accident hémorragique sous AOD dans 24,7% des cas. Nos résultats ne peuvent illustrer ces switch AOD pour AVK en raison du faible effectif de patients de notre étude.

## **II) Forces et faiblesses de notre étude :**

Notre étude comporte certaines faiblesses méthodologiques pouvant expliquer la discordance de nos résultats par rapport à ceux de l'étude nationale. Pour le recueil des données nous nous sommes adressés à des médecins Maîtres de Stage Universitaires (MSU) exerçant dans l'Ariège. L'échantillon ariégeois n'est pas représentatif de la population de Midi Pyrénées. Sur les 40 médecins sollicités seuls 9 ont rempli des questionnaires. La quantité de questionnaires reçus est très disparate entre les différents professionnels : environ la moitié ont inclus entre 20 et 40 patients, et l'autre moitié moins de 6 patients. Il est très probable que tous les patients vus en consultation pendant la période de recueil et prenant un anticoagulant oral n'aient pas été inclus. Certains praticiens ont également une patientèle plus jeune, avec moins de comorbidités et par conséquent moins de patients sous ACO. Nous avons donc un faible effectif de patients recrutés, ce qui n'a pas permis la réalisation de comparaison statistique. Le fait que notre questionnaire ait été rempli par des MSU induit un biais de recrutement. On peut imaginer que les médecins issus de ce panel, qui encadrent des internes de médecine générale en formation, sont plus sensibles à l'information médicale et aux actualités thérapeutiques, et sont donc plus proches des recommandations actuelles.

Le questionnaire a été conçu de manière à pouvoir être rempli très rapidement pour obtenir un taux de réponse plus élevé, nous l'avons donc simplifié au maximum en incluant le plus de questions fermées possibles. Nous n'avons donc pas eu d'informations comme la fonction rénale du patient ou bien encore les prescriptions associées potentiellement à risque d'interactions. Ces données nous auraient permis d'expliquer pourquoi par exemple certains patients ont eu un AOD en première intention. Le fait que notre étude se base sur des auto

questionnaires et donc sur des données déclaratives non vérifiables entraîne un biais de mesure. Nous avons aussi eu quelques données manquantes sur la question concernant le spécialiste ayant initié la prescription.

La simplicité du questionnaire reste tout de même un atout pour notre étude. En effet les médecins généralistes sont très régulièrement sollicités pour des enquêtes ou des travaux de thèse. Ne pouvant répondre à toutes ces sollicitations on peut penser qu'ils seront plus enclins à choisir de remplir un questionnaire qui leur prend peu de temps et basé sur des données facilement récupérables dans un dossier médical. La version en ligne de notre questionnaire a été remplie en moins de 30 secondes par questionnaire en moyenne. Même si la majorité des praticiens a participé via un ordinateur nous avons également récupéré des questionnaires remplis sur tablette ou sur téléphone, ce qui est un argument de plus en faveur de la simplicité du questionnaire. On peut imaginer qu'un questionnaire plus simple entraîne une plus grande participation à l'étude et donc un plus grand nombre de patients inclus.

L'objectif principal de notre étude était d'établir un état des lieux descriptif de la population de patients sous anticoagulants oraux dans la région Midi Pyrénées. Nous avons également voulu nous intéresser aux patients ayant bénéficié d'un changement de thérapeutique et voir s'ils étaient comparables aux patients en primoprescription, ce qui fait l'originalité de notre travail car nous n'avons pas retrouvé d'étude similaire.

Une étude de 2015 avait pour objectif secondaire d'identifier les patients qui auraient un bénéfice thérapeutique plus important à se voir prescrire un AOD en première intention, et les patients les mieux à même de voir leur traitement par AVK remplacé par un AOD (42). Selon leurs résultats les patients qui bénéficieraient le mieux d'un switch thérapeutique sont ceux avec des difficultés à avoir un INR équilibré, ceux qui refusent le suivi biologique, les patients aux antécédents d'hémorragies intracrâniennes ou d'AVC/AIT sous AVK et les patients insuffisants rénaux, à l'exception des insuffisances rénales terminales.

Les patients « switch » de notre étude sont globalement un peu plus âgés que les patients du groupe primoprescription. Cela peut s'expliquer par le fait que les AVK nécessitent une surveillance INR régulière par prise de sang, qui peut être une source d'inconfort voire de complications locales chez certains patients très âgés. Une autre explication réside dans le fait que les grands essais cliniques comparant les AOD à la warfarine mettent en évidence une moindre incidence d'hémorragies intracrâniennes avec les AOD. Les patients âgés sont les plus

à risque de développer ce type de complications, ils sont donc plus à même de bénéficier de ce changement de thérapeutique anticoagulante.

### **III) Objectifs secondaires :**

#### 1) Comparaison des patients AVK avec les patients sous AOD :

Pour répondre au premier objectif secondaire nous avons voulu comparer les profils de patients sous AVK avec ceux traités par AOD. Notre étude n'a pas retrouvé de différences significatives entre AOD et AVK en fonction des caractéristiques des patients tels que le genre, l'âge, l'indication de prescription et la spécialité du prescripteur initial.

Une autre étude descriptive de grande ampleur, l'étude CACAO (Comparaison des Accidents et de leurs Circonstances sous Anticoagulants Oraux) est actuellement à sa phase 2. Il s'agit d'une étude descriptive transversale multicentrique nationale ayant inclus 7154 sujets et visant à décrire le profil des patients traités par anticoagulants oraux directs suivis en médecine générale pour le comparer au profil des patients traités par AVK (43).

Dans cette étude on retrouve des résultats comparables à ceux que nous avons obtenus en ce qui concerne l'âge moyen des patients (75 ans), l'indication de prescription principale (la FANV dans 61,4%, versus 73,6% dans notre étude) et le prescripteur initial (le cardiologue dans 69,1% des cas versus 62,3% dans notre étude). 10,4% des patients ont bénéficié d'un switch thérapeutique (10,1%). Le Previscan est l'AVK le plus prescrit (58,2% contre 53,5% dans notre étude). Nos données diffèrent en ce qui concerne les AOD : le Xarelto est l'AOD le plus prescrit, et dans notre étude il arrive en 2<sup>ème</sup> position après l'Eliquis. S'agit-il d'une particularité locale ? Eliquis est pourtant le dernier AOD à avoir été mis sur le marché, expliquant sa fréquence moins importante dans les études nationales. Cette tendance retrouvée dans notre travail sera peut-être confirmée dans de futures études.

L'étude CACAO a comparé statistiquement les profils de patients sous AVK et sous AOD. Ils concluaient à une différence statistiquement significative entre ces deux groupes de patients, ce que nous n'avons pas mis en évidence dans notre étude. Les AOD sont prescrits à des patients plus jeunes, ayant une meilleure fonction rénale, plus autonomes dans la prise du traitement et à risque hémorragique et thrombotique plus faible.

Une étude française comparant les risques à court terme de saignement et d'embolies systémiques chez les patients débutant un anticoagulant oral pour traiter une FANV montrait que le dabigatran et le rivaroxaban étaient prescrits le plus souvent par des cardiologues libéraux, chez des patients jeunes et avec des comorbidités moins importantes (44). Les patients plus âgés ou à risque hémorragique ou thrombotique élevés recevaient des doses d'AOD plus faibles, ce qui pose la question de l'efficacité chez ces patients à haut risque. Une des raisons de cette méfiance pouvant être que les plus de 80 ans sont sous représentés dans les études pivots ayant étudié la sécurité d'emploi des AOD.

## 2) Comparaison des profils de patients en primoprescription avec ceux ayant eu un switch thérapeutique :

Nous avons comparé les profils de patients ayant toujours eu le même anticoagulant oral avec ceux ayant dû changer de molécule. La distribution homme femme est similaire. Les plus de 75 ans sont les plus représentés. Nous avons par contre retrouvé plus de patients de la tranche 55 à 65 ans ayant switché de médicament (18,8% vs 11,3% de la population totale) mais ce résultat est peu significatif au vu de nos faibles effectifs.

Concernant l'indication ayant motivé la prescription on retrouve également la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients porteurs de FA non valvulaire ou autres troubles du rythme auriculaires comme indication principale (81,3% des switch), suivie par le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences (18,8% des switch). Ces résultats sont comparativement un peu plus élevés que chez les patients en primoprescription car les AOD n'ont pas l'indication dans la prévention des événements thromboemboliques chez les porteurs de valvulopathies ou prothèses valvulaires.

Les patients ayant bénéficié d'un switch thérapeutique sont majoritairement sous Eliquis (Apixaban, 37,5%), suivi du Xarelto (Rivaroxaban, 25%) et du Dabigatran (Pradaxa, 18,8%). Ce résultat est en contradiction avec les données de l'ANSM qui montrent que c'est le Rivaroxaban qui est l'AOD le plus prescrit, suivi du Dabigatran et de l'Apixaban (2). Le fait que le recueil des données ait été majoritairement réalisé sur l'Ariège, où l'accès au cardiologue est limité (on dénombre un hôpital local et 3 cardiologues libéraux sur l'ensemble du département) a pu influencer ce résultat. On peut supposer également que l'arrivée prochaine sur le marché d'un antidote des AOD a contribué à la remise en avant de l'Eliquis.

Dans les cas de switch d'un AOD par un AVK c'est toujours le Previscan qui est proposé aux patients. Il reste en France l'AVK le plus prescrit.

Dans notre étude 25 patients suivent actuellement un traitement par AOD sans jamais avoir eu d'AVK. Pourtant les recommandations actuelles éditées par la HAS précisent que les AVK restent les anticoagulants de référence et que les AOD sont une alternative dont la prescription est limitée aux patients pour lesquels le maintien de l'INR en zone cible n'est pas assuré malgré une bonne observance ou ceux pour lesquels les AVK sont contre indiqués, mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR (6).

Une étude sur l'évolution de l'utilisation des ACO dans la FANV avant et après l'arrivée sur le marché des AOD aux Etats Unis mettait en évidence certains facteurs associés au choix d'un AOD en première intention (5). Ils ont observé que les AOD étaient prescrits à des patients plus jeunes et en meilleure santé c'est à dire sans comorbidités majeures telles qu'une insuffisance rénale, un diabète ou des antécédents hémorragiques. Ces patients avaient également des scores de risques d'AVC et de saignements plus faibles.

Le nombre important d'études cliniques et de méta analyses sur la sécurité d'emploi et le profil de tolérance favorable des AOD disponibles aujourd'hui, le recul de près de 10 ans maintenant sur ces molécules ainsi que l'arrivée prochaine sur le marché d'antidotes feront probablement évoluer les recommandations sur l'utilisation des AOD.

L'argument du coût élevé des AOD est parfois évoqué pour justifier leur non prescription. Il est probable que dans l'avenir si les volumes de prescription des AOD augmentent, et que le nombre d'hospitalisations pour effets indésirables est diminué (comme espéré par les données des études cliniques pivots) cela aura un impact sur les prix. De même la commercialisation de kits calibrés pour le contrôle du niveau d'anticoagulation, utilisables dans tous les laboratoires, est annoncée depuis plusieurs mois et représenterait un argument supplémentaire en faveur de la primoprescription des AOD (45).

Ces différents éléments nous font penser que les AOD pourraient prendre une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique du médecin jusqu'à remplacer progressivement les AVK.

## CONCLUSION

Les anticoagulants oraux occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique du médecin, et leur prescription ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années.

Nous avons réalisé une étude auprès d'un échantillon de médecins généralistes pour obtenir un état des lieux de la prescription des anticoagulants oraux en soins primaires, basé sur des données de terrain et non sur des données administratives. Nous avons voulu également nous intéresser plus précisément aux patients ayant changé de traitement anticoagulant oral.

Selon les résultats de notre étude les AVK restent les anticoagulants oraux les plus prescrits, et la FANV est l'indication la plus représentée. Les cardiologues sont les principaux prescripteurs d'anticoagulants oraux. Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre AOD et AVK en fonction des caractéristiques du patient tels que le genre, l'âge, l'indication de prescription et la spécialité du prescripteur initial.

Les patients du groupe switch présentent un profil similaire aux patients en primoprescription. Ces patients switch sont en majorité des hommes, de plus de 75 ans, porteurs d'une FANV. Ces changements de thérapeutique sont effectués le plus souvent par les cardiologues. Les patients dont l'AVK a été switché par un AOD sont majoritairement sous Eliquis, alors que le Xarelto est l'AOD le plus prescrit au niveau national. Pour les patients ayant changé leur AOD par un AVK c'est toujours le Previscan qui est prescrit.

Nous nous sommes demandés pourquoi certains de nos patients se sont vus prescrire un AOD en première intention, par leur cardiologue la plus souvent. On peut l'expliquer par le fait que même si la HAS préconise l'utilisation des AVK dans la prise en charge de la FANV, l'European Society of Cardiology recommande l'utilisation des AOD en première intention devant leur bénéfice clinique net par rapport aux AVK lorsqu'un traitement ACO est indiqué.

Certains freins à la prescription des AOD sont fréquemment évoqués par les médecins généralistes, notamment leur coût élevé ainsi que l'absence d'antidote et de test biologique pour la surveillance du niveau d'anticoagulation. Des études de phase III sur l'Idarucizumab

(antidote du Pradaxa) et l'Andexanet Alfa (antidote des anti Xa) sont en cours et donnent des résultats encourageants, de même que des travaux visant à mettre au point des tests d'hémostase utilisables en routine. On peut imaginer qu'à l'avenir, et sous réserve de données de pharmacovigilance satisfaisantes, les AOD remplaceront progressivement les AVK dans l'arsenal thérapeutique du médecin.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dictionnaire Vidal. Issy les Moulineaux. Edition 2015.
2. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014. Disponible sur : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
3. ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. Disponible sur : [ansm.sante.fr/content/download/.../Evolution\\_ventes\\_NACO\\_AVK\\_2008-2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/.../Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf)
4. Diaz H. Caractéristiques et évolution de la délivrance des anticoagulants oraux directs en Midi-Pyrénées sur la période 2010-2013 [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier ; 2015. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/867/>
5. Brown JD, Shewale AR, Dherange P, Talbert JC. A Comparison of Oral Anticoagulant Use for Atrial Fibrillation in the Pre- and Post-DOAC Eras. *Drugs Aging*. 2016;33(6):427-36.
6. HAS. Bon usage du médicament : Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto) [Internet]. 2013. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf)
7. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis, Pradaxa, Xarelto : Mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques. Septembre 2013. Disponible sur : [ansm.sante.fr/content/download/53367/688345/.../DHPC\\_131209\\_anticoagulants.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/53367/688345/.../DHPC_131209_anticoagulants.pdf)
8. Boudali L., ANSM. Les anticoagulants Bénéfices Cliniques et Risques Iatrogéniques [Internet]. 2013. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/pr%C3%A9sentation+benefices-risques\\_iatrogenie\\_CP+27nov2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/pr%C3%A9sentation+benefices-risques_iatrogenie_CP+27nov2013.pdf)
9. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. [Iatrogenic medication : estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Thérapie*. févr 1999;54(1):21-7.
10. Assurance Maladie Caisse Nationale, "Etude de L'assurance Maladie Sur L'utilisation Des Nouveaux Anti-Coagulants Oraux" [Internet]. 2013. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>
11. Thématiques Prescrire. Interactions des antivitamines K avec des aliments et des médicaments. 2013.
12. Doury P. Etude de la conformité de la surveillance biologique chez les patients sous anticoagulants oraux directs en Midi-Pyrénées entre 2012 et 2014 [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier ; 2015. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/1071/>

13. Fiche info - PRADAXA 75 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65693901>
14. Fiche info - PRADAXA 110 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65570603>
15. Fiche info - PRADAXA 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63484283>
16. Fiche info - XARELTO 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65763132>
17. Fiche info - XARELTO 15 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69800507>
18. Fiche info - XARELTO 20 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67071218>
19. Fiche info - ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69340279>
20. Fiche info - ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61902218>
21. Précis de pharmacologie. Du fondamental à la clinique. 2ème édition. Les Presses de l'Université de Montréal ; 2015. 1045 p.
22. BOUVENOT G, BOUNHOURE J-P, MONTASTRUC J-L, VACHERON A. les anticoagulants oraux directs (AOD). Disponible sur : <http://www.groupelcd.com/media/actu/s1/id27/content/m63/rapport-sur-les-anticoagulants-oraux-directs-aod.pdf>
23. Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 1 mai 2014 ;4(6) : e004301.
24. Gómez-Outes AA, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation : meta-analysis by geographic region with a focus on european patients : DOAC meta-analysis by geographic region. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. Mai 2016 ; Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13005>

25. Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux – 27 novembre 2013. Disponible sur : [ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/.../DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/.../DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf)
26. HULOT Jean Sébastien. Ce qu'il faut retenir de la pharmacocinétique des anticoagulants. Medscape [Internet]. 20 févr 2015 ; Disponible sur : <http://www.medscape.org/viewarticle/838477>
27. Avis favorable de l'Europe pour le rivaroxaban en post-SCA [Internet]. Medscape. Disponible sur : <http://www.medscape.com/viewarticle/3521363>
28. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 5 janv 2012 ;366(1) :9-19.
29. Prescrire. Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. Pas d'antidote et peu d'expérience clinique. Mars 2013/Tome 33 n° 353
30. Laroche J-P, Juliard J-M, Touzé E, Pernès J-M, Drouet L. Nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire : devoir d'information. Sang Thromb Vaiss. 1 juin 2012 ;24(6) :261-5.
31. Paitraud David. Nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : état des lieux et plan d'actions pour renforcer leur bon usage [Internet]. Le Vidal ; 2013. Disponible sur : [http://www.vidal.fr/actualites/13472/nouveaux\\_anticoagulants\\_oraux\\_naco\\_etat\\_des\\_lieux\\_et\\_plan\\_d\\_actions\\_pour\\_renforcer\\_leur\\_bon\\_usage/#tERPhKDG02RrtKdI.99](http://www.vidal.fr/actualites/13472/nouveaux_anticoagulants_oraux_naco_etat_des_lieux_et_plan_d_actions_pour_renforcer_leur_bon_usage/#tERPhKDG02RrtKdI.99)
32. Surdosage en AOD : que dit l'ANSM ? [Internet]. Medscape. Disponible sur : <http://www.medscape.com/viewarticle/3601613>
33. OMÉDIT. Prévenir les erreurs liées aux médicaments Anticoagulants Oraux Directs - « Never Events AOD » [Internet]. 2015. Disponible sur : [http://www.omedit-centre.fr/NeverEventAOD\\_web\\_gen\\_web/co/module\\_Never\\_Event\\_AOD.html](http://www.omedit-centre.fr/NeverEventAOD_web_gen_web/co/module_Never_Event_AOD.html)
34. AFSSAPS. Point d'information. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Avril 2012. Disponible sur : <https://www.bioamiens.com/medias/files/nouveaux-anticoagulants-oraux-2012.pdf>
35. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France : extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis. févr 2011;104(2):115-24.
36. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie - DSES/DESP - Rapport NACORA-BR - 23 juin 2014. Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitaminés K. Disponible sur : [ansm.sante.fr/content/download/64713/.../3/.../NACORA\\_CNAMTSjuillet2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/64713/.../3/.../NACORA_CNAMTSjuillet2014.pdf)

37. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ.* août 1991 ;22(8) :983-8.
38. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon W, Melton L, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 23 mars 1998 ;158(6) :585-93.
39. Oger E. Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 ;83(5) :657-60.
40. Krieger C. Les médecins face aux nouveaux anticoagulants oraux : Enquête prospective en Alsace [Thèse d'exercice]. [France] : Université de Strasbourg. Faculté de médecine ; 2013.
41. Méar F-X, Barreau L. Les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale : modalités de prescription et perception par les généralistes [Thèse d'exercice]. France ; 2014.
42. Lopes R, Guimaraes P, Kaatz S. Practical and clinical considerations in assessing patients with atrial fibrillation for switching to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in primary care. *Int J Gen Med.* 2015 ;283.
43. Phase 2: inscriptions ouvertes [Internet]. Etude CACAO. Disponible sur : <http://www.etudecacao.fr/?q=content/phase-2-inscriptions-ouvertes>
44. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists : a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 29 sept 2015 ;132(13) :1252-60.
45. HELFT G, ANKRI A. Peut-on mesurer l'effet anticoagulant des NACO ? Intérêt des tests biologiques. Disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2014/02/04.pdf>

# ANNEXES

## Annexe 1 : Posologies des AOD

Indications	Dabigatran			Rivaroxaban				Apixaban		
	Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou		<i>situations à risque hémorragique</i> 2 gélules en 1 prise/jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé en 1 prise/jour	-	-	1 comprimé 2 fois/jour	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associées à un ou plusieurs facteurs de risque	-		<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 gélule 2 fois/jour	1 gélule 2 fois/jour	-	-	<i>situations à risque hémorragique</i> 1 cp en 1 prise/jour	1 comprimé en 1 prise/jour	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé 2 fois/jour	1 comprimé 2 fois/jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois/jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé / jour à partir de J22	-	-	-
Prévention des événements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	2 prises/jour	-	-	-	-	-	-

## Annexe 2 : Questionnaire de recueil des données :

---

### 1 Age du patient

- Moins de 35 ans    De 35 à 45 ans    De 45 à 55 ans    De 55 à 65 ans    De 65 à 75 ans  
 Plus de 75 ans
- 

### 2 Sexe du patient

- Femme    Homme
- 

### 3 Médicament

- Previscan/Fluindione    Coumadine/Warfarine    Sintrom ou Minisintrom/Acenocoumarol  
 Xarelto/Rivaroxaban    Eliquis/Apixaban    Pradaxa/Dabigatran
- 

### 4 Indication de prescription

- Traitement des TVP et EP/Prévention de leurs récives  
 Prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire/troubles du rythme auriculaire  
 Prévention des évènements thrombo-emboliques chez les porteurs de valvulopathies ou prothèses valvulaires  
 Prévention des événements thrombo-emboliques en cas de chirurgie programmée de la hanche ou du genou  
 Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués
- 

### 5 Spécialiste à l'origine de la prescription

- Médecin Généraliste    Cardiologue    Neurologue    Angiologue    Anesthésiste  
 Interniste

---

**6** S'agit-il d'une primoprescription ou y a t'il eu switch AVK/AOD?

Primoprescription  Switch

---

**7** Dans le cas où il y a eu switch , quel en est le motif?

---

**Envoyer**

Ne jamais soumettre de mots de passe - [Signaler un abus](#)

Marie MAEDER

## **Etude descriptive de la prescription des anticoagulants oraux dans des cabinets de Médecine Générale**

DIRECTEURS DE THESE : Dr Haleh BAGHERI et Dr Jordan BIREBENT

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : 22 septembre 2016 Faculté de Médecine Purpan

### Résumé :

**Introduction :** Les anticoagulants oraux occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique du médecin de par leurs nombreuses indications.

L'objectif de notre travail était d'établir un état des lieux descriptif de la prescription des anticoagulants oraux dans des cabinets de médecine générale.

**Méthode :** Etude observationnelle descriptive basée sur un recueil de données, effectuée entre février et mai 2016 dans des cabinets de médecine générale en Ariège et dans le Gers.

**Résultats :** Les AVK sont les anticoagulants oraux les plus prescrits, la FANV est l'indication principale de prescription. Les traitements anticoagulants oraux sont majoritairement prescrits par les spécialistes. Il n'y a pas de différences significatives entre AVK et AOD en fonction des caractéristiques du patient telles que le genre, l'âge, l'indication de prescription et la spécialité du prescripteur initial.

Les patients ayant changé de traitement anticoagulant oral sont en majorité des hommes, de plus de 75 ans, porteurs d'une FANV. L'apixaban est l'AOD le plus prescrit en cas de changement de thérapeutique. Les spécialistes ont une place prépondérante dans les switches médicamenteux.

**Conclusion :** Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les profils des patients sous AVK et sous AOD. Les patients ayant changé de thérapeutique anticoagulante ont un profil similaire aux patients en primoprescription.

**Mots-Clés :** anticoagulants oraux, AVK, AOD, switch thérapeutique, fibrillation atriale, étude descriptive

## **Descriptive study of the prescription of oral anticoagulants in General Practice**

**Introduction :** Oral anticoagulants have an important place in the physician's toolbox by their numerous indications.

The aim of our study was to establish a descriptive inventory of the prescription of oral anticoagulants in general practice.

**Method :** Observational descriptive study based on a collection of data, conducted between February and May 2016 in medical offices in Ariège and in the Gers.

**Results :** VKA are the most prescribed oral anticoagulants, the NVAF is the main indication for prescription. Oral anticoagulants are mainly prescribed by specialists. There are no significant differences between VKA and DOA based on patient characteristics such as gender, age, the indication of the initial prescription and the prescriber's specialty.

Patients who switched their oral anticoagulant treatment are mainly men, over 75 years, holders of NVAF. The DOA apixaban is the most prescribed in case of change of therapy. Specialists have a predominant place in the drug switches.

**Conclusion :** We did not find significant differences between the profiles of patients on VKA and those on DOA. Patients who switched their anticoagulant treatment have a similar profile as patients in primoprescription.

**Keywords :** oral anticoagulants, VKA, DOA, switch, atrial fibrillation, descriptive study

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France