



**HAL**  
open science

# Prescription des Anticoagulants Oraux en médecine générale. Étude de pratiques comparant la gestion des Anticoagulants Oraux Directs et des AntiVitamines K par des médecins généralistes girondins

Raphaëlle Rahmani

► **To cite this version:**

Raphaëlle Rahmani. Prescription des Anticoagulants Oraux en médecine générale. Étude de pratiques comparant la gestion des Anticoagulants Oraux Directs et des AntiVitamines K par des médecins généralistes girondins. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01090830

**HAL Id: dumas-01090830**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01090830>**

Submitted on 4 Dec 2014

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

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

2014

n°132

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE  
présentée et soutenue publiquement par

**Raphaëlle RAHMANI**

(née le 01 mars 1983 à Paris 12e)

**le 13 novembre 2014**

# **PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN MÉDECINE GÉNÉRALE**

Étude de pratiques comparant la gestion  
des Anticoagulants Oraux Directs et des AntiVitamines K  
par des médecins généralistes girondins

sous la direction du **Dr Alice HOROVITZ**

## Membres du jury

- Professeur Jacques BONNET, Praticien Hospitalier Professeur des Universités de cardiologie, Président du jury
- Professeur Gérard DUCOS, Professeur Associé en médecine générale
- Docteur François PETREGNE, Maître de conférences associé en médecine générale
- Docteur Frédéric CASASSUS, Praticien Hospitalier en cardiologie
- Docteur Alice HOROVITZ, Cardiologue

# Remerciements

## *Aux membres du jury*

### **A M. Jacques BONNET.**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier en Cardiologie.

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour ces visites passionnantes où j'ai appris à voir la médecine autrement, réellement « au lit » du malade. Merci de prouver tous les jours qu'un titre de noblesse n'empêche pas l'humanisme.

### **A M. Gérard DUCOS.**

Professeur associé en Médecine Générale.

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci d'avoir d'aiguillé ce travail de vos précieux conseils.

### **A M. François PETREGNE.**

Maître de Conférence des Universités en Médecine Générale.

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et d'en être le rapporteur. Merci pour vos corrections pertinentes.

### **A M. Frédéric CASASSUS.**

Praticien Hospitalier en Cardiologie.

Merci de t'être rendu disponible pour participer à ce jury de thèse. Merci pour ta bonne humeur en toutes circonstances.

**A Mme Alice HOROVITZ.**

Cardiologue.

Merci pour ton énergie et ton enthousiasme communicatifs. La passion que tu mets dans tout ce que tu entreprends force le respect, ton engagement quotidien auprès des patients et ta bonne humeur inébranlable sont pour moi un modèle. J'espère réussir à te ressembler dans ma pratique future.

Merci de m'avoir permis de croire que j'étais capable de mener ce projet à bien. Tu as su me réorienter et me remotiver lorsque je m'écartais du chemin.

Nos sessions au pays des abeilles et des rires d'enfants m'ont rappelé que bien d'autres choses comptent.

**A M. Lionel LEROUX.**

Praticien Hospitalier en Cardiologie.

Merci pour ta gentillesse et tes enseignements, d'abord lorsque j'étais externe puis ensuite interne. Je regrette que tu n'aies pas pu être là ce soir pour évaluer mon travail.

## *A mes amis et collègues*

A tous les gens que j'ai un jour croisés de près ou de loin, merci de m'avoir aidée à parvenir jusqu'ici.

**A tous les personnels des hôpitaux**, médecins, co-internes, externes, infirmiers(ères), aides-soignants(es), ASH, secrétaires. Merci de m'avoir entourée et portée pendant mes stages. Merci de m'avoir appris la prise en charge du patient à tous les niveaux, parce qu'ils sont tous indispensables.

Merci en particulier aux personnes rencontrées dans chaque service d'urgences où j'ai fait des gardes. Merci pour votre application et votre enthousiasme malgré la difficulté du travail. Ils m'ont confortée dans ma volonté de m'orienter vers les urgences.

**A mes copines de fac**. Vous êtes maintenant loin pour la plupart, mais je n'oublie pas les 5 années passées à se soutenir tout au long de ce marathon. Nos folles soirées, nos fous rires et même nos heures à la BU, que des bons souvenirs. Notre amitié est précieuse malgré la distance. Léna, Élo, Marie, Pau et Maylis, je vous souhaite bonne route mes poulettes !

**A Hélène, Zoé, Nico et Max**. Notre coloc à Pau a été mémorable. On a fait nos début de bébés docteurs ensemble, et je vous suis très reconnaissante d'avoir été là. Notre 2e semestre à Périgueux s'est déroulé dans la continuité du 1er, j'aurais aimé pouvoir vous garder plus longtemps. Hélène, tu es une très belle personne, je suis vraiment contente de t'avoir rencontrée. Zoé, j'adore cette pêche qui te caractérise si bien, je me fais pas de soucis pour toi. Nico, ta force tranquille te promet une jolie vie. Max, je te souhaite beaucoup de réussite dans tes projets.

**A tous mes co-internes**. Agathe, Anne-Sophie, Arthur, Cécilia, Hugo, Marie et Xavier aux urgences de Pau. Victoria et Julien en médecine interne à Périgueux. Marie et Talal en cardiologie à Haut Lévêque. Anaïs, Charlotte, Dorothée, Elsa, François, Greg, Leire, Sophie, Thibault et Xabi aux urgences pédiatriques à Bordeaux. Charlotte, Léa et P.A. en réanimation à Périgueux. Merci à tous les autres internes, en particulier Magachou, Ben, Aurélien, Lucile, Brice. Le soutien des copains est indispensable pour tenir les longues heures de boulot.

**Aux copains du DESCMU.** A tous les grands, en particulier Léa, Élise et Arthur, merci pour vos conseils avisés, c'est plus facile quand d'autres sont déjà passés par là. A ceux de ma promo. Sophie, mon ange gardien du DESC, merci beaucoup pour ton aide, pour ta rigueur et tes conseils qui m'ont été bien utiles. Xabi et ton grand cœur caché derrière ton air renfrogné, personne n'est dupe ! Thibault merci pour ta bienveillance. Eric, mister new england. Greg qui a ouvert la voie. Jen, notre maman attirée. Julianne et Lise, copines du SAMU ! JB, je t'envie un peu d'aller bosser à Pau, mes premières urgences, sûre que t'y seras bien ! Justine et Élodie. Et Florent, bon vent dans tes lointaines montagnes.

**A Talal.** Merci pour ton incroyable joie de vivre. Ton amitié fait du bien !

**A Julien.** Merci pour ton amitié et ton oreille attentive, surtout dans les périodes critiques.

**A Alice et Fred.** Merci pour tous vos conseils et vos corrections. **A Nina et Zoé.** Merci pour le spectacle !

**A Marjolaine et Robin.** Je suis très contente que vous ayez quitté la grisaille pour me rejoindre au soleil (ou au chaud, à défaut de soleil...). On a bien grandi depuis le lycée ! Merci de rester présents après tout ce temps.

**A tous les copains de Paris.** **Aurélien** merci pour ton amitié, résistante malgré les kilomètres et les années.

**A José, Pascal, Maxime, Aurélien, Michel et Jo, et les autres.** **A Maître Brun.** Merci pour ces moments de partage dans la joie simple d'être ensemble. L'aïkido me permet de m'évader de cette vie très prenante qu'est la médecine.

**A Séverine, Mathieu, Seb.** Merci pour votre amitié et votre enthousiasme. Et merci de veiller sur ma moitié.

**A M. Thomas Barnetche et M. David Moreau.** Merci pour votre aide et votre efficacité dans l'approvisionnement des logiciels mathématiques et des analyses statistiques.

## *A ma famille*

Aux relecteurs appliqués de ce pavé.

**A Papa.** Merci pour ton œil avisé sur mon travail. Je suis toujours impressionnée de constater que ta mémoire reste autant fidèle à ton premier métier. Merci de toujours veiller sur moi.

**A Maman.** Merci pour ton affection silencieuse et ton dévouement. Ton goût pour les urgences serait-il héréditaire ? Mais surtout merci pour ton entrain aujourd'hui retrouvé.

**A mon frère et mes sœurs,** ma plus grande richesse.

**Nelly,** merci pour ton grand cœur.

**Titi,** merci pour ton regard bienveillant. J'espère que ton chemin sera enfin paisible, je crois que tu l'as bien mérité.

**Linou,** ton rôle de grande sœur te va à merveille. Je suis heureuse que tu m'aies rejoint à Bordeaux. Merci de ton soutien permanent. Ta détermination dans ce que tu entreprends est un exemple pour moi Je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur pour la suite.

**Ninou,** merci pour ta douceur. Ton calme en toutes circonstances force le respect. Merci pour nos longues conversations passées et futures, pour ton écoute attentive. Je te souhaite un avenir plein de bébés et de challah.

**Mon Bisou,** merci pour ta grande sensibilité et pour ta joie de vivre. J'admire ta passion et ton énergie, je sais qu'ils t'aideront à réaliser tes rêves. J'aurais vraiment aimé que tu puisses être là ce soir, mais tu as la meilleure des excuses !

**Ma p'tite Leelou,** merci d'être ce que tu es. Te voir évoluer au cours des dernières années a été un vrai bonheur. Tu as surmonté tellement d'obstacles que je ne doute pas que tu puisses maintenant mener à bien tous tes projets. Je suis très fière de toi.

**A mes neveux et nièces.** **Allison** tu es plus comme une petite sœur pour moi. **Mélissa** ton rire et tes cheveux blonds indomptables. **Jérémy** tes grands yeux déjà si expressifs. Et le petit **Camille** tout juste arrivé...

**Aux valeurs ajoutées, Aurélie, Olivier, Stefan et Max.** Merci de prendre soin des personnes qui me sont précieuses.

**A Fafette, Angèle et Nico**, ma famille d'adoption. Merci de m'avoir si bien accueillie. A Marie-France et Christian, merci d'avoir fait de votre fils quelqu'un de fondamentalement bon et attentionné.

**A K.** pour son affection inconditionnelle.

**A Vincent**, mon doudou. Merci pour ta patience et ton soutien durant toutes ces années où tu m'a accompagnée. Merci d'avoir été présent à tous moments, surtout aux pires. Merci d'avoir été ma béquille, mon ancre et ma bouée de sauvetage. Merci d'avoir été là particulièrement pour cette dernière ligne droite, tant pour faire face aux déboires informatiques que pour supporter mes instants de doute. Cet aboutissement est aussi un peu le tien. Merci pour les moments à venir, le meilleur est devant nous...

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b>II. PORTRAIT DE FAMILLE DES ANTICOAGULANTS ORAUX. 11</b>	
<b>A. HÉMOSTASE ET CASCADE DE COAGULATION.....</b>	<b>11</b>
<b>B. HISTOIRE DES ANTICOAGULANTS ORAUX.....</b>	<b>14</b>
1. Chronologie des anticoagulants oraux.....	14
2. Épidémiologie des anticoagulants oraux.....	17
<b>C. FICHES D'IDENTITÉ DES ANTICOAGULANTS ORAUX.....</b>	<b>19</b>
1. Tableau comparatif AVK versus AOD.....	19
2. Mécanismes d'action.....	19
2.1. AVK.....	19
2.2. AOD.....	22
3. Initiation et surveillance du traitement anticoagulant oral.....	23
3.1. AVK.....	23
3.2. AOD.....	25
4. Effets indésirables des anticoagulants oraux.....	27
4.1. Complications des AVK.....	27
a) Complications hémorragiques.....	27
Gestion du risque hémorragique et des accidents hémorragiques.....	27
b) Autres complications.....	30
4.2. Complications des AOD.....	31
a) Complications hémorragiques.....	31
Gestion du risque hémorragique et des accidents hémorragiques.....	31
b) Autres complications.....	33
5. Relais entre anticoagulants.....	34
<b>D. INDICATIONS DES ANTICOAGULANTS ORAUX.....</b>	<b>34</b>
1. Indications et contre-indications générales.....	34
1.1. AVK.....	34
1.2. AOD.....	35
2. Cas particulier de la Fibrillation Auriculaire.....	36
2.1. Scores de risque embolique et hémorragique.....	36
2.2. Études dans la fibrillation auriculaire.....	38
2.3. Recommandations du traitement anticoagulant.....	41
<b>E. ANTICOAGULANTS ORAUX AU QUOTIDIEN.....</b>	<b>42</b>
1. Avantages et inconvénients des AVK et des AOD.....	42
2. Rôle du Médecin Généraliste.....	44
<b>III. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>46</b>
<b>A. SÉLECTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE.....</b>	<b>46</b>
1. Médecins généralistes.....	46
1.1. Critères d'inclusion.....	46
1.2. Critères d'exclusion.....	46
2. Patients.....	47
2.1. Critères d'inclusion.....	47

2.2. Critères d'exclusion.....	47
<b>B. QUESTIONNAIRE.....</b>	<b>48</b>
<b>C. ANALYSE STATISTIQUE.....</b>	<b>48</b>
<b>IV. RESULTATS.....</b>	<b>50</b>
<b>A. MÉDECINS INCLUS ET TAUX DE RÉPONSE.....</b>	<b>50</b>
<b>B. CARACTÉRISTIQUES DES MÉDECINS.....</b>	<b>51</b>
<b>C. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES PATIENTS.....</b>	<b>52</b>
<b>D. PROFILS DE PRESCRIPTION.....</b>	<b>54</b>
1. Description générale.....	54
2. Influence des caractéristiques du médecin.....	56
3. Gestion du traitement.....	57
<b>V. DISCUSSION.....</b>	<b>62</b>
<b>A. BIAIS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>62</b>
<b>B. PAS DE RÉTICENCE DES GÉNÉRALISTES POUR LES AOD.....</b>	<b>64</b>
1. Plus de prescriptions initiale d'AOD que d'AVK.....	64
2. Pas d'influence de l'expérience ou du milieu d'exercice.....	64
3. Partage du suivi des patients.....	65
4. Respect de l'Evidence-Based Medecine.....	65
5. Absence d'antidote peu problématique.....	66
<b>C. VIGILANCE ACCRUE DANS L'ATTENTE D'ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES.....</b>	<b>69</b>
1. Traumatisme du Benfluorex (Médiator®).....	69
2. Esprit critique malgré le lobby des industries pharmaceutiques.....	69
3. Rapport coût / efficacité à évaluer.....	70
4. Prédominance des AVK et de la Fluindione persistante.....	70
5. Lacunes à combler.....	71
<b>D. GESTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX À OPTIMISER.....</b>	<b>72</b>
1. Éducation du patient.....	72
2. Logistique de gestion des anticoagulants oraux.....	73
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>74</b>
<b>VII. ANNEXES.....</b>	<b>75</b>
<b>A. MODALITÉS DE RELAIS ENTRE ANTICOAGULANTS.....</b>	<b>75</b>
<b>B. NOTE DE PRÉSENTATION DU QUESTIONNAIRE AUX GÉNÉRALISTES.....</b>	<b>78</b>
<b>C. QUESTIONNAIRE.....</b>	<b>79</b>
<b>D. SERMENT MÉDICAL.....</b>	<b>87</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>89</b>
<b>IX. LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>97</b>
<b>X. RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....</b>	<b>100</b>

# **I. INTRODUCTION**

La prescription des anticoagulants oraux en Médecine Générale est fréquente, et s'accroît avec le vieillissement de la population.

Leurs indications sont multiples, ils visent à traiter ou prévenir les accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux liés à certaines pathologies. La situation clinique la plus fréquente est la fibrillation auriculaire dont la prévalence atteint 1,5 à 2% de la population dans les pays développés (1). Elle est responsable d'accidents vasculaires par embolisation, en particulier au niveau cérébral. Mais comme tous médicaments, ils peuvent être à l'origine d'événements indésirables. Leurs effets secondaires sont principalement hémorragiques, et engagent parfois le pronostic vital du patient.

Les anticoagulants oraux sont aujourd'hui largement prescrits malgré leur difficultés d'utilisation. Les médicaments phares sont les Anti-Vitamine K (AVK), connus depuis les années 1940.

De nouvelles molécules ont fait leur apparition en 2008 et sont appelées AOD pour Anticoagulants Oraux Directs. Ces nouveaux traitements représentent un tournant dans l'arsenal thérapeutique disponible pour les médecins, et leurs indications se diversifient au fil des études publiées. Ils tendent à se rapprocher de l'anticoagulant idéal, mais présentent encore des imperfections, et leur utilisation n'est pas dénuée de risques.

Bien qu'il existe des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (2,3), de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) (4) et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (1,5), les indications et les modalités de prescription des AOD sont encore controversées. La pratique en Médecine Générale est parfois bien différente de la théorie, et les problématiques rencontrées en soins primaires peuvent être éloignées de celles des études réalisées en milieu hospitalier.

L'objectif principal de notre travail est d'établir un profil de prescription des anticoagulants oraux par les médecins généralistes girondins, en confrontant les AVK et les AOD. Les objectifs secondaires de cette étude de pratiques sont de mettre en évidence les difficultés rencontrées en soins primaires dans la gestion de ces médicaments, ainsi que les différences de prescription en fonction du milieu d'exercice ou de l'expérience du praticien.

## II. PORTRAIT DE FAMILLE DES ANTICOAGULANTS ORAUX

### **A. HÉMOSTASE ET CASCADE DE COAGULATION**

L'hémostase est constituée de l'ensemble des mécanismes assurant l'intégrité du système vasculaire, en maintenant la fluidité du sang dans les vaisseaux. Elle permet de stopper les saignements et d'éviter la persistance de thrombus. Elle est constituée de trois grandes réactions (6) :

- **l'hémostase primaire** colmate les brèches vasculaires par adhésion et agrégation plaquettaire pour la formation du thrombus blanc ou clou plaquettaire
- **la coagulation** consolide le premier thrombus en piégeant les globules rouges dans un réseau de fibrine, pour former le thrombus rouge
- **la fibrinolyse** assure la destruction des caillots ou la limitation de leur extension.

Après la réalisation de l'hémostase primaire, la coagulation met en jeu plusieurs types de cellules (cellules endothéliales, monocytes, plaquettes), responsables de son déclenchement et de son amplification. Ces cellules supportent la cascade des réactions enzymatiques aboutissant à la formation de la fibrine. Lors de la survenue d'une brèche vasculaire, les cellules endothéliales et les fibroblastes sont stimulés et expriment alors à leur surface le facteur tissulaire (FT). Celui-ci déclenche la cascade de coagulation par mise en jeu progressive des facteurs de coagulation.

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisées par l'hépatocyte. Leur activation engendre celle d'autres facteurs ou la modification de protéines impliquées dans la coagulation (*Tableau 1*), pour aboutir à la formation du thrombus rouge.

Tableau 1: Les facteurs de coagulation

N°	Nom	Particularités	Demi-vie
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4 – 6 j
Facteur II	Prothrombine	Vitamine K dépendant	3 – 4 j
Facteur V	Proaccéléline	Absent du sérum	12 – 36 h
Facteur VII	Proconvertine	Vitamine K dépendant	4 – 6 h
Facteur VIII	Anti-hémophile A	Absent du sérum	10 – 16 h
Facteur IX	Anti-hémophile B	Vitamine K dépendant	24 h
Facteur X	Stuart	Vitamine K dépendant	1 – 2 j
Facteur XI	Rosenthal		1 – 2 j
Facteur XII	Hageman		2 – 3 j
Facteur XIII	Stabilisant de fibrine		3 – 7 j

Faculté de Médecine de Montpellier - Nîmes. Physiologie de l'hémostase. 2007

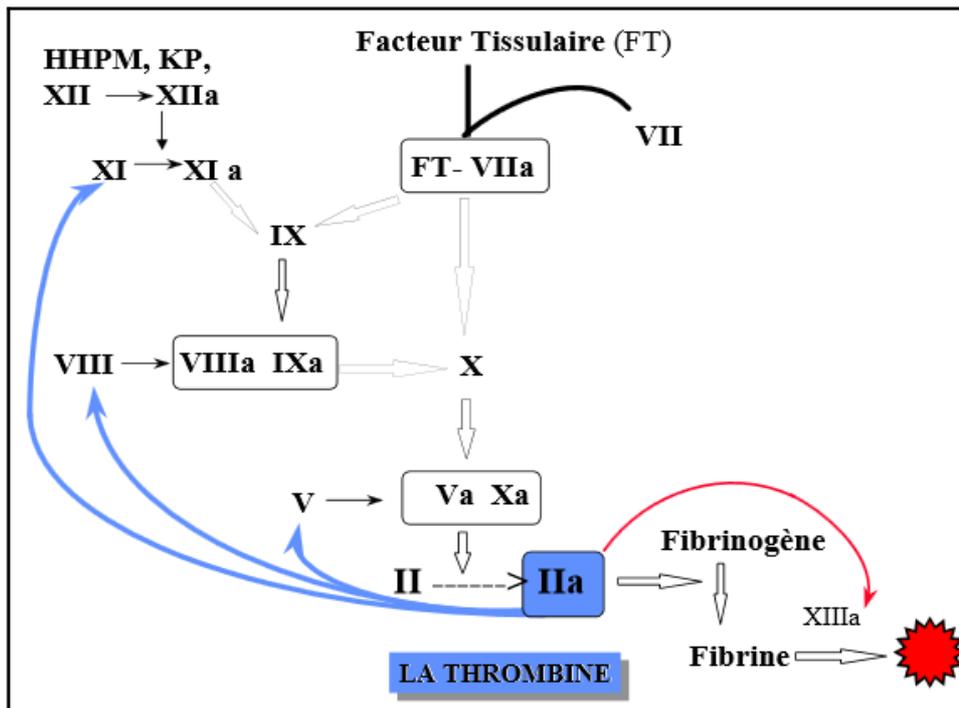
Le facteur tissulaire (FT) exprimé à la surface des cellules au niveau de la brèche vasculaire forme un complexe avec le facteur VII activé (VIIa) (*Illustration 1*). Ce complexe FT-VIIa active le facteur X. Il active également le facteur IX qui, lié à son co-facteur activé le facteur VIII, forme le complexe IXa-VIIIa, capable d'activer directement le facteur X.

Le facteur X est le point central de la cascade de coagulation. Il forme avec le facteur V activé le complexe prothrombinase. Ce complexe transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Celle-ci, par son action sur le fibrinogène, assure la synthèse de fibrine. La thrombine catalyse sa propre génération par 3 boucles de rétro-activation pour amplifier le phénomène de coagulation. Les molécules de fibrine s'organisent ensuite en réseaux grâce à l'action du facteur XIIIa pour piéger les globules rouges et former le thrombus rouge.

Le système contact est composé du facteur XII (FXII), de la prékalicrène (KP), du kininogène de haut poids moléculaire (HHPM), et du facteur XI (FXI). Il a un rôle limité dans l'activation de la coagulation.

La cascade de coagulation est régulée par différents systèmes, évitant la formation anarchique de thrombi au sein des vaisseaux sanguins et limitant les réactions enzymatiques aux zones cibles. Cette régulation implique différentes molécules : l'anti-thrombine III, le système protéine S – protéine C, et le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), qui inhibent certaines réactions enzymatiques de la coagulation.

Illustration 1: La cascade de coagulation



Faculté de Médecine de Montpellier - Nîmes. Physiologie de l'hémostase. 2007

L'équilibre de l'hémostase est particulièrement important pour maintenir l'intégrité du système circulatoire. L'excès de coagulabilité entraîne la formation de thrombi, comme lors de déficit en protéines régulatrices de la coagulation (protéine C, protéine S, Anti-thrombine III). Il peut être responsable de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), dont la complication la plus sévère est l'embolie pulmonaire engageant le pronostic vital. A l'inverse, un déficit en facteurs de la coagulation peut être la cause de syndromes hémorragiques. On le voit par exemple dans les hémophilies de type A et B où il existe respectivement un déficit en facteurs VIII et IX, conduisant à des hémorragies parfois sévères.

## **B. HISTOIRE DES ANTICOAGULANTS ORAUX**

### **1. Chronologie des anticoagulants oraux**

Les médicaments antivitamine K ont été découverts par hasard aux États Unis dans les années 1920, après la survenue d'hémorragies spontanées décimant des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (*Melilotus alba*) avarié (7). La molécule responsable a été identifiée en 1939 par des vétérinaires : la 4-hydroxycoumarine, baptisée Dicoumarol et utilisée pour la première fois chez l'humain en 1941 (8). La Warfarine, premier AVK de synthèse, a vu le jour en 1948 avec la mise au point d'un raticide provoquant des hémorragies intestinales aiguës fatales. D'une efficacité supérieure au Dicoumarol, elle a été administrée avec succès chez l'homme en tant que traitement anticoagulant à partir de 1955. Ce n'est qu'en 1974 que son mécanisme d'action a été élucidé.

Les AVK sont les premiers anticoagulants oraux utilisés en France depuis les années 1950. Il en existe deux familles. Les coumariniques dérivés de la 4-hydroxycoumarine comprennent la Warfarine (COUMADINE® 2mg et 5mg) et l'Acénocoumarol (SINTROM® 4mg et MINISINTROM® 1mg). La deuxième famille est celle des dérivés de l'Indanédione (indane-1,3-dione) comme la Fluindione (PREVISCAN® 20mg), molécule la plus prescrite en France (4). Au niveau mondial la molécule de référence reste la Warfarine, à laquelle sont consacrées la plupart des études sur les AVK.

Les AOD ont fait leur apparition sur le marché dans les années 2000. La première molécule commercialisée en mai 2004 en Europe et en juillet 2005 en France était un anti-thrombine direct : le Ximelagatran (EXANTA®) et sa forme active le Melagatran (MELAGATRAN AstraZeneca®). Elle était indiquée dans la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après une chirurgie programmée de pose de prothèse totale de hanche ou de genou. Mais l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) a été retirée en 2006 du fait de sa trop grande toxicité hépatique (9,10).

D'autres molécules ont ensuite été développées :

- Le Dabigatran etexilate ou PRADAXA® (75mg, 110mg et 150mg) est également un inhibiteur direct de la thrombine (anti-facteur II). Il est commercialisé en France depuis juillet 2008.

- Le Rivaroxaban ou XARELTO® (10mg, 15mg et 20mg) et l'Apixaban ou

ELIQUIS® (2,5mg et 5mg), inhibiteurs directs du facteur X activé (facteur Xa). Le Rivaroxaban est commercialisé depuis janvier 2009, l'Apixaban est le dernier sorti en janvier 2012. Un autre médicament est en cours de développement, l'Edoxaban ou LIXIANA®, dont la demande d'AMM est en cours d'examen.

La chronologie d'apparition des anticoagulants oraux est représentée sur l'*Illustration 2* sous forme d'arbre généalogique.

*Illustration 2* (page suivante) :

- Couleurs :

jaune = lignée des AVK, vert = lignée des AOD ; année d'obtention de l'AMM indiquée au-dessus de chaque molécule

gris = molécules en arrêt de commercialisation, année d'apparition et de fin indiquée au-dessus

- Abréviations :

ACO = AntiCoagulants Oraux

AVK = Anti-Vitamine K

AOD = Anticoagulant Oraux Directs

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

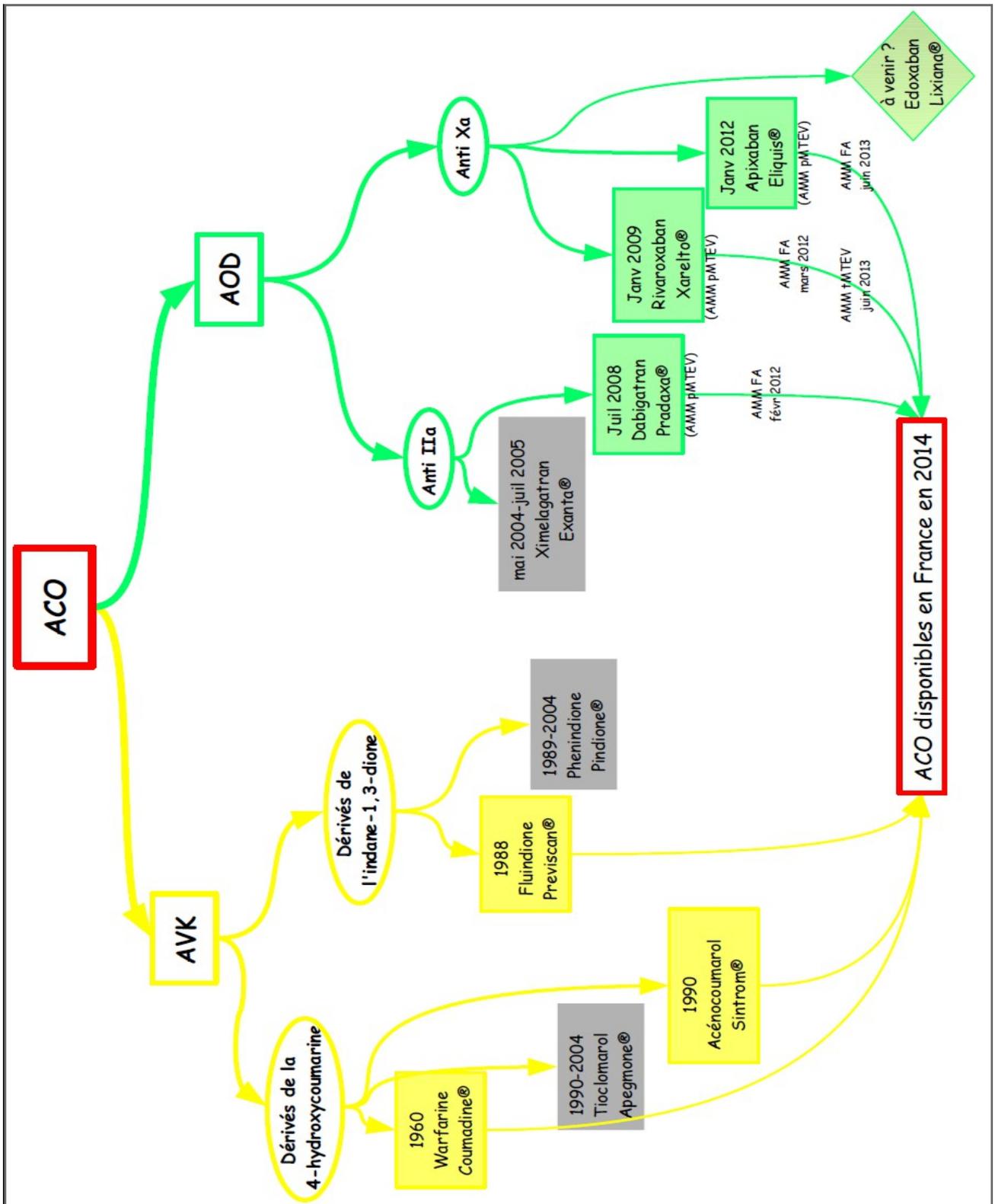
AMM pMTEV = AMM dans la prévention de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

AMM tMTEV = AMM dans le traitement de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

AMM FA = AMM pour la prévention des complications thromboemboliques dans la Fibrillation Auriculaire non valvulaire

Références (1,4,11–21)

Illustration 2: Arbre généalogique des anticoagulants oraux

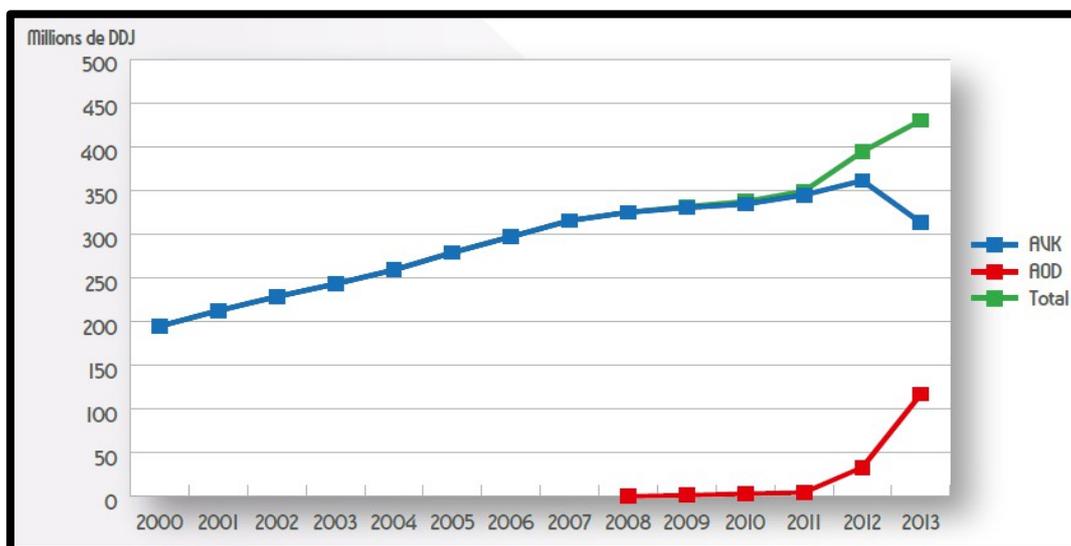


## 2. Épidémiologie des anticoagulants oraux

Selon les données de l'ANSM, le nombre de patients traités par anticoagulants en France en 2013 était de 1,49 millions (4). Leur consommation a doublé entre 2000 et 2012 (*Illustration 3*). Cela s'explique par le vieillissement de la population, et par les actions menées par la Haute Autorité de Santé auprès des médecins pour promouvoir leur prescription dans la fibrillation auriculaire, selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.

La consommation des AVK a doublé jusqu'en 2012, puis a commencé à décroître en 2013, où elle représentait encore 73% de la consommation annuelle totale des anticoagulants (313 millions de DDJ sur 430 millions (DDJ = Dose Définie Journalière, posologie de référence pour un adulte de 70kg dans l'indication principale de chaque molécule définie par l'OMS)). Cette décroissance est concomitante de l'apparition des AOD dans le panel de médicaments disponibles pour les médecins. Les AOD ont quant à eux progressé très rapidement depuis leur introduction (117 millions de DDJ en 2013) et surtout depuis l'extension de leurs indications à la fibrillation auriculaire non valvulaire en 2012.

*Illustration 3: Évolution annuelle des ventes des anticoagulants oraux en France de 2000 à 2013*

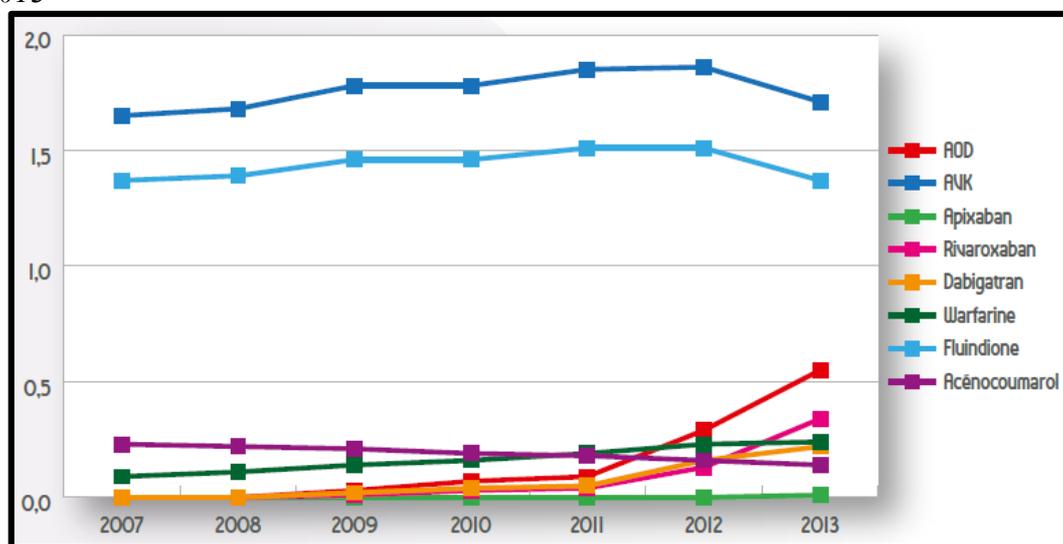


DDJ = Dose Définie Journalière : posologie de référence pour un adulte de 70kg dans l'indication principale de chaque molécule, définie par l'OMS.

ANSM. Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 : État des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014

Plus de 1% de la population française est actuellement traitée par AVK. La Fluindione (PREVISCAN®) est la molécule la plus prescrite en France et représente à elle seule 80% des AVK consommés (*Illustration 4*). Parmi les AOD, le Dabigatran (PRADAXA®), première molécule disponible, était au départ la plus vendue, jusqu'en 2012 où le Rivaroxaban (XARELTO®) l'a supplanté. La consommation d'Apixaban (ELIQUIS®) en est à ses débuts, mais devrait augmenter dans les prochaines années avec l'extension de son AMM à la fibrillation auriculaire non valvulaire.

*Illustration 4: Évolution annuelle d'utilisation (en %) des anticoagulants oraux de 2007 à 2013*



Données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

ANSM. Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 : État des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014

Les patients traités par AVK sont en moyenne plus âgés que ceux traités par AOD (en moyenne 73,7 ans versus 71,3 ans respectivement), et la proportion des patients de plus de 80 ans s'élève à 41% pour les AVK et 30,3% pour les AOD. Cela peut s'expliquer par les recommandations de l'HAS préconisant de maintenir les AVK chez les patients bien stabilisés (2,3). Les comorbidités des personnes âgées sont une difficulté supplémentaire à l'instauration des AOD par la présence plus fréquente de contre-indications au traitement. Par ailleurs l'indication de prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après une chirurgie de genou ou de hanche vise une population plus jeune.

## C. FICHES D'IDENTITÉ DES ANTI COAGULANTS ORAUX

### 1. Tableau comparatif AVK versus AOD

Le *Tableau 2* présenté sur les pages suivantes reprend en parallèle les principales caractéristiques des AVK et des AOD disponibles en France.

L'objectif de développement des AOD était d'apporter une efficacité d'anticoagulation comparable à celle des AVK en diminuant le risque hémorragique, en particulier au niveau cérébral. La gestion du traitement devait également être facilitée : pas d'adaptation de dose, pas de surveillance biologique de routine nécessaire.

*Tableau 2: Tableau comparatif des caractéristiques des AVK et des AOD (pages suivantes)*

Résumé des indications, des contre-indications principales et des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des AVK et des AOD  
Références (1,4,22–24)

### 2. Mécanismes d'action

#### 2.1. AVK

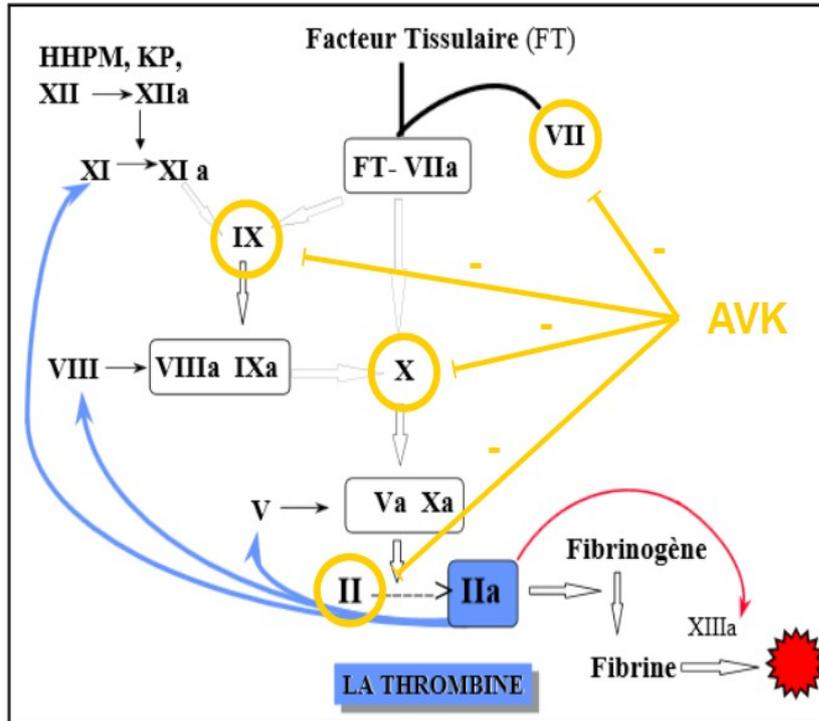
La vitamine K est une vitamine liposoluble indispensable à l'hémostase. Elle utilise le Calcium comme co-facteur pour être efficace. Certains facteurs de la coagulation sont dits vitamine K – dépendants : les facteurs II (thrombine), VII, IX et X. Après synthèse par le foie, leur maturation nécessite la gamma-carboxylation de certains résidus glutamates, nécessaire à leur activité biologique (25,26). La forme réduite de la vitamine K, est utilisée comme co-facteur par la carboxylase pour catalyser cette réaction et est alors transformée en vitamine K 2,3-époxyde (27). La vitamine K 2,3-époxyde retrouve sa forme initiale de Vitamine K par une nouvelle réaction de réduction.

Les anti-vitamine K agissent en inhibant le cycle de régénération de la vitamine K, par inhibition des réactions de réduction de la vitamine K époxyde et de la Vitamine K (28,29). Cela entraîne la formation par le foie de facteurs partiellement carboxylés dont l'activité anticoagulante est limitée (*Illustration 5*). L'effet anticoagulant des AVK s'exprime lorsque les facteurs de coagulation indemnes disparaissent de la circulation sanguine en fonction de leur demi-vie d'élimination, les facteurs à demi-vie la plus courte disparaissant les premiers (facteurs VII et IX).

		AVK			AOD		
		Warfarine Coumadine®	Fluindione Previscan®	Acenocoumarol Sintrom® Mini-Sintrom®	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
<b>Laboratoire</b>		BMS	Merck Serono	Novartis Pharma SAS	Boehringer-Ingelheim	Bayer-Johnson and Johnson	BMS
<b>Année de commercialisation en France</b>		1960	1988	1990	2008	2008	2011
<b>Indications</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopathies emboligènes : FA, valvulopathies mitrales, prothèses valvulaires</li> <li>- Infarctus du myocarde compliqué ou en cas d'intolérance à l'aspirine</li> <li>- Traitement et prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire</li> <li>- Prévention des thromboses sur cathéter (sauf Fluindione)</li> </ul>					
<b>Mode d'action</b>		Anti-vitamine K (action indirecte sur la synthèse des facteurs de coagulation)					
<b>Biodisponibilité</b>		80%					
<b>Délai d'action</b>		36-72h					
<b>Demi-vie</b>		35-45h	31h	8-11h	12-17h	5-13h	9-14h
<b>Élimination</b>		rénale	rénale	60% rénale, 29% fécale	80% rénale	1/3 rénale, 2/3 hépatique	25% rénale, 75% fécale

	AVK			AOD		
	Warfarine Coumadine®	Fluindione Previscan®	Acenocoumarol Sintrom® Mini-Sintrom®	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
<b>Interactions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alimentaires : millepertuis, aliments riches en vitamine K (choux, tomates,...)</li> <li>- médicamenteuses : AINS, Aspirine, Miconazole, Phénylbutazone, Oméprazole,...</li> </ul>					
<b>Contre-indications spécifiques</b>	- Cirrhose hépatique décompensée					
<b>Effets indésirables</b>	Complications hémorragiques et thrombo-emboliques Nécroses cutanées localisées (rares)					
<b>Monitoring de la coagulation nécessaire</b>	oui (par mesure de l'INR)					
<b>Test spécifique de mesure de la coagulation</b>	oui (INR)					
<b>Surveillance biologique</b>	INR 1 à 2 fois par mois si stable fonction rénale					
<b>Antidote</b>	Vitamine K					
				- pas d'interaction alimentaire - médicamenteuses : AINS, Aspirine, antifongiques imidazolés, Rifampicine, ...		
				Amiodarone, Vérapamil, Dronédarone, Ciclosporine, ...		
				- FA valvulaire - Insuffisance rénale modérée à sévère - Insuffisance hépatique (stade Child C)		
				- FA valvulaire - Insuffisance rénale sévère - Insuffisance hépatique (stade Child C)		
				- FA valvulaire - Insuffisance rénale sévère - Insuffisance hépatique (stade Child C)		
	Complications hémorragiques et thrombo-emboliques Augmentation des transaminases Troubles gastro-intestinaux Thrombopénies (rares)					
	Dyspepsie					
	non					
	non disponible					
	Fonctions rénale et hépatique une fois par an					
	non (dialyse possible)			non		
	non					

Illustration 5: Mécanisme d'action des AVK



Inhibition de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants : facteurs II, VII, IX et X.

## 2.2. AOD

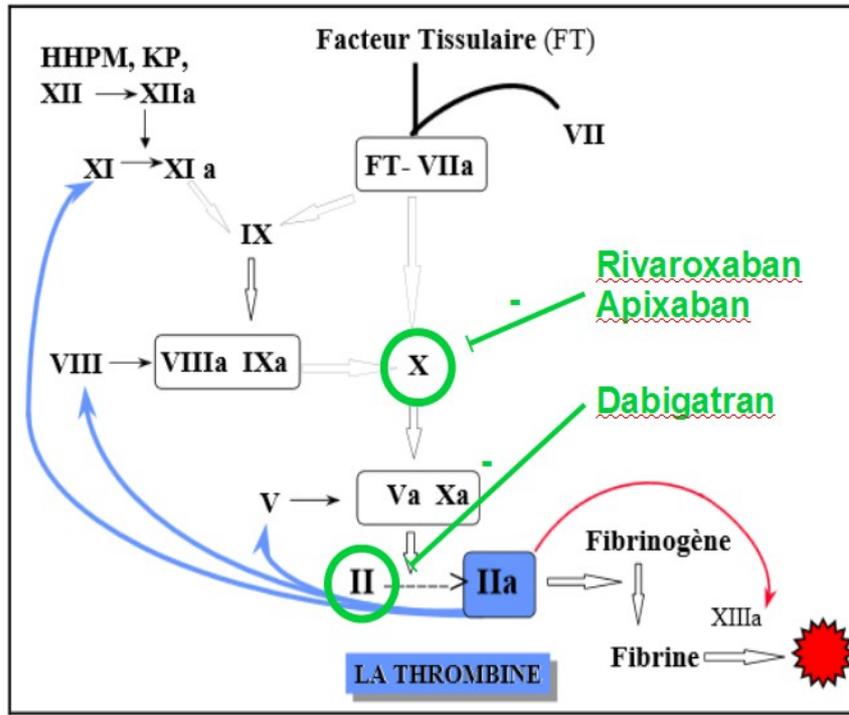
Les AOD sont des anticoagulants directs, contrairement à l'Héparine qui doit former un complexe avec l'antithrombine plasmatique avant de pouvoir inhiber la thrombine et/ou le facteur X. Les AOD ne nécessitent pas de co-facteur pour être efficaces, ils se lient directement au site actif du facteur de coagulation correspondant pour empêcher son action (Illustration 6).

- Le Dabigatran n'étant pas liposoluble, sa biodisponibilité requiert une transformation à partir d'une pro-drogue, le Dabigatran etexilate (PRADAXA®). Cette molécule synthétique est rapidement transformée après son absorption. Le Dabigatran est un inhibiteur compétitif, hautement sélectif et réversible de la thrombine. Il se lie au site actif de la thrombine et en bloque l'accès, empêchant ainsi la formation du clou plaquettaire (30–32).

- Le Rivaroxaban (XARELTO®) est un inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur Xa. Il se lie au site actif du facteur Xa, dont il inhibe non seulement la fraction libre plasmatique, mais également la forme liée au facteur V (le complexe prothrombinase) et la forme liée au thrombus de fibrine (30,33,34).

- L'Apixaban (ELIQUIS®) est également un anti-Xa. Il a le même mode d'action que le Rivaroxaban (35).

Illustration 6: Mécanisme d'action des AOD



Inhibition directe de l'activation des facteurs II ou X

### 3. Initiation et surveillance du traitement anticoagulant oral

Toute prescription d'anticoagulant nécessite une évaluation du statut rénal, hépatique et hémostatique du patient, afin d'adapter le choix de la molécule, la posologie et la surveillance du traitement. De plus la prescription doit être accompagnée d'une éducation thérapeutique, indispensable à la compliance du patient à son traitement.

#### 3.1. AVK

La prise du traitement par AVK est quotidienne et se fait de préférence le soir.

L'efficacité anti-thrombotique des AVK apparaît après 5 à 6 jours de traitement. En effet elle passe par la réduction du taux de thrombine plasmatique qui a une demi-vie plus longue (de l'ordre de 60 à 72h) que celles des autres facteurs vitamine K-dépendants (6 à 24h)

(Tableau 1). Il est déconseillé d'utiliser une dose de charge en AVK car il existe une grande variabilité inter-individuelle de sensibilité à la molécule. Ainsi à l'instauration du traitement, on observe transitoirement une augmentation non négligeable du risque thromboembolique, par baisse précoce et importante du taux de protéine C, précédant celle des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants (36).

Lorsqu'une anticoagulation rapide est nécessaire, l'AVK doit être instauré en concomitance avec un anticoagulant parentéral, avec une durée minimale de 5 jours de bithérapie, le temps d'atteindre la dose efficace stable pour chaque patient. Le traitement parentéral peut être interrompu lorsqu'on atteint une posologie efficace stable sur au moins deux contrôles à 24h d'intervalle. Lorsque l'anticoagulation n'est pas urgente, comme lors d'une fibrillation auriculaire chronique, les AVK peuvent être débutés sans avoir besoin d'ajouter un anticoagulant parentéral.

Il existe une grande variabilité intra et inter-individuelle concernant la sensibilité de chaque individu par rapport aux AVK. La posologie adéquate doit donc être recherchée pour chaque patient. L'équilibration de la dose efficace se fait par monitoring de l'INR (International Normalized Ratio) (37), déterminé sur prélèvement sanguin. L'INR est un des marqueurs permettant de surveiller certains facteurs impliqués dans la coagulation. La zone cible dépend de l'indication du traitement et est bien définie par les sociétés savantes de Cardiologie (30). Dans la plupart des cas (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, fibrillation auriculaire, prévention post-infarctus,...) l'objectif est un INR à 2,5 (entre 2 et 3) (Grade IB). Dans certains cas comme chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique mitrale, l'INR cible est à 3 (entre 2,5 et 3,5) (Grade IIC).

Le premier contrôle INR doit se faire après la 3e prise d'AVK (c'est-à-dire au matin du 4e jour). Les contrôles ultérieurs sont effectués 1 à 2 fois par semaine, jusqu'à obtention de l'équilibre, à savoir 2 INR consécutifs dans la zone cible à au moins 24h d'intervalle.

L'introduction d'un AVK doit se faire après vérification du risque d'interactions médicamenteuses. De nombreux médicaments sont contre-indiqués comme les AINS ou le Miconazole, d'autres nécessitent une adaptation posologique avec une surveillance accrue de l'INR. La consommation de Millepertuis est contre-indiquée avec les AVK, du fait de son effet inducteur enzymatique et du risque d'annulation de l'action des AVK.

Une surveillance de l'INR est conseillée toutes les 4 à 6 semaines chez les patients stables. Si des ajustements de doses sont nécessaires, le dosage de l'INR doit être plus rapproché, jusqu'à atteindre à nouveau une posologie stable. Lors d'un traitement au long cours, la fréquence de dosage des INR de contrôle doit être adaptée à la compliance du patient pour son traitement, à l'introduction ou à l'arrêt de médicaments, aux changements de régime alimentaire (notamment en cas d'aliments riches en vitamine K), à la stabilité des INR antérieurs. Un contrôle est préconisé 2 à 3 jours après toute situation aiguë susceptible de perturber l'INR : fièvre, déshydratation, décompensation cardiaque, infection,...

L'éducation du patient est fondamentale, un carnet de surveillance de l'INR où il consignera le résultats des dosages doit lui être remis. Les règles de surveillance de l'apparition d'effets indésirables doivent lui être expliquées. Il existe des documents accessibles aux patients sur le site de l'ANSM, pour leur permettre de mieux comprendre et de mieux gérer leur traitement.

Des documents sont également disponibles à l'attention des professionnels de santé afin d'optimiser le bon usage de ces traitements et de limiter le risque lié à leur utilisation. Les modalités de relais entre un traitement par AVK et un traitement par héparine ou par AOD sont notamment bien détaillées dans les recommandations de bonnes pratiques.

### **3.2. AOD**

Les AOD ont un délai d'action beaucoup plus court que les AVK, et leur demi-vie varie de 12 à 14h. Ils agissent rapidement après l'absorption par l'organisme de par leur action directe sur les facteurs de la coagulation. Le chevauchement du traitement par un anticoagulant parentéral dans l'attente de leur efficacité n'est donc pas nécessaire.

Le médicament se prend en une prise (pour le Rivaroxaban) ou deux prises par jour (pour le Dabigatran et l'Apixaban).

Un bilan sanguin préalable doit être fait avant toute prescription, et doit comprendre une évaluation de l'hémostase (pour vérifier l'absence de coagulopathie pré-existante), de la fonction rénale (évaluée par la formule de Cockcroft-Gault) et de la fonction hépatique.

La vérification des contre-indications du médicament doit précéder l'introduction d'un AOD. En l'absence de contre-indication, des adaptations posologiques sont conseillées chez les patients fragiles en fonction de la molécule choisie. On peut ainsi utiliser le faible dosage de la molécule et/ou renforcer la surveillance du traitement chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée, ou selon le degré de l'atteinte hépatique. Les personnes âgées (> 75-80 ans) et les patients de faible poids (< 50 kg) font l'objet d'une attention particulière, car les AOD n'ont pas été testés dans ces populations.

Les risques d'interactions médicamenteuses doivent également être pris en compte. Une prudence particulière est conseillée lors d'association des AOD avec d'autres traitements anti-thrombotiques, avec des anti-inflammatoires, des anti-épileptiques, des anti-fongiques. Concernant le Dabigatran, une adaptation posologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par Amiodarone ou Vérapamil. Tous ces conseils d'utilisation sont disponibles dans les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de chaque molécule, que l'on peut trouver sur le site de l'ANSM.

Comme pour tout traitement anticoagulant, la surveillance du patient sous AOD se prolonge durant toute la durée du traitement. Elle recherche des signes de complication, en particulier des signes pouvant évoquer une hémorragie, extériorisée ou non.

Il n'existe pas pour les AOD de test de surveillance biologique de routine. Ces médicaments perturbent les tests d'hémostase, mais il n'y a pas de parallélisme avec l'action clinique. Les bilans biologiques de base ne sont donc d'aucune utilité pour le suivi du traitement.

Afin d'optimiser la surveillance, l'éducation du patient est indispensable. Des sociétés savantes (comme le GITA (Groupe Inter-disciplinaire Trousseau sur les Anti-thrombotiques) ou l'EHRA (European Heart Rythm Association)) mettent à disposition des patients des carnets de suivi, où sont exposés les consignes de surveillance et les signes qui doivent les amener à consulter.

## 4. Effets indésirables des anticoagulants oraux

### 4.1. Complications des AVK

#### a) Complications hémorragiques

Comme pour tous les anticoagulants, les complications hémorragiques, liées à la nature même du traitement, sont les plus fréquentes et les plus délétères. Les hémorragies sous AVK sont la première cause d'accident iatrogène et d'hospitalisation pour iatrogénie en France. L'incidence annuelle des saignements majeurs liés aux AVK est de 7%, avec 1% d'issues fatales (5000 décès / an) (38).

Le surdosage en AVK augmente le risque de saignement, d'où l'utilité de la surveillance biologique régulière, en particulier dans les situations pouvant déséquilibrer l'INR. Un  $INR \geq 5$  est associé à un sur-risque hémorragique.

### Gestion du risque hémorragique et des accidents hémorragiques

#### • Surdosage asymptomatique

En cas de surdosage en AVK chez un patient asymptomatique sans signe de saignement, la prise en charge peut s'envisager en ambulatoire, avec une surveillance par le médecin traitant. Chez les patients fragiles (âge élevé, antécédents hémorragiques, comorbidités), une hospitalisation peut être nécessaire. L'HAS préconise une antagonisation des AVK en fonction de l'INR, par la Vitamine K (39), (Tableau 3).

Tableau 3: Prise en charge des surdosages en AVK asymptomatiques

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 $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Pas de saut de prise</li><li>▶ Pas d'apport de vitamine K</li></ul>	
$4 \leq INR < 6$	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Saut d'une prise</li><li>▶ Pas d'apport de vitamine K</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Pas de saut de prise</li><li>▶ Pas d'apport de vitamine K</li></ul>
$6 \leq INR < 10$	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Arrêt du traitement</li><li>▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Saut d'une prise</li><li>▶ 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)</li></ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Arrêt du traitement</li><li>▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li></ul>

HAS. 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.

L'INR doit être contrôlé le lendemain. Si l'objectif n'est pas atteint, les mesures correctrices peuvent être renouvelées. Pour un INR entre 6 et 10, il faut 1,4 jour d'arrêt du traitement associé à la vitamine K pour que la valeur descende en-dessous de 4 (et 2,5 jours en cas d'arrêt du traitement sans ajout de vitamine K).

L'AVK peut être repris lorsque l'INR passe en-dessous de la limite haute de la zone cible, à une dose plus faible si les facteurs de risque de surdosage persistent (interaction médicamenteuse, pathologie aiguë,...) (40).

#### • **Traumatisme crânien**

En cas de traumatisme crânien chez un patient sous AVK, une hospitalisation s'impose pour une surveillance d'au moins 24h. Un scanner cérébral est effectué à la recherche d'hémorragie intracrânienne, immédiatement en cas de signe neurologique, ou différé de 4 à 6h après le traumatisme.

#### • **Hémorragie active**

En cas d'hémorragie, la prise en charge du patient est orientée par la gravité des signes cliniques. Une hémorragie bénigne (par exemple un épistaxis) peut être traitée en ambulatoire si le patient est stable, avec le contrôle de l'INR pour rechercher un éventuel surdosage et le traitement de la cause de l'hémorragie. Au contraire, la présence de signes de gravité doit conduire à hospitaliser le patient : retentissement péjoratif du saignement entraînant une hémodynamique instable, nécessité d'une transfusion, localisation engageant le pronostic vital (par exemple saignement intracrânien), impossibilité de contrôler l'hémorragie en ambulatoire donc obligation d'un geste hémostatique à l'hôpital (39).

La prise en charge hospitalière des hémorragies graves sous AVK est basée sur l'arrêt du traitement et l'injection intraveineuse de vitamine K, à passer sur au moins 20 min. L'antagonisation est complétée par du concentré de complexe prothrombinique (CCP), qui peut être injecté rapidement en 15 à 30 min (30,41). Le CCP est aussi appelé PPSB, du nom des facteurs de coagulation qu'il contient (facteur II = Prothrombine, facteur VII = Proconvertine, facteur X = facteur de Stuart, facteur IX = facteur anti-hémophile B) (cf *Tableau I*).

L'INR doit être contrôlé régulièrement, et la stratégie de prise en charge doit être poursuivie

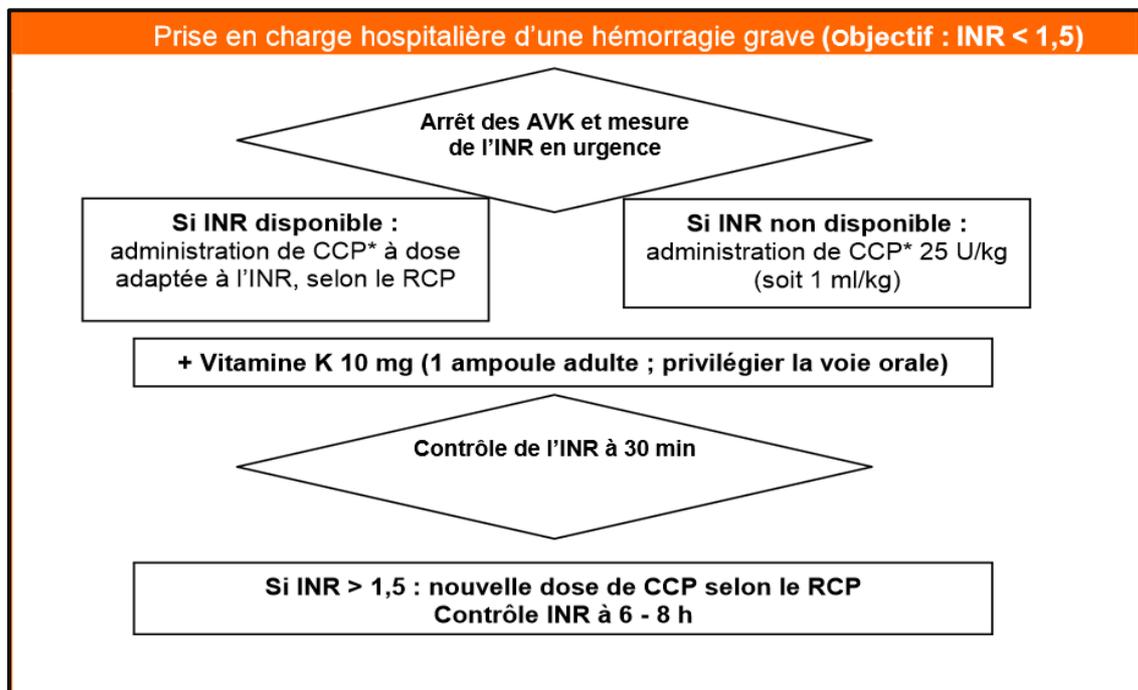
jusqu'à un INR < 1,5 (normalisation de l'hémostase) (*Illustration 7*).

L'arrêt du saignement est bien sûr également au centre de la prise en charge.

Le traitement par AVK peut être repris en fonction du contrôle de l'hémorragie :

- Pour les saignements limités ou traités (ulcère gastro-intestinal traité, néoplasie colique dont l'exérèse a été réalisée, hématome sous-dural,...), l'AVK peut être reconduit 1 semaine après le traitement ou la résolution de l'hémorragie.
- Pour les saignements non accessibles mais qui se tarissent avec le temps (AVC hémorragique, ischémie mésentérique,...), l'AVK peut être repris 2 à 4 semaines après l'épisode hémorragique, s'il n'existe pas de signe en faveur d'une persistance ou de l'apparition d'un nouveau saignement.
- Pour les saignements non contrôlables (prise en charge palliative d'une néoplasie digestive ou intracrânienne, présence d'une pathologie de l'hémostase,...), la reprise de l'AVK doit être évaluée au cas par cas et effectuée si le risque thrombotique et ses conséquences sont plus lourds que le risque hémorragique et ses conséquences (41).

*Illustration 7: Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave*



*HAS. Prise en charge des surdosages en anti-vitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.*

### • **Prise en charge chirurgicale**

En cas de nécessité de chirurgie, la gestion du traitement par AVK dépend de la nature de l'acte chirurgical envisagé (39).

- Pour un acte à faible risque hémorragique, les AVK peuvent être poursuivis, avec un INR dans la zone cible, contrôlé avant le geste.
- Lors d'un acte programmé nécessitant l'arrêt des AVK, la stratégie dépend de l'indication des AVK. Si le traitement a été mis en place pour une FA ou une MTEV à risque modéré (risque thromboembolique limité), les AVK peuvent être interrompus sans relais, et repris 24-48h après l'intervention. En cas de valve mécanique, de FA avec antécédents emboliques ou de MTEV à haut risque, les AVK doivent être relayés par de l'héparine à dose curative, puis peuvent être repris 24-48h après l'intervention.
- En cas de nécessité de chirurgie ou d'acte invasif urgent, l'objectif d'INR est  $< 1,5$  ou  $< 1,2$  pour la neurochirurgie. La prise en charge pré-opératoire fait intervenir la vitamine K et si nécessaire le PPSB comme dans les hémorragies actives.

#### **b) Autres complications**

En dehors des complications hémorragiques qui sont de loin les plus fréquentes, il existe des complications thromboemboliques rares décrites avec les AVK. Ce sont des nécroses cutanées localisées ou des gangrènes d'extrémités, qui surviennent dans un contexte de déficit congénital en protéine C (ou en son cofacteur la protéine S). La physiopathologie n'est pas bien identifiée. Cet effet secondaire apparaît généralement entre le 3<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour après le début du traitement, du fait de la chute brutale du taux de protéine C, et avant la diminution des taux de facteurs vitamine K-dépendants, conférant ainsi au plasma un fort caractère thrombogène. La prise en charge de ce type de problématique consiste en la réintroduction de l'AVK à une posologie moindre, sous couvert d'un anticoagulant par voie parentérale. La dose peut ensuite être augmentée progressivement. Cette stratégie évite la diminution brutale de la protéine C, avant la diminution des taux de facteurs vitamine K-dépendants (30).

Comme pour tous les médicaments, il peut exister des réactions immuno-allergiques.

## **4.2. Complications des AOD**

### **a) Complications hémorragiques**

Comme tous les anticoagulants, le principal effet secondaire des AOD est la survenue d'événements hémorragiques, et est dose-dépendant. Différentes études ont comparé les taux d'hémorragies sous AOD à ceux des patients traités par l'anticoagulant oral de référence : la Warfarine. Ces études rapportent une incidence des hémorragies (toutes localisations confondues) sous AOD similaire à celle sous Warfarine. Cependant le taux d'hémorragies intracrâniennes sous AOD est plus faible que sous Warfarine, alors que le taux d'hémorragies intestinales est plus élevé. La mortalité toutes causes sous AOD n'est pas significativement plus élevée que sous Warfarine (42–44). Il n'y a pas d'étude comparative avec la Fluindione ou l'Acénocoumarol.

Depuis la commercialisation de ces nouveaux médicaments, les comités de pharmacovigilance nationaux et européens tiennent compte régulièrement des données recueillies au travers des déclarations d'événements indésirables. Certains facteurs de risque identifiés comme étant liés à la survenue d'événements indésirables ont été identifiés (insuffisance rénale, sujets âgés de plus de 75 ans, faible poids inférieur à 60 kg, interactions médicamenteuses, posologies inadaptées, non respect des indications du produit,...), et ont permis de préciser les conditions d'utilisation et de surveillance des patients (45). Les derniers bilans ne rapportent pas de données susceptibles de remettre en question la balance bénéfices/risques des molécules (4).

### **Gestion du risque hémorragique et des accidents hémorragiques**

Il n'existe pour le moment aucun antidote aux AOD, permettant de contrecarrer leur effet en cas d'accident hémorragique. L'HAS a émis des recommandations en juillet 2013 pour la prise en charge des saignements sous AOD ou en cas de nécessité de chirurgie urgente chez un patient sous AOD (45). Si la dernière prise de médicament est récente, elle préconise d'administrer du charbon actif (30 à 50g). S'il n'existe pas d'urgence vitale, on peut se permettre d'attendre l'élimination de la molécule par l'organisme, du fait de sa demi-vie courte. La normalisation de l'hémostase survient en 12 à 24h. Pour le Dabigatran, le délai est plus long en cas d'insuffisance rénale (jusqu'à 48h et plus), mais c'est la seule molécule que l'on peut épurer par hémodialyse. Dans l'attente de la correction de la coagulation, des mesures locales d'hémostase doivent être appliquées. En fonction de l'abondance du

saignement, on peut y associer des transfusion de culots globulaires, de plaquettes, un remplissage vasculaire,... Aucune étude n'a démontré à ce jour l'intérêt d'administrer des facteurs de coagulation.

Mais ces recommandations sont insuffisantes, particulièrement en cas de saignement non accessible à une hémostase locale comme dans les hémorragies intracrâniennes. Les sociétés savantes comme la Société Française d'Anesthésie Réanimation ont donc émis des propositions de prise en charge (46). Elles sont basées sur l'utilisation hors AMM des concentrés de complexe pro-thrombinique (CCP) non activé (comme le KANOKAD®) ou activé (comme le FEIBA®). Leur administration doit se faire avec précautions, du fait du manque d'études et de recul sur leur emploi dans ces conditions.

Afin d'évaluer le risque de saignement iatrogène, des tests d'hémostase simples peuvent être réalisés en urgence pour mesurer la concentration plasmatique des AOD. Le seuil retenu comme compatible avec une prise en charge chirurgicale sans majoration du risque hémorragique est de 30 ng/ml. Ces tests ne se font pas en laboratoire de ville, et ne sont pas encore disponibles dans tous les hôpitaux. Si l'on n'a pas accès à ces dosages biologiques, les tests usuels peuvent être utiles. Lorsque le TP et le TCA sont normaux, on peut penser que la concentration en AOD est inférieure à 30 ng/ml.

Les laboratoires ayant développé les AOD promettent la mise à disposition d'antidotes spécifiques dans un futur proche.

#### **• Prise en charge chirurgicale**

- En cas de chirurgie urgente, le dosage plasmatique du AOD doit être effectué s'il est disponible dans la structure. Si le taux est inférieur à 30 ng/ml, le patient peut être opéré sans risque supplémentaire. Dans le cas contraire, l'intervention doit être retardée au maximum, et le dosage renouvelé jusqu'à passer sous le seuil. La dialyse peut se discuter si le patient est traité par Dabigatran. Si l'on est face à une urgence vitale nécessitant une intervention sans délai, l'antagonisation par CCP (25-50 UI/kg) ou FEIBA (30-50 UI/kg) ne doit pas être faite en prophylaxie, mais administrée en cas de saignement anormal per ou post-opératoire, à renouveler une fois si besoin.

Si le dosage spécifique de l'AOD n'est pas disponible, on se base sur les tests usuels. Le seuil

retenu est un TCA  $\leq 1,2$  et un TP  $\geq 70-80\%$ , avec la même stratégie de prise en charge.

- Pour une chirurgie programmée, la gestion du traitement par AOD dépend du risque hémorragique lié à l'intervention. Pour un risque hémorragique faible, il est recommandé de réaliser une fenêtre thérapeutique de 48h encadrant l'acte. Pour un risque modéré ou élevé, il faut interrompre le traitement 5 jours avant, et le reprendre lorsque le risque hémorragique est contrôlé. En fonction du risque thrombotique pour lequel le traitement anticoagulant a été instauré (antécédent de cardiopathie embolique, TVP ou EP récente, MTEV récidivante...), un relais par héparine peut être effectué, sans chevauchement avec l'AOD (47).

#### • Hémorragies graves

- Les hémorragies intracrâniennes ou au sein d'un organe cible (oculaire par exemple) doivent être antagonisées immédiatement par CCP 50 UI/kg ou FEIBA 30 à 50 UI/kg, que l'on peut renouveler à 8h si besoin.

- Pour les autres hémorragies graves, le dosage plasmatique spécifique ou usuel doit être effectué. Si le taux est inférieur au seuil, l'antagonisation n'est pas nécessaire. En cas de taux supérieur, l'antagonisation est à envisager en plus des manœuvres d'hémostase locale.

#### b) Autres complications

En dehors des complications hémorragiques, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation des AOD (4,12,14,16) :

- Troubles gastro-intestinaux : les nausées sont fréquentes sous AOD. Pour le Dabigatran, il a également été rapporté des diarrhées et des dyspepsies.
- Anomalies de la fonction hépatique avec une augmentation des transaminases, cela fait l'objet d'une surveillance accrue par la pharmacovigilance.
- Infarctus du myocarde : pour le Dabigatran, une augmentation du risque d'IDM avait été rapportée lors des études, mais cette augmentation n'était pas significative.
- Insuffisance rénale : peu documentée, mais qui fait l'objet d'une surveillance accrue par la pharmacovigilance.
- Thrombopénies peu fréquentes

- Effets cutanés d'hypersensibilité : prurit, éruption, oedème, voire DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

## **5. Relais entre anticoagulants**

Les modalités de relais entre les anticoagulants doivent être connues du médecin généraliste, afin d'éviter les risques hémorragiques liés à une sur-anticoagulation ou les risques thrombotiques liés à un défaut d'anticoagulation. La nécessité d'un relais intervient par exemple lors du remplacement d'un traitement par voie injectable par un traitement per os, lors d'une intervention chirurgicale programmée, ou en cas de mauvaise tolérance nécessitant un changement de molécule. Ces modalités sont bien détaillées dans les recommandations de l'ANSM (4), (Annexe A).

## **D. INDICATIONS DES ANTICOAGULANTS ORAUX**

### **1. Indications et contre-indications générales**

L'objectif des anticoagulants oraux est le traitement et la prévention primaire et secondaire des événements thromboemboliques artériels et veineux.

#### **1.1. AVK**

Les AVK ont de multiples indications (*Tableau 2*) (4,19–21) :

- la prévention des complications thromboemboliques dans le cadre des cardiopathies emboligènes : cardiopathies rythmiques (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies rythmiques, prothèses valvulaires.
- la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène,...
- le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récurrences.

Les contre-indications des AVK sont communes à tous les anticoagulants :

- altération pré-existante de l'hémostase,
- maladie hémorragique ou à fort risque d'hémorragie,
- AVC récent, HTA sévère non contrôlée,
- ulcère digestif récent,
- toutes affections comportant un risque hémorragique potentiellement vital.

Ils sont également contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère, et déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère. Certaines contre-indications médicamenteuses existent en raison d'interactions (avec le Miconazole, le Millepertuis, le Phénylbutazone), d'autres font l'objet d'une précaution d'emploi ou nécessitent une surveillance rapprochée.

## **1.2. AOD**

La première indication des AOD ayant obtenu l'AMM est la prévention de la maladie thromboembolique veineuse dans les suites d'une chirurgie de mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de genou (4),(13,15,17). Seul le Rivaroxaban est indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires ainsi que dans la prévention de leur récurrence (18). Puis au fil des études, l'AMM a été étendue à la prévention des AVC et des embolies systémiques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire : pour le Dabigatran en février 2012 (Étude RE-LY) (14,42), le Rivaroxaban en mars 2012 (Étude ROCKET AF) (16,43), et pour l'Apixaban en juin 2013 (Étude ARISTOTLE) (12,44). (Tableau 2).

Les AOD ont les mêmes contre-indications que les autres anticoagulants. Il en existe également de spécifiques à ces nouvelles molécules :

- la fibrillation auriculaire valvulaire
- l'insuffisance rénale modérée ou sévère : débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 mL/min pour le Dabigatran et DFG < 15 mL/min pour le Rivaroxaban et l'Apixaban
- l'atteinte hépatique sévère (transaminases supérieures à 2 fois la limite haute de la normale) pour le Dabigatran et le Rivaroxaban
- dans le cas du Dabigatran : l'administration concomitante d'un antifongique (Kétoconazole par voie systémique ou Itraconazole), de Ciclosporine ou de Tacrolimus.

## 2. Cas particulier de la Fibrillation Auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est la plus fréquente des arythmies cardiaques. Elle se définit comme une contraction anarchique des oreillettes, entraînant une irrégularité de contraction des ventricules et donc du rythme cardiaque. Sa prévalence est de l'ordre de 1,5 à 2% de la population générale. Elle prédomine chez les personnes âgées avec une moyenne d'âge d'apparition entre 75 et 85 ans. Cette pathologie représente un enjeu majeur de santé publique. En effet elle multiplie par 5 le risque d'accident vasculaire cérébral, par 3 le risque d'insuffisance cardiaque congestive, et augmente la mortalité (1). Elle fait partie des affections longue durée (ALD n°5) prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie par exonération du ticket modérateur (48).

### 2.1. Scores de risque embolique et hémorragique

Les anticoagulants oraux sont préconisés dans la prise en charge au long court de la fibrillation auriculaire afin d'éviter la survenue de complications thrombo-emboliques. Jusqu'en 2010, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) recommandait le score de CHADS<sub>2</sub> pour évaluer l'indication d'un traitement antithrombotique dans la FA, en fonction des comorbidités du patient (*Tableau 4*).

*Tableau 4: Score de CHADS<sub>2</sub>*

	Critères cliniques	Points
<b>C</b>	Insuffisance cardiaque congestive	1
<b>H</b>	Hypertension artérielle	1
<b>A</b>	Age $\geq$ 75 ans	1
<b>D</b>	Diabète	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Antécédent d'AVC ou AIT ( <i>Strokes</i> )	2
Score maximum = 6		

Depuis 2010, l'utilisation du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est préconisée pour calculer le risque embolique (Grade IA) (*Tableau 5*). Il élargit les indications des anticoagulants et donc accroît le nombre de patients traités (1,49). A la suite d'études ayant précisé les facteurs de risque d'embolie dans le cadre d'une fibrillation auriculaire, l'accent est mis sur l'âge (1 point à partir de 65 ans (Hazar Ratio 2,97) puis 2 points après 75 ans (HR 5,28)). Le sexe entre aussi en compte avec une susceptibilité féminine aux embolies vasculaires (HR 1,17) mise en

évidence.

Tableau 5: Score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

	Critères cliniques	Points	Hazar Ratio (IC 95%)
<b>C</b>	Insuffisance cardiaque congestive / Dysfonction du ventricule gauche	1	0,98
<b>H</b>	Hypertension artérielle	1	1,17
<b>A<sub>2</sub></b>	Age $\geq$ 75 ans	2	5,28
<b>D</b>	Diabète	1	1,19
<b>S<sub>2</sub></b>	Antécédent d'AVC, AIT ou événements emboliques ( <i>Strokes</i> )	2	2,81
<b>V</b>	Pathologie Vasculaire	1	1,17
<b>A</b>	Age 65 – 74 ans	1	2,97
<b>Sc</b>	Sexe féminin ( <i>Sex category</i> )	1	1,17
Score maximum = 8-9			

(L'insuffisance cardiaque est définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche  $\leq$  40%.

L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique  $>$  160 mmHg)

Une fois le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc calculé, il oriente vers le choix de l'anticoagulation à prescrire au patient (1) :

- un patient avec un score à 0, jeune et sans comorbidité, ne nécessite pas de traitement (Grade IB)

- un score de 1 doit faire considérer la nécessité d'une anticoagulation, selon le risque hémorragique du patient (Grade IIB)

- un score  $\geq$  2 doit faire proposer un traitement anticoagulant oral, en l'absence de contre-indication (Grade IA).

Le risque hémorragique se calcule à l'aide du score HAS-BLED (Grade IIA) (Tableau 6). Un score supérieur ou égal à 3 doit amener le médecin à redoubler de vigilance, à réévaluer régulièrement le patient et à s'efforcer de corriger les facteurs de risque hémorragique potentiellement réversibles. Mais un score élevé n'implique pas systématiquement la contre-indication à d'un traitement anticoagulant s'il est jugé nécessaire.

Tableau 6: Score HAS-BLED

	Critères cliniques	Points
<b>H</b>	Hypertension artérielle	1
<b>A</b>	Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 ou 2
<b>S</b>	Antécédent d'AVC ou AIT ( <i>Strokes</i> )	1
<b>B</b>	Antécédent d'hémorragie ou anémie ( <i>Bleeding</i> )	1
<b>L</b>	INR Labile	1
<b>E</b>	Age > 65 ans ( <i>Elderly</i> )	1
<b>D</b>	Drogues (AAP, AINS,...) ou alcool	1 ou 2
Score maximum = 9		

*(L'hypertension artérielle est définie comme une pression artérielle systolique > 160 mmHg. L'anomalie de la fonction rénale est définie comme la présence de dialyse chronique, une transplantation rénale ou une créatininémie  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ . L'anomalie de la fonction hépatique est définie comme une hépatopathie chronique (comme une cirrhose) ou une anomalie biologique évoquant une hépatopathie significative (par exemple bilirubine > 2N, transaminases et phosphatase alcaline > 3N,...). L'INR est dit labile lorsqu'il se trouve moins de 60% du temps dans la zone cible.)*

## 2.2. Études dans la fibrillation auriculaire

L'AVK de référence dans les études internationales est la Warfarine. Il existe peu de travaux ayant évalué l'intérêt de la Fluindione (AVK le plus répandu en France) ou l'Acénocoumarol. De nombreuses équipes ont travaillé sur la Warfarine dans la fibrillation auriculaire. Une méta-analyse de 2000-2001 de Segal & al. a relevé les données de différentes études sélectionnées pour la rigueur de leur protocole (24). Trois études randomisées contrôlées ont comparé l'efficacité de la Warfarine contre l'Aspirine ou un placebo, dans la fibrillation auriculaire (à l'exclusion de patients opérés d'une valvulopathie) : AFASAK I en 1989 (50), BAATAF en 1990 (51), SPAF II en 1994 (53).

La prise en compte du risque thrombo-embolique n'apparaît pas dans ces rapports, le score de CHADS<sub>2</sub> n'avait pas encore été développé. Ils ont permis de faire naître la notion de susceptibilité hémorragique ou thrombo-embolique individuelle en fonction des comorbidités.

Ainsi les patients jeunes porteurs d'une FA sans autre facteur de risque ne tirent pas de bénéfice à un anticoagulant oral, mais héritent d'un risque hémorragique non négligeable. Cette idée émergente au fil des travaux est à l'origine de la création des scores de risque.

Les études sur les AVK concluent à un bénéfice apporté par la Warfarine par rapport à l'Aspirine, mais avec un niveau de preuve pouvant être remis en question (p peu significatif). Mais les AVK ont pour eux l'avantage de l'ancienneté d'utilisation. Ces traitements ont été éprouvés depuis de nombreuses années et ont gagné la confiance des professionnels de santé avec le temps. Leur utilité est aujourd'hui admise par l'ensemble du corps médical.

Les études pour le développement des AOD dans la FA ont été menées en comparaison avec la Warfarine ces cinq dernières années : RE-LY pour le Dabigatran en 2009 (42), ROCKET AF pour le Rivaroxaban en 2010 (43) et ARISTOTLE pour l'Apixaban en 2010 (44). L'étude AVERROES de 2012 compare l'Apixaban à l'Aspirine chez les patients ne pouvant pas être traités par AVK (53).

Ces travaux récents sur les AOD impliquent un nombre de patients beaucoup plus important que ceux sur les AVK, avec un protocole d'étude plus rigoureux encore. Ils mettent en évidence une supériorité des AOD par rapport à la Warfarine dans la prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques dans la FA non valvulaire. Ce bénéfice est au prix d'une augmentation des hémorragies digestives, mais avec une diminution des hémorragies intracrâniennes, pour une mortalité similaire.

Les caractéristiques générales des différentes études sur la Warfarine et les AOD sont reprises dans le *Tableau 7*.

*Tableau 7: Caractéristiques générales des études dans la fibrillation auriculaire (page suivante)*

Abréviations :

if = impact factor (indicateur de l'influence de la revue)

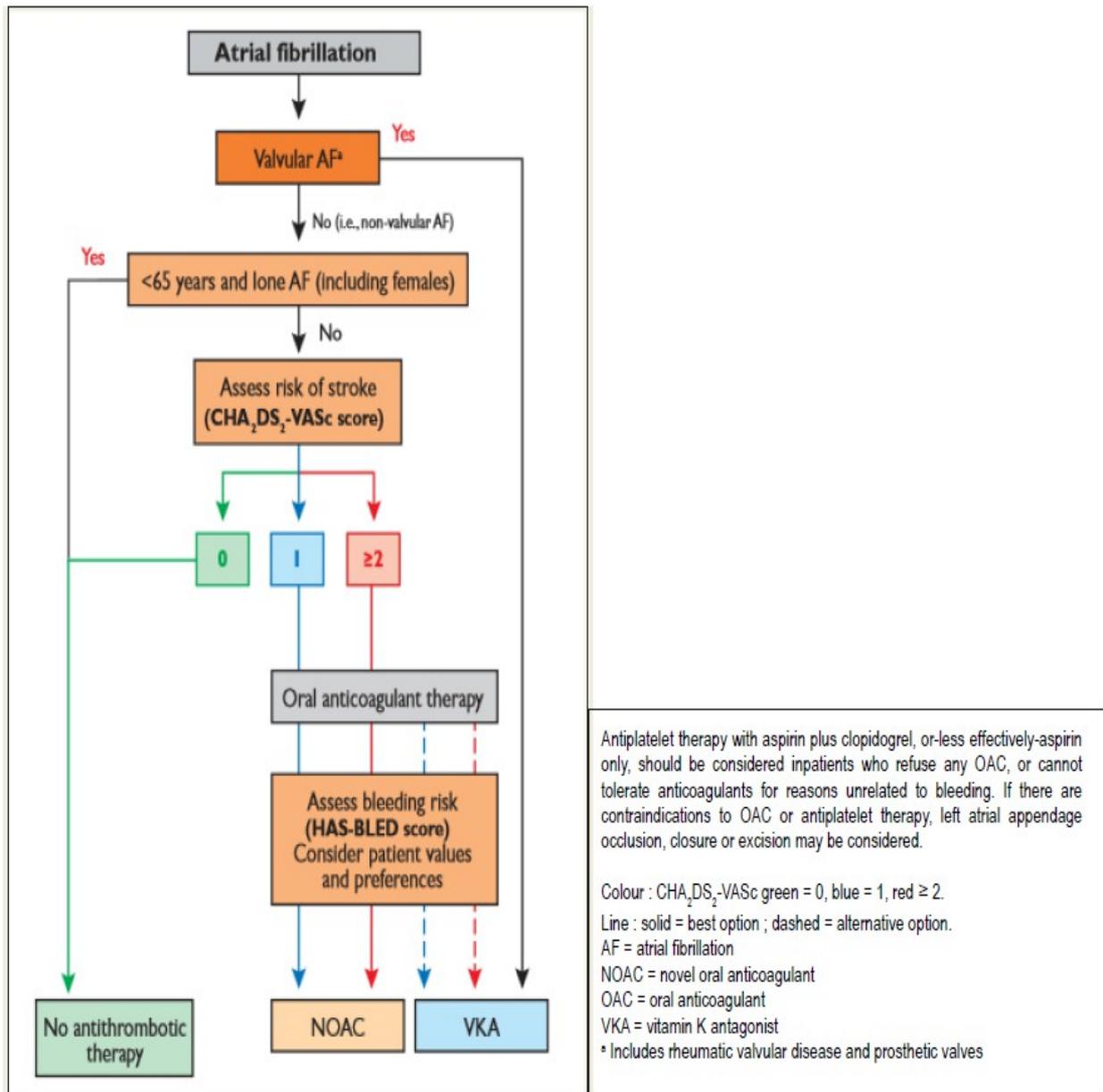
nc = donnée non connue

		AVK			AOD					
		Warfarine			Coumadine®					
		Dabigatran Pradaxa®			Rivaroxaban Xarelto®			Apixaban Eliquis®		
Études	AFSAKI	BAATAF	SPAF II	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES			
Année	1989	1990	1994	2009	2010	2010	2012			
Journal	Lancet (if 39,2)	New England (if 54,4)	Lancet (if 39,2)	New England (if 54,4)	American Heart Journal (if 4,6)	American Heart Journal (if 4,6)	Stroke (if 6,0)			
Molécule comparatrice	Aspirine et Placebo	Aspirine ou rien	Aspirine 325mg	Warfarine	Warfarine	Warfarine	Aspirine			
Méthode	Étude contrôlée randomisée en double aveugle	Étude ouverte contrôlée randomisée	Étude ouverte contrôlée randomisée multicentrique	Étude randomisée en simple aveugle multicentrique de non infériorité	Étude randomisée en double aveugle multicentrique de non infériorité	Étude randomisée en double aveugle multicentrique de non infériorité	Étude randomisée en double aveugle multicentrique de non infériorité			
Critère principal	AVC ischémique ou embolie systémique	AVC ischémique	AVC ischémique ou embolie systémique	AVC ischémique ou embolie systémique	AVC ischémique ou embolie systémique	AVC ischémique ou embolie systémique	Hémorragie majeure ou hémorragie cliniquement significative			
Nombre de patients	1007	420	715 (≤75 ans) 385 (>75 ans)	18111	14264	18201	5599			
Durée du suivi (ans)	2,0	2,3	3,1	2,0	3,5	1,8	1,1			
Age moyen	74	68	65	71,5	73	70	70			
Sexe masculin (%)	54	72	76	63,6	61,3	64,5	59			
Score de CHADS <sub>2</sub>	nc	nc	nc	2,1	3,5	2,1	nc			
INR dans la zone cible	73%	83%	75%	67%	58%	66%				

### 2.3. Recommandations du traitement anticoagulant

Au vu des différentes études, les recommandations de l'ESC pour la FA préconisent depuis 2012 d'utiliser en première intention les AOD lorsqu'un traitement anticoagulant oral s'avère nécessaire. Les AVK sont gardés comme solution alternative (1) (*Illustration 8*).

*Illustration 8: Choix de l'anticoagulant dans la fibrillation auriculaire*



*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*

L'HAS et l'ANSM demandent au contraire dans leur dernières publications de conserver en première intention les AVK, qui restent les anticoagulants oraux de référence. Selon elles, la prescription des AOD peut être envisagée chez les patients déjà sous AVK mais chez qui le maintien de l'INR dans la zone cible s'avère difficile. Ils sont également préconisés pour les patients chez qui les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance des INR (45).

## **E. ANTICOAGULANTS ORAUX AU QUOTIDIEN**

La prescription d'un traitement anticoagulant oral est incontournable dans la pratique d'un médecin généraliste, tant l'utilisation de ces médicaments est fréquente et en constante augmentation. Si le maniement des AVK est bien ancré dans les habitudes, l'apparition des AOD représente un nouveau défi.

### **1. Avantages et inconvénients des AVK et des AOD**

#### **• AVK**

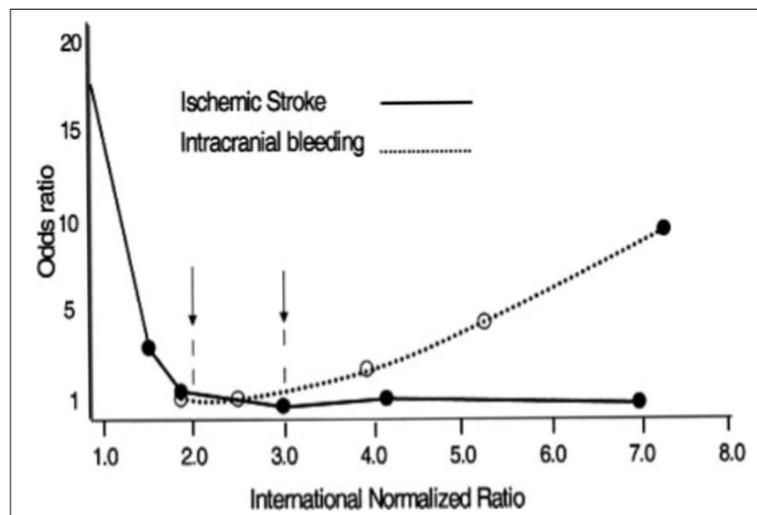
Les AVK sont de vieux médicaments. Ils sont rentrés dans les habitudes de prescription et les médecins ont appris à les maîtriser. Leur ancienneté sur le marché leur confère donc une certaine sécurité d'emploi, à la différence des nouveaux traitements.

Mais les contraintes entourant leur surveillance peut être lourde pour le patient et le médecin. La nécessité du contrôle de l'INR implique des prises de sang régulières, que certains patients ont du mal à accepter. Le généraliste reçoit les résultats des examens biologiques et tient son patient informé de l'éventuelle modification posologique nécessaire à l'équilibre du traitement. A moins de faire appel à une infirmière pour la distribution des médicaments, le patient doit être capable de suivre scrupuleusement les consignes de son médecin. Ce peut être un véritable casse-tête lorsque l'on parle de moitié ou de quart de comprimé, de milligramme ou de couleur de boîte. Cette manipulation complexe est source d'erreurs et de mauvais équilibre du traitement.

De plus ces médicaments ont une fenêtre thérapeutique étroite. La stabilité du traitement est difficile à obtenir et les patients se retrouvent en dehors de la zone cible de

l'INR environ 50% du temps (55). Ils sont à ce moment-là exposés au risque d'embolie systémique ou de saignement intracrânien (55) (*Illustration 9*). L'équipe de Connolly & al. (56) a montré en 2008 que le temps passé dans la zone thérapeutique (TTR = Time in Therapeutic Range) conditionne l'intérêt du traitement anticoagulant. Ils ont établi que le TTR moyen doit être au minimum de 58-65% pour que le traitement soit utile au patient. Un TTR en dessous de 58% n'apporte aucun bénéfice par rapport à un traitement par antiagrégant plaquettaire. Au contraire l'AVK devient alors délétère par l'exposition aux complications iatrogènes. En novembre 2011 l'équipe de Gallagher a démontré d'un TTR supérieur ou égal à 70% diminuait significativement la mortalité (57).

*Illustration 9: Relation entre l'INR et les complications emboliques et hémorragiques chez les patients en fibrillation auriculaire*



*Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 15 août 2006;114(7):e257-354.*

#### • AOD

Les AOD ont été développés pour le traitement ou la prévention des pathologies thrombo-emboliques de patients ambulatoires, dans le but de disposer de molécules plus efficaces, moins dangereuses et plus simples d'utilisation. Cependant ils inspirent la méfiance du corps médical de par leur nouveauté. Ils s'appuient pourtant sur de solides études.

Selon les recommandations des sociétés savantes, les AOD sont une alternative de

choix lorsqu'un traitement par AVK est mal équilibré ou mal toléré. Ils représentent donc un progrès important pour des patients dont l'unique solution était jusqu'alors les antiagrégants plaquettaires (23).

Par ailleurs, la crainte des saignements en particulier intracrâniens est un des freins à la prescription des anticoagulants dans la FA, même lorsqu'ils sont préconisés (par calcul du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc). C'est une réticence particulièrement présente lors de la prise en charge de sujets âgés qui ont un risque de chute plus important (11). Les AOD entraînant moins d'hémorragies intracrâniennes que les AVK (58) ils peuvent donc être considérés comme plus adaptés à cette classe de patients fragiles. Par extrapolation, on peut penser que les AOD pourraient contribuer à diminuer le recours aux services d'urgences et aux hospitalisations (59).

Les contraintes liées à la gestion des AOD sont moindres que celle des AVK. Ils ne nécessitent pas de monitoring de la coagulation ce qui peut favoriser la compliance du patient au traitement. Le temps consacré à la prise en charge du patient peut de ce fait être redistribué pour insister par exemple sur l'éducation thérapeutique. Mais paradoxalement, la gestion des AOD étant moins contraignante, le risque est que cette éducation soit négligée par les professionnels de santé, exposant ainsi le patient à la survenue d'événements indésirables.

L'absence d'antidote à ces nouvelles molécules est un des facteurs principaux de leur impopularité auprès de certains médecins. Les hémorragies sous antithrombotiques ont une morbi-mortalité importante. Les problèmes iatrogènes sont source de culpabilité pour le médecin qui a engagé sa responsabilité en prescrivant le médicament.

## **2. Rôle du Médecin Généraliste**

Devant cette diversification de l'arsenal thérapeutique disponible, le rôle du médecin généraliste est central et s'organise autour de plusieurs axes de prise en charge (60) :

- Identifier les patients candidats aux AVK ou aux AOD, dans le respect des recommandations des sociétés savantes. La population consommatrice d'anticoagulants en médecine générale est parfois éloignée de celle sélectionnée pour les essais cliniques des AOD. L'extrapolation de leurs résultats aux patients fragiles peut donc poser des problèmes de gestion du traitement.

- Choisir parmi les différentes molécules disponibles celle qui est la plus adaptée au profil du patient. L'absence d'étude comparant les AOD entre eux peut rendre ce choix difficile.
- S'assurer de l'observance du traitement. L'éducation thérapeutique prend ici tout son sens, et doit être renouvelée à chaque consultation, car un anticoagulant n'est pas un traitement anodin au vu des complications possibles. En l'absence de test de surveillance biologique, l'éducation du patient est peut-être plus importante encore pour les AOD que pour les AVK, afin d'assurer l'adhésion complète du patient à son traitement. La mauvaise observance d'un traitement par AVK ne doit en aucun cas justifier un changement pour un AOD, au risque qu'elle soit encore moins bonne avec le nouvel anticoagulant, sans qu'on ait de moyen de la vérifier (61).
- S'assurer de l'efficacité et de la sécurité du traitement dans la pratique quotidienne. Le praticien doit contrôler régulièrement l'examen hématologique afin de dépister précocement les saignements à bas bruit. Il doit également vérifier périodiquement la fonction rénale lors d'un traitement au long cours, ainsi que la fonction hépatique s'il s'agit d'un AOD.
- Gérer l'interruption du traitement en cas de procédures diagnostiques ou thérapeutiques invasives, en s'appuyant sur les recommandations.
- Gérer les complications hémorragiques, en fonction de la gravité de la situation, de la molécule administrée, et des comorbidités du patient. Une prise en charge ambulatoire demande une implication importante et une surveillance accrue de la part du praticien.

Toutes ces problématiques ancrent la gestion des anticoagulants oraux au cœur des préoccupations actuelles des médecins généralistes.

### **III. MATERIELS ET METHODES**

L'objectif de ce travail est une étude des pratiques en Médecine Générale concernant la prescription des anticoagulants oraux.

C'est une étude transversale descriptive menée auprès de médecins généralistes en Gironde sur une série de patients, entre février et juin 2014. Chaque professionnel sollicité s'est vu remettre 5 questionnaires à remplir pour 5 patients différents.

#### **A. SÉLECTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE**

##### **1. Médecins généralistes**

###### **1.1. Critères d'inclusion**

Les médecins généralistes participant à l'étude étaient des praticiens installés en cabinet dans le département de la Gironde.

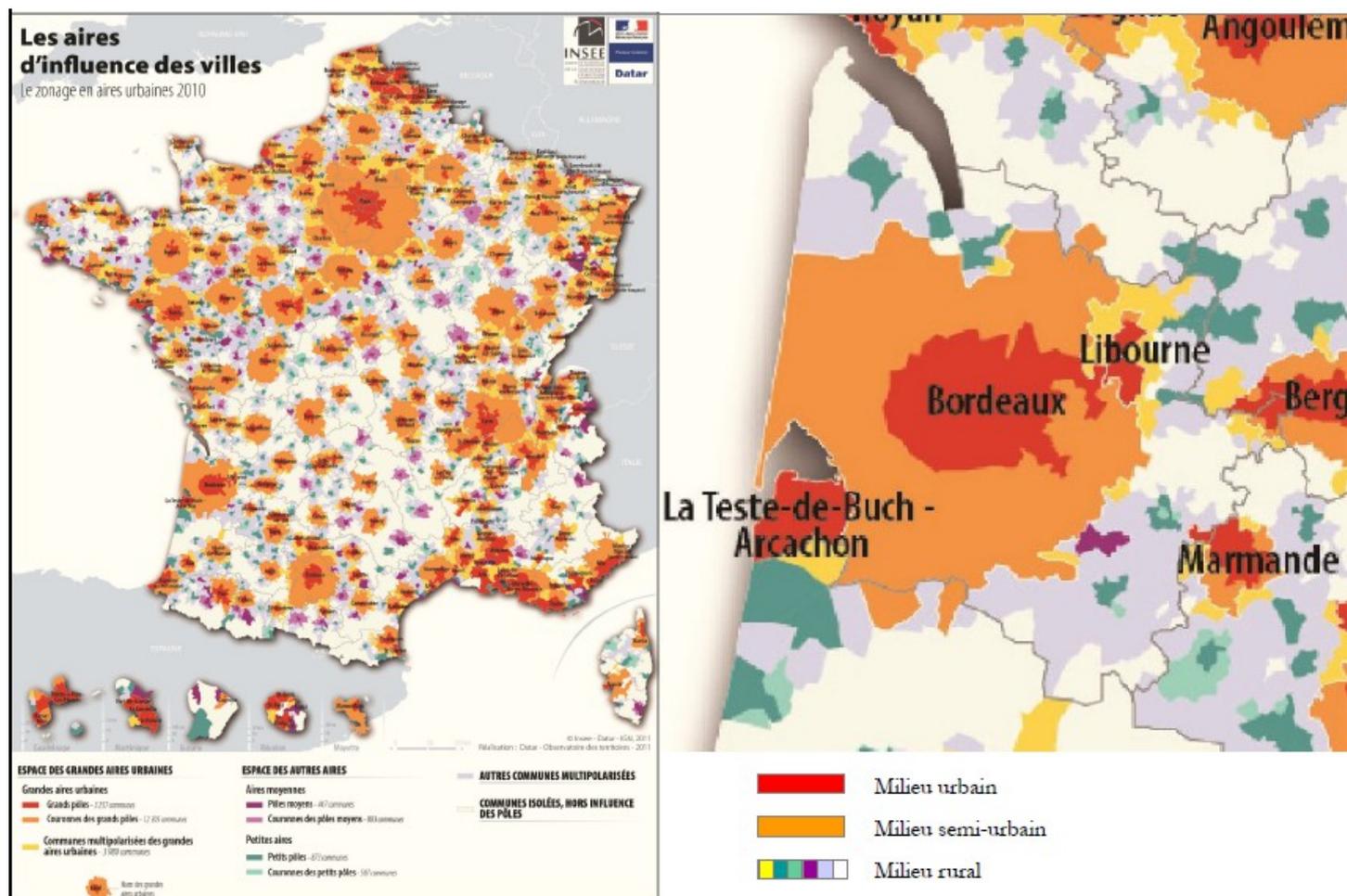
La sélection s'est faite par tirage au sort de communes girondines en fonction de leur milieu d'appartenance, urbain, semi-urbain ou rural. Les milieux ont été définis à partir de la carte du zonage des aires urbaines de l'INSEE de 2010 (62) (*Illustration 10*). Les grands pôles, la couronne des grands pôles et les autres zones correspondent respectivement aux milieux urbain, semi-urbain et rural. Une quinzaine de villes pour chaque milieu a été retenue.

Après sélection des communes, les médecins y exerçant ont été joints successivement par téléphone selon l'ordre alphabétique, jusqu'à obtenir de l'un d'eux son accord de participation à l'étude. En cas de refus de tous les généralistes d'une commune, nous nous sommes reportés sur la commune la plus proche géographiquement appartenant au même milieu. Nous nous sommes fixé un objectif de 10 médecins participants par milieu d'exercice.

###### **1.2. Critères d'exclusion**

Les médecins remplaçants n'étaient pas inclus dans l'étude.

Illustration 10: Carte des milieux urbain, semi-urbain et rural



INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques). Les aires d'influence des villes - Le zonage en aires urbaines 2010. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=ip1374&page=graph#carte](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1374&page=graph#carte)

## 2. Patients

### 2.1. Critères d'inclusion

Les patients concernés étaient traités par anticoagulant oral (AVK ou AOD) quelque soit l'indication ou l'ancienneté du traitement. Après la remise des questionnaires au médecin, il lui était demandé d'inclure les cinq prochains patients sous anticoagulant oral vus en consultation ou en visite. Cela devait permettre de s'affranchir d'un biais de sélection en cas de choix des patients par le médecin lui-même.

### 2.2. Critères d'exclusion

Les questionnaires incomplets n'étaient pas inclus dans l'étude.

## **B. QUESTIONNAIRE**

Le questionnaire a été développé avec l'aide d'un référent pédagogique du Département de Médecine Générale de l'Université de Bordeaux. Afin d'évaluer sa faisabilité et sa pertinence il a ensuite été testé auprès de 5 médecins généralistes, différents de ceux inclus dans l'étude. Une fois les modifications conseillées réalisées, il a été validé par ces mêmes médecins ainsi que le médecin référent.

La plupart des questionnaires ont été déposés en main propre aux praticiens, une minorité a été envoyée par courrier. Ils étaient accompagnés d'une note explicative concernant les critères d'inclusion des patients (*Annexe B, page 78*). Une enveloppe affranchie a été fournie pour le renvoi des questionnaires remplis.

Le questionnaire est constitué de 3 parties distinctes (*Annexe C, page 79*) :

- les informations générales concernant le médecin : année d'installation, sexe, milieu d'exercice,...
- les caractéristiques principales du patient : âge, sexe, comorbidités,...
- le traitement anticoagulant oral en lui-même : une partie pour le patient sous AVK et une autre pour le patient sous AOD, toutes deux recueillant des données similaires : indication, ancienneté, médecin initiateur du traitement, difficultés rencontrées, effets indésirables éventuels, justification du choix de la molécule et de son changement s'il y en a eu un,...

Toutes ces données apportent une vision globale de l'histoire du patient sous anticoagulant oral.

## **C. ANALYSE STATISTIQUE**

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages d'appartenance à une classe de valeur.

Des tests statistiques de comparaison ont été utilisés : le test de Student pour la comparaison des variables quantitatives et le test exact de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5% ( $p \leq 0,05$ ).

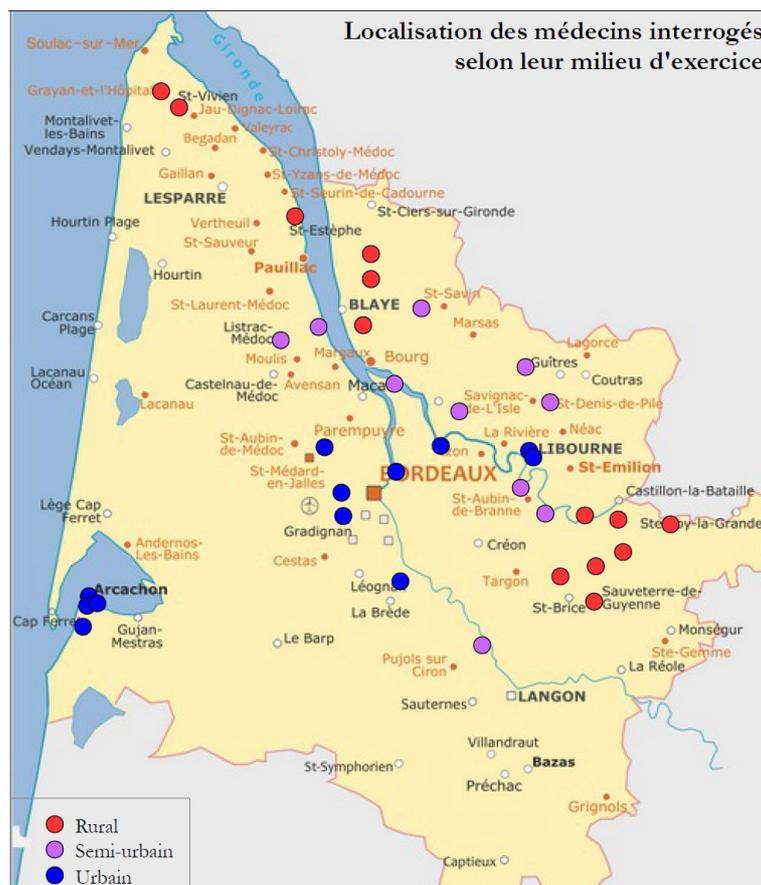
Les données ont été saisies sur le logiciel EpiInfo 7.0, puis exportées vers le logiciel STATA SE 13.1 pour la réalisation des analyses statistiques. Certaines analyses ont également été conduites via le logiciel BiostatTGV en ligne. Les représentations graphiques des résultats ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel.

## IV. RESULTATS

### A. MÉDECINS INCLUS ET TAUX DE RÉPONSE

35 médecins généralistes sollicités en Gironde ont accepté de participer à l'étude. Parmi eux, 12 exerçaient en milieu urbain, 10 en milieu semi-urbain et 13 en milieu rural (*Illustration 11*).

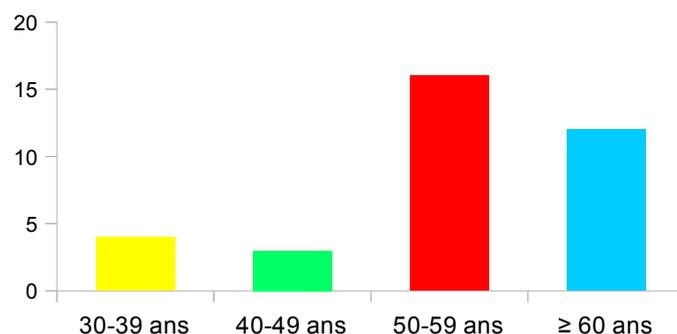
*Illustration 11: Carte des médecins interrogés*



7 médecins inclus sont des femmes.

Les médecins inclus dans l'étude ont été répartis selon leur tranche d'âge : 11% (4) des médecins avaient entre 30 et 39 ans, 9% (3) entre 40 et 49 ans, 46% (16) entre 50 et 59 ans, 24% (12) plus de 60 ans (*Illustration 12*). Les jeunes médecins considérés comme ayant moins de 10 ans d'expérience étaient ceux de moins de 40 ans. Les médecins expérimentés (de plus de 40 ans) représentaient 89% de l'effectif. 11% (4) des médecins inclus étaient de jeunes installés, dont 3% (1) de femmes.

*Illustration 12: Répartition des médecins inclus selon la tranche d'âge*



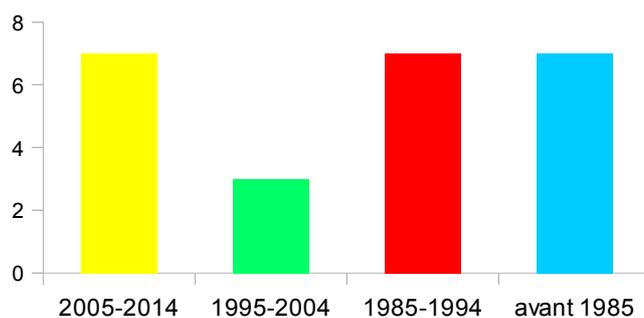
175 questionnaires (5 par généraliste) ont été distribués. 24 praticiens ont renvoyé les questionnaires, soit 69% des médecins. Certains médecins n'ont retourné qu'une partie des documents. Aucun questionnaire n'était incomplet. Le nombre total de questionnaires renvoyés s'élève à 112, ce qui correspond à un taux de réponse à 64%.

## **B. CARACTÉRISTIQUES DES MÉDECINS**

- Parmi les 24 médecins généralistes ayant renvoyé les questionnaires, 21% (5) sont des femmes et 79% (19) des hommes.

- Les jeunes médecins ont été définis comme ceux installés depuis moins de 10 ans, et les médecins expérimentés comme ceux installés depuis 10 ans ou plus. Dans notre étude, 29% (7) des praticiens sont de jeunes installés (dont 8% (2) de femmes) et 71% (17) sont expérimentés (*Illustration 13*). Les taux des catégories de médecins ne sont pas différents entre les praticiens inclus et ceux ayant renvoyé les questionnaires ( $p = 0,28$ ).

*Illustration 13: Répartition des médecins ayant répondu selon leur année d'installation*

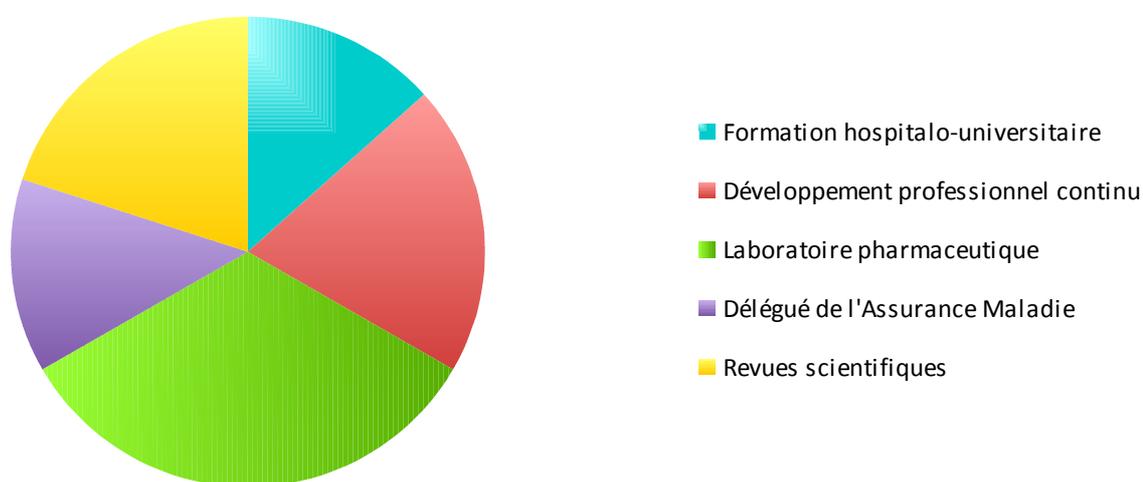


- 43% (11) des médecins travaillent dans un cabinet de groupe, tandis que 57% (13) exercent seuls.

- La répartition selon le milieu d'exercice retrouve 29% (7) des médecins en milieu urbain, 21% (5) en milieu semi-urbain et 50% (12) en milieu rural.

- 71% (17) des médecins avaient déjà participé à une formation sur les AOD. Certains médecins ont déclaré plusieurs types de formation. Ces données sont décrites dans l'*Illustration 14*. Les laboratoires pharmaceutiques sont à l'origine de la majorité des formations dispensées (33%).

*Illustration 14: Type de formation suivie par les médecins généralistes*



### **C. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES PATIENTS**

112 patients ont été inclus dans notre étude. 75 (67%) sont traités par AVK et 37 (33%) par AOD.

Dans notre échantillon de patients, ceux sous AVK sont significativement plus âgés que ceux sous AOD ( $p = 0,03$ ) et ont un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc plus élevé ( $p = 0,03$ ). Le *Tableau 8* reprend les caractéristiques générales des patients de chaque groupe de traitement.

Tableau 8: Caractéristiques générales des patients

	AVK	AOD	
	75 patients	37 patients	
Sexe masculin	58,7%	51,3%	p = 0,55
Age	76 ± 12 ans	70 ± 13 ans	p = 0,03
Poids	74,7 ± 14,4 kg	78,5 ± 20,1 kg	p = 0,26
Fibrillation auriculaire	65% (49)	73% (27)	p = 0,52
Score de CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,1 ± 1,5	3,3 ± 1,5	p = 0,03

Les Illustration 15 et Illustration 16 représentent les antécédents et comorbidités des patients en fonction du traitement anticoagulant. La pathologie la plus fréquente est la fibrillation auriculaire (65% des patients sous AVK et 73% des patients sous AOD). Les patients sous AVK ont plus d'insuffisance rénale que ceux sous AOD (p = 0,001) et sont également plus fréquemment porteurs d'une valvulopathie (p = 0,02). Il n'y a pas de différence significative concernant l'incidence des autres antécédents dans chaque groupe de patients. Les autres comorbidités rapportées étaient essentiellement une HTA, un diabète, une pathologie cardio-vasculaire (coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs,...).

Illustration 15: Comorbidités des patients sous AVK

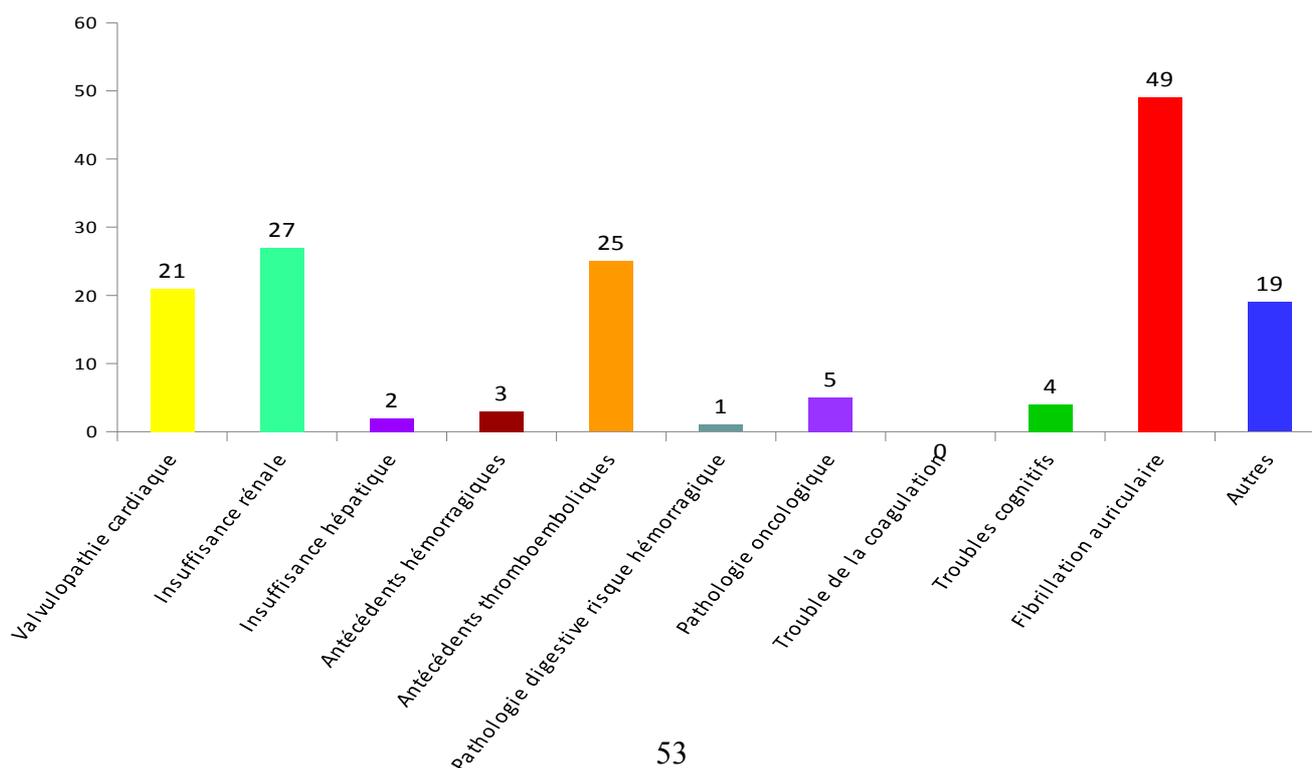
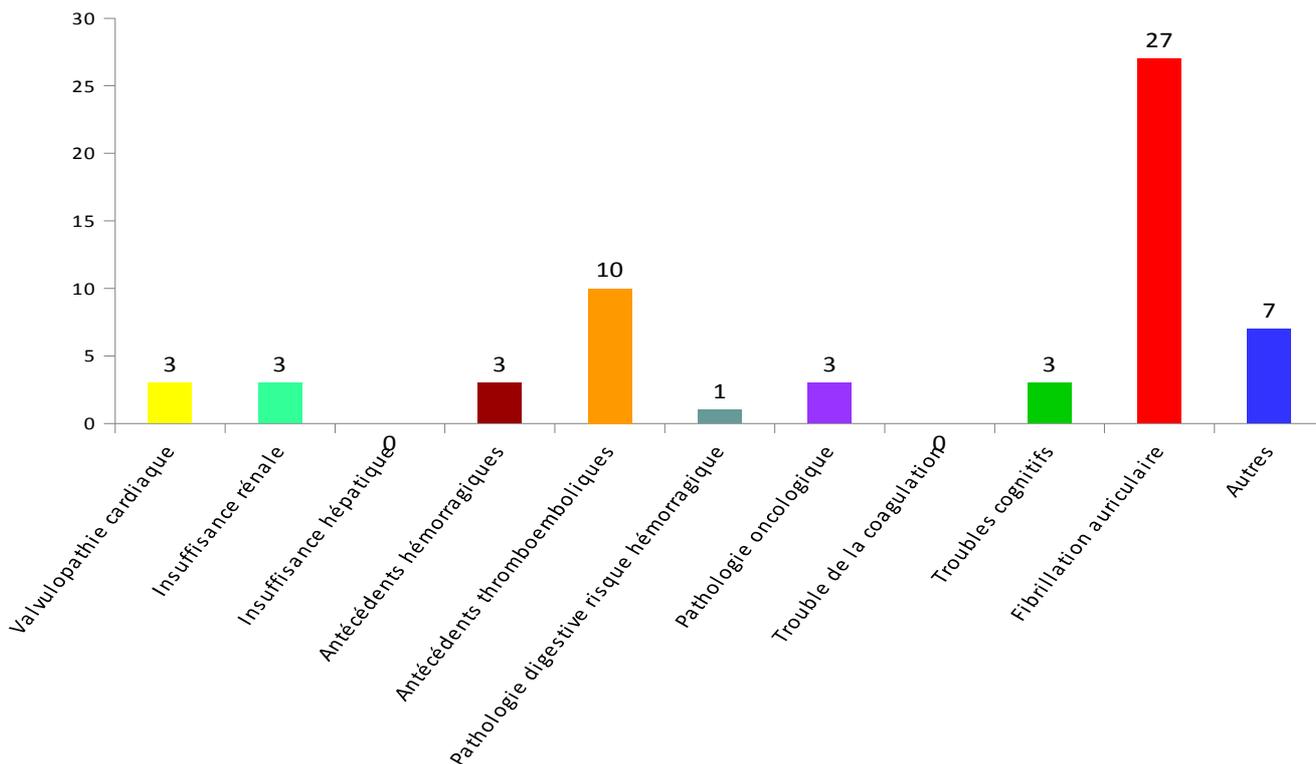


Illustration 16: Comorbidités des patients sous AOD



## D. PROFILS DE PRESCRIPTION

### 1. Description générale

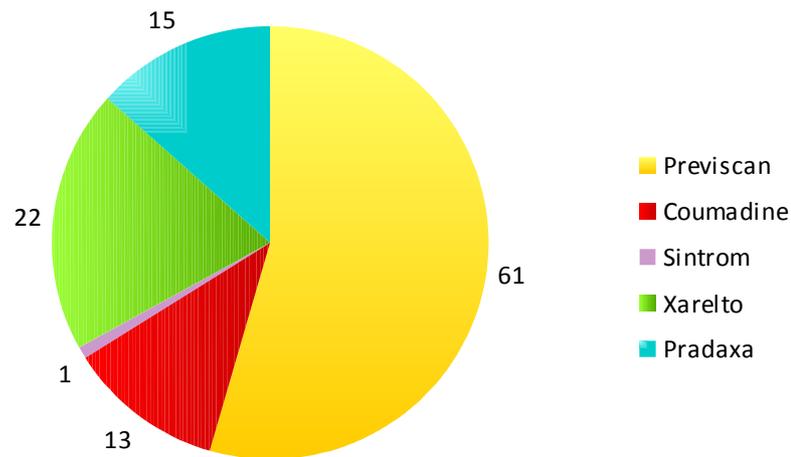
- Une majorité de patients sous AVK

67% (75) des patients sont traités par AVK. La Fluindione (Previscan®) est l'anticoagulant retrouvé chez la majorité d'entre eux (82% (61)), tandis que 17% (13) sont sous Warfarine (Coumadine®) et 1% (1) sous Acenocoumarol (Sintrom®).

33% (37) des patients sont traités par AOD : 59% (22) par Rivaroxaban (Xarelto®) et 41% (15) par Dabigatran (Pradaxa®). Aucun patient n'est traité par Apixaban (Eliquis®).

L'illustration 17 reprend la répartition de chaque anticoagulant dans notre échantillon de patients.

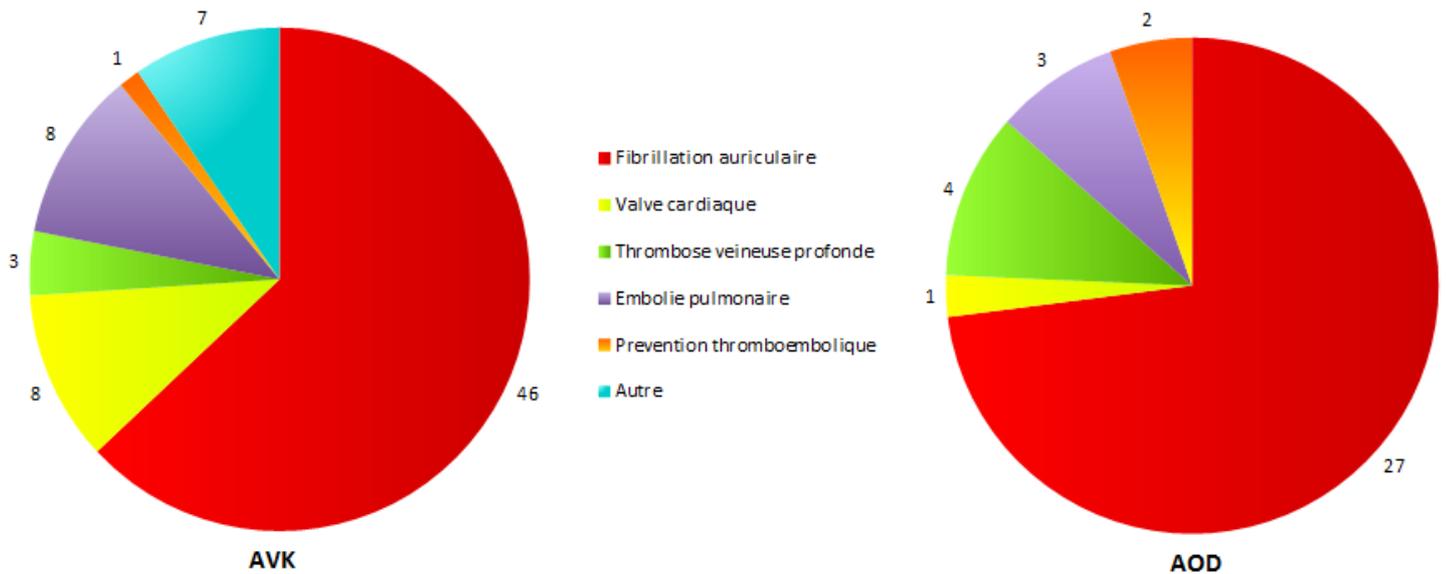
Illustration 17: Répartition des patients selon le type de traitement



• La fibrillation auriculaire est l'indication principale

La fibrillation auriculaire est l'indication principale de mise en place de l'anticoagulant oral : 62% (46) des cas pour les AVK, 73% (27) pour les AOD. Les indications sont représentées dans l'Illustration 18.

Illustration 18: Indications des AVK et des AOD



Les indications autres pour lesquelles un AVK a été introduit sont : un autre trouble du rythme paroxystique, un anévrisme du ventricule gauche, un infarctus rénal, des embolies systémiques récidivantes, une artérite, une dissection carotidienne, une communication inter-auriculaire.

- **Un traitement au long cours**

Les AVK sont majoritairement un traitement au long cours, 88% des patients sous AVK sont traités depuis plus de 6 mois, dont 80% depuis plus d'un an. Les AOD quant à eux globalement ont été mis en place plus récemment ( $p = 0,001$ ) : seuls 65% des patients sont sous AOD depuis plus de 6 mois, dont 35% depuis plus d'un an.

- **Moins d'insuffisants rénaux et de valvulopathes dans le groupe AOD**

Les taux des différentes comorbidités sont similaires dans les 2 groupes de patients (antécédents hémorragiques, antécédents thrombo-emboliques, insuffisance hépatique, pathologie digestive hémorragique, pathologie oncologique active, trouble de la coagulation, troubles cognitifs ou autre comorbidité). Seules ressortent l'insuffisance rénale et les valvulopathies cardiaques, plus fréquentes chez les patients traités par AVK ( $p = 0,001$  et  $p = 0,02$  respectivement). cf *Illustration 15* (page 53) et *Illustration 16* (page 54).

## **2. Influence des caractéristiques du médecin**

- **Le sexe du médecin n'intervient pas dans le choix du traitement**

Il n'est pas mis en évidence de lien entre le sexe du médecin et le type de molécule prescrit : 24% (18) des AVK et 19% (7) des AOD ont été donnés par des médecins femmes ( $p = 0,60$ ). Cette analyse est la même lorsqu'on s'intéresse uniquement aux anticoagulants introduits par le généralistes (50% (2) des AVK et 33% (3) des AOD donnés par des médecins femmes,  $p = 1,00$ ).

#### • **L'expérience du médecin ne modifie pas le choix de la molécule**

Parmi les AOD mis en place par les généralistes, 2 l'ont été par des médecins jeunes installés et 7 par des médecins expérimentés. Pour les AVK, la proportion est équivalente (2 de chaque catégorie). Il n'est pas mis en évidence d'association significative entre l'expérience des médecins (évaluée par l'année d'installation) et le choix de la molécule prescrite au patient ( $p = 0,53$ ). Les jeunes installés n'introduisent pas plus ou moins d'AOD que les médecins expérimentés.

#### • **Des AOD majoritairement prescrits au sein des associations de médecins**

Les AOD sont significativement plus prescrits par les médecins exerçant dans un cabinet de groupe que par les médecins seuls ( $p = 0,04$ ).

#### • **Absence d'influence du milieu d'exercice retrouvé**

Les 4 AVK mis en place par le généraliste l'ont tous été chez des médecins ruraux. Parmi les généralistes ayant introduit des AOD, 5 exerçaient en milieu rural, 1 en milieu semi-urbain et 3 en milieu urbain. Après analyse comparative, il est retrouvé que le milieu d'exercice du médecin (urbain, semi-urbain, rural) n'influence pas significativement le choix de la molécule anticoagulante ( $p = 0,65$ ).

#### • **Prescription des AOD non favorisée par la formation des médecins**

La formation des médecins sur les AOD ne modifie pas significativement le choix du traitement ( $p = 0,12$ ). En particulier la visite des laboratoires pharmaceutiques n'a pas d'incidence ( $p = 0,56$ ) sur le type de molécule mise en place par les généralistes.

### **3. Gestion du traitement**

#### • **Une introduction de l'anticoagulant par le cardiologue**

Le traitement anticoagulant oral est le plus souvent introduit par le cardiologue : dans 74% (53) des cas pour les AVK et 57% (21) des cas pour les AOD. Le médecin généraliste

n'est à l'origine du traitement que pour 6% (4) des patients sous AVK et 24% (9) des patients sous AOD. 16% (12) des AVK et 8% (3) des AOD ont été mis en place par un autre spécialiste (hôpital, angiologue, pneumologue,...). 4% (3) des AVK avaient été mis en place par l'ancien médecin traitant.

Néanmoins au vu des résultats des tests statistiques, les médecins généralistes ont prescrit eux-mêmes plus d'AOD que d'AVK, alors que les cardiologues ont prescrit plus d'AVK que d'AOD ( $p = 0,009$ ).

De plus, les généralistes ont introduit les AOD majoritairement en 2e ligne de traitement, alors qu'ils ont débuté les AVK en 1ère intention ( $p = 0,02$ ).

#### **• Une modification du traitement par le cardiologue ou le généraliste**

Les médecins généralistes n'interviennent pas moins dans la modification du traitement que les cardiologues ( $p = 0,11$ ).

4% (3 cas) des AVK ont été mis en place en 2e intention. 2 patients étaient auparavant sous Dabigatran, interrompu par le cardiologue du fait de complications (une hémorragique et une thrombo-embolique). 1 patient était traité par Rivaroxaban, modifié lors d'un séjour à l'hôpital, la raison n'en a pas été rapportée.

49% (18 cas) des AOD sont un traitement de 2e intention après un traitement par AVK. 56% (10) des patients ont vu leur traitement modifié par le cardiologue, contre 44% (8) par le médecin généraliste.

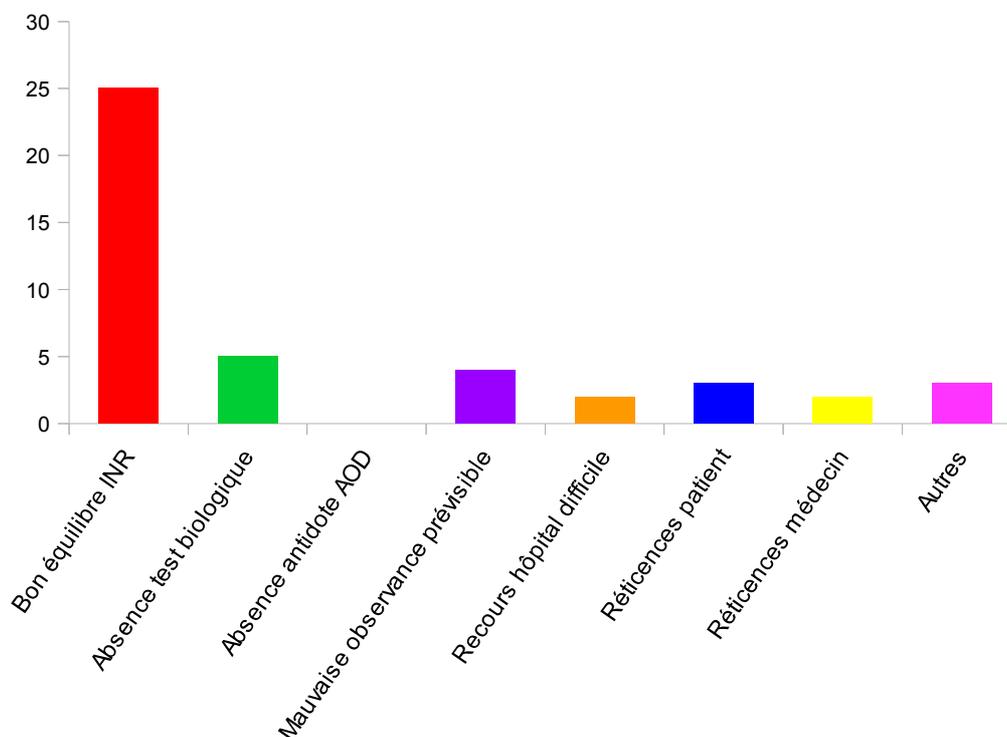
#### **• Des AVK laissés en place pour un bon équilibre de l'INR**

Les AVK sont à 96% (72) un traitement de 1ère intention. Parmi ceux-là, 40% (29) patients seraient éligibles à un traitement par AOD. La principale justification du maintien de l'AVK est un bon équilibre de l'INR (86% (25) des cas), tandis que les autres sont marginales (*Illustration 19*).

La réticence du patient (3 cas) est associée au bon équilibre de l'INR et/ou à une mauvaise observance prévisible. La réticence du médecin (2 cas) est justifiée par le manque de recul disponible par rapport aux AOD. Chez les 4 patients pour qui l'AVK est maintenu sans que l'équilibre de l'INR n'ait été choisi comme raison, 1 est justifié par la mauvaise

observance prévisible, 1 par décision du cardiologue, et 2 n'ont pas été renseignés. L'absence de test biologique de routine est rapporté dans 17% (5) des cas. L'absence d'antidote aux AOD ne fait pas partie des justifications retenues par les médecins.

*Illustration 19: Justifications du maintien des AVK chez les patients éligibles aux AOD*

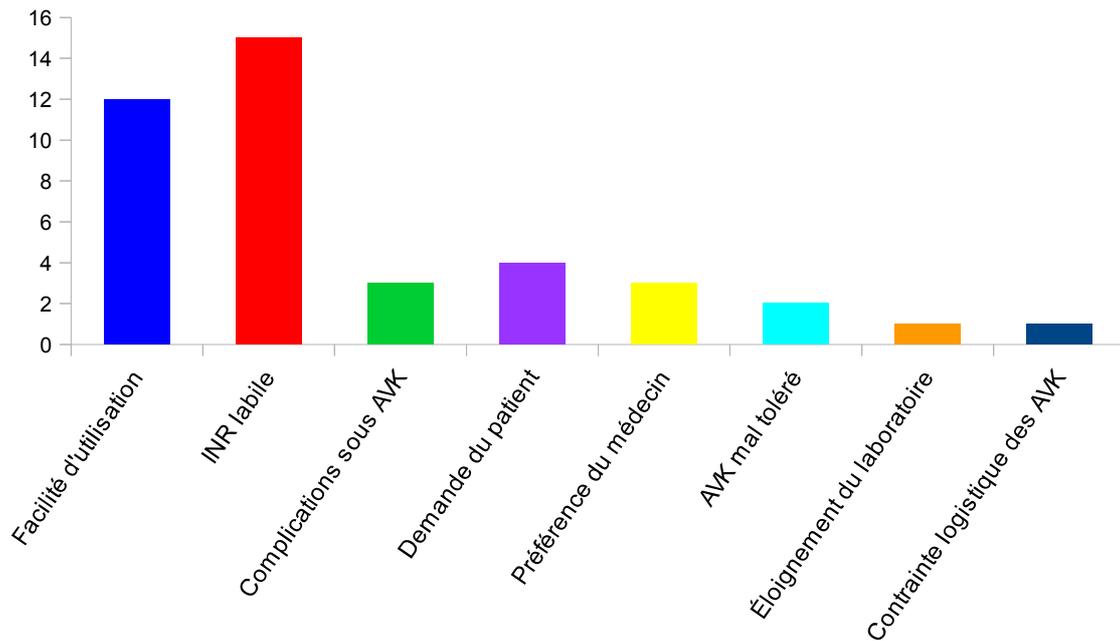


**• Une introduction des AOD pour leur facilité d'utilisation**

Les raisons avancées pour justifier l'introduction d'un AOD en 1ère intention sont à 95% leur facilité d'utilisation. Les autres n'ont pas été renseignées.

Lorsque qu'un AVK a été changé pour un AOD (AOD mis en place en 2e intention), la labilité de l'INR était la cause la plus fréquente (83% des cas) (*Illustration 20*). La 2e justification était également la facilité d'utilisation des AOD (67%). Celle-ci n'était jamais donnée seule, la plupart du temps elle était associée à l'INR labile. Pour un cas elle a été couplée à la préférence du médecin, et pour un autre cas à l'éloignement du laboratoire d'analyses médicales rendant contraignante la surveillance de l'AVK. La demande du patient était corrélée à l'INR labile, à la survenue de complications, à l'éloignement du laboratoire et/ou à la facilité d'utilisation de l'AOD. La préférence du médecin pour l'AOD était justifiée par l'INR labile ou la facilité d'utilisation .

Illustration 20: Justifications de l'introduction d'un AOD en 2e intention



**• Peu de difficultés dans la gestion de l'anticoagulant oral**

Quelque soit l'anticoagulant oral concerné, les médecins rapportent peu de difficultés de gestion du traitement. En particulier, la prise en charge des patients sous AVK n'est pas ressentie comme contraignante par les généralistes. 69% (52) des patients sous AVK et 95% (35) des patients sous AOD ne présentent aucune difficulté dans le suivi de leur traitement.

Illustration 21: Difficultés liées à la gestion des AVK

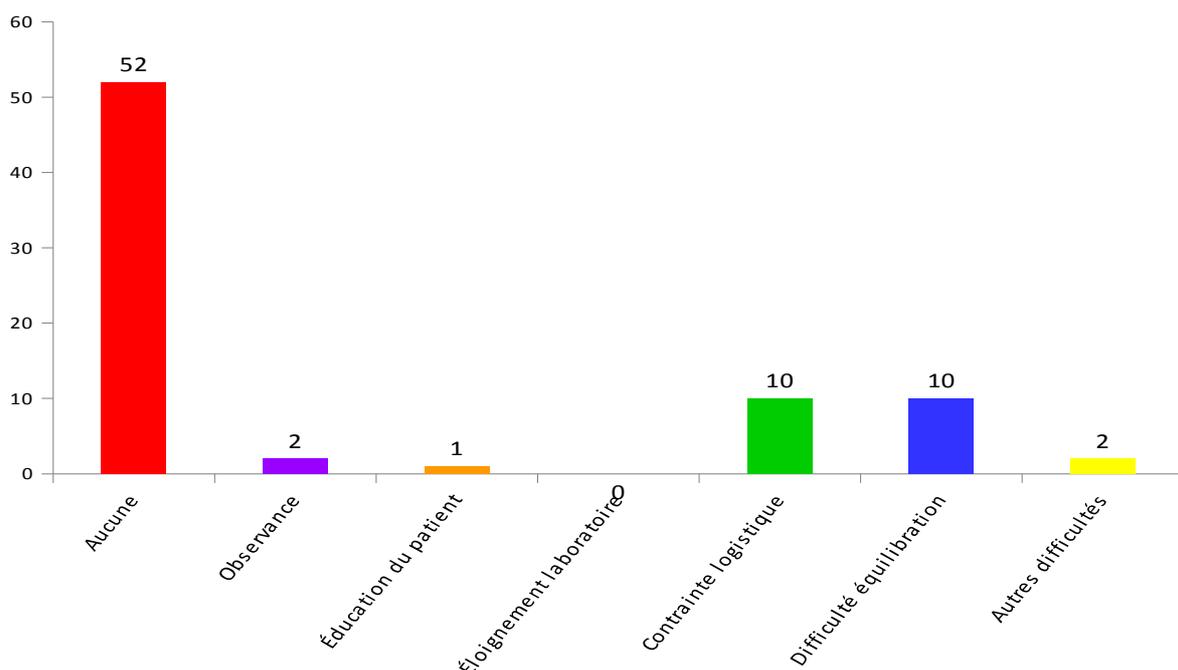
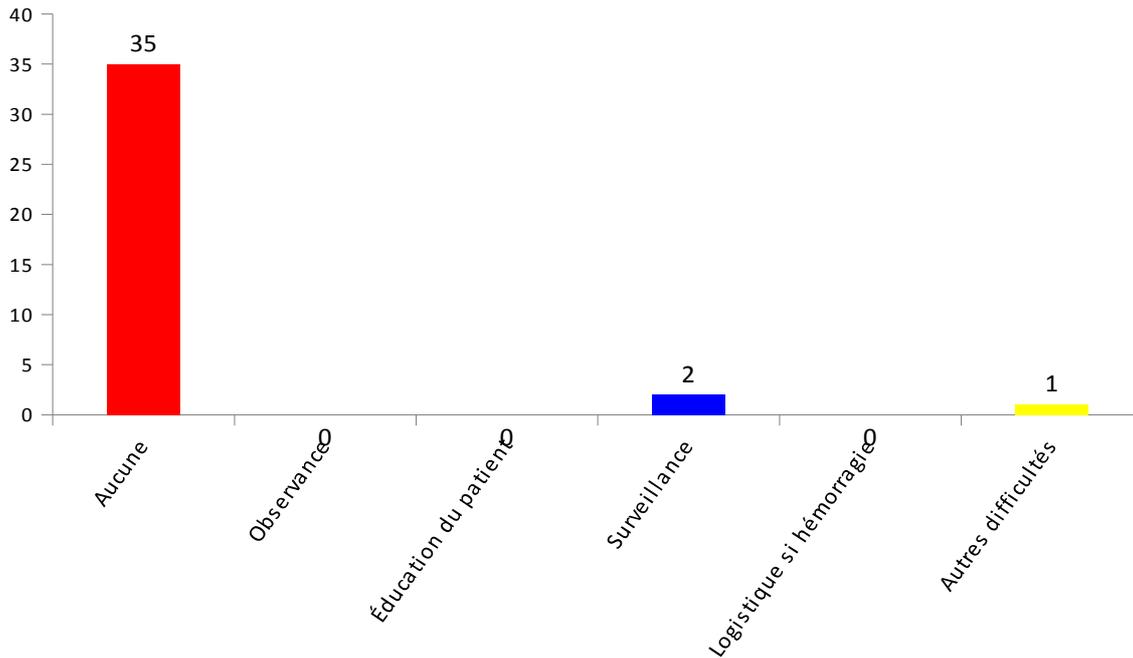


Illustration 22: Difficultés liées à la gestion des AOD



- **Une fréquence des effets secondaires comparable**

Il n'existe pas de différence significative entre les taux de survenue d'événements indésirables chez les patients sous AVK et chez ceux traités par AOD (15% (11) sous AVK contre 8% (3) sous AOD,  $p = 0,38$ ).

- **Des effets indésirables non déclarés**

14,7% (11) des patients sous AVK ont présenté des effets indésirables, 10 de ces complications étaient hémorragiques. L'une d'entre elles a conduit à une hospitalisation du patient. Seuls 2 événements hémorragiques ont été déclarés à la pharmacovigilance.

3 patients (8%) sous AOD ont eu des complications : 1 hémorragie, 1 événement thrombo-embolique, n'ayant pas nécessité d'hospitalisation et n'ayant pas fait l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance. 1 altération de la fonction rénale a été notifiée, mais n'a pas conduit à l'arrêt du médicament.

## **V. DISCUSSION**

### **A. BIAIS DE L'ÉTUDE**

#### **• Faible puissance de l'étude**

La taille de l'échantillon de médecins et de patients étant peu importante, les résultats ne sont pas réellement représentatifs. La prudence est donc de mise dans l'extrapolation à la population des praticiens de Gironde. Il est possible de faire ressortir des tendances de prescriptions, qu'il conviendrait de vérifier par des études plus complètes.

#### **• Sélection de la population de généralistes**

La population des médecins généralistes aurait pu être optimisée en utilisant une méthode de sélection au hasard plus rigoureuse, afin d'augmenter sa représentativité.

#### **• Sexe ratio non représentatif de la population générale des médecins**

Les médecins en activité se déclarent au Conseil de l'Ordre des Médecins chaque année. Selon les chiffres de 2013, 42% des médecins en exercice sont des femmes. La féminisation de la profession s'accroît avec 58% de femmes nouvellement inscrites à l'Ordre en 2013 (63). Or dans notre étude, les femmes représentent seulement 20% des médecins inclus et 21% de ceux ayant répondu aux questionnaires. De plus les jeunes médecins femmes représentent 3% des inclus et 8% des médecins répondants. En regard du genre, la population très masculine de notre étude est donc peu représentative de celle des médecins français.

#### **• Taux de réponse**

Le taux de réponse des médecins à 60,5% est satisfaisant. La distribution des questionnaires en main propre aux médecins a probablement motivé leur participation à l'étude.

Mais la taille de l'échantillon étant peu importante, un taux supérieur aurait pu modifier le profil des réponses. Le questionnaire est très riche en informations. Certaines réponses moins fréquentes n'ont parfois jamais été choisies sur ce petit échantillon de patients, et n'ont donc pas donné de résultat lors de l'analyse. Il aurait donc été intéressant de le tester

sur une plus grande population.

Le refus de participation à l'étude ou de non renvoi des questionnaires ont été justifiés par le manque de disponibilité des médecins. Leur charge de travail est importante avec une moyenne de 55 à 59 heures par semaine (64). Nombreux sont les praticiens qui souhaiteraient la voir diminuer d'au moins 10h par semaine. Leur activité de soins leur laisse peu de disponibilité pour une autre, en particulier la participation à des études.

#### **• Biais de sélection des patients par les médecins**

La consigne a été donnée aux médecins d'inclure les patients successivement selon leur ordre de consultation, afin d'éviter ce biais. Dans la mesure où l'inclusion était laissée à leur appréciation, il est possible que cette règle n'ait pas toujours été respectée. Certains praticiens ont en effet simplement oublié de remplir les questionnaires en temps voulu et se sont donc rattrapés par la suite en se remémorant certains patients reçus. D'autres ont eu la volonté de parler de patients « intéressants », de cas qui les ont interpellés. Les patients sous AOD étant encore peu fréquents par rapport à ceux sous AVK dans la patientèle d'un médecin généraliste, ils marquent probablement plus sa mémoire et sont donc plus susceptibles d'avoir été intégrés dans l'étude. Certains enfin ont eu à cœur d'inclure au moins un patient traité par AOD, même lorsque leur patientèle contenait essentiellement des patients sous AVK, sans forcément respecter l'ordre de consultation. De fait, dans la population générale française, la proportion de patients traités par AVK est de 73%, tous anticoagulants confondus. Alors que dans notre étude ne tenant compte que des anticoagulants oraux, cette proportion est de 67%, avec 33% d'AOD.

#### **• Age des médecins**

L'âge des médecins généralistes n'a pas été recueilli dans les questionnaires. Seule l'année d'installation était demandée. Or cette dernière est de moins en moins représentative de l'âge des médecins, puisque les jeunes généralistes passent de plus en plus d'années en remplacement avant de s'installer (65). Aussi, si l'on tient compte uniquement de l'année d'installation, un médecin peut être considéré comme « jeune » dans son activité alors qu'il exerce depuis longtemps comme remplaçant. En considérant son âge ou l'année de soutenance de la thèse d'exercice, il pourrait être classé dans la catégorie « vieux » médecins.

L'âge des médecins a été recueilli secondairement auprès de tous les généralistes

inclus dans l'étude. Mais cette donnée n'a pas pu être corrélée aux patients puisque les questionnaires étaient anonymes pour le patient comme pour le médecin. Néanmoins, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les tranches d'âge des médecins inclus et celles des années d'installation des médecins ayant répondu aux questionnaires ( $p = 0,28$ ).

## **B. PAS DE RÉTICENCE DES GÉNÉRALISTES POUR LES AOD**

### **1. Plus de prescriptions initiale d'AOD que d'AVK**

Le cardiologue reste en grande majorité l'instigateur du traitement anticoagulant. Les traitements à visée cardiovasculaire sont souvent laissés à l'appréciation du cardiologue. Dans notre étude, il est l'initiateur de l'anticoagulation orale chez 66% des patients (74% des cas pour les AVK et dans 57% des cas pour les AOD).

Néanmoins, bien que les médecins généralistes soient plus rarement à l'origine de la prescription initiale, ils n'ont pas de réticence à prescrire des AOD. Nos résultats retrouvent une préférence du cardiologue pour les AVK lors du choix de la molécule, alors que le généraliste s'est plutôt tourné vers les AOD ( $p = 0,009$ ). Cela peut se justifier par le fait que les patients complexes sont facilement adressés au cardiologue. Ces patients sont potentiellement ceux chez qui les AOD ne sont pas indiqués : patients fragiles souffrant de multiples comorbidités, porteurs de valvulopathies cardiaques,... Alors que les patients d'emblée pris en charge par le médecin généraliste sans avis spécialisé initial sont probablement ceux dont le cas ne pose pas de difficulté.

Contrairement aux idées circulant actuellement, les médecins généralistes semblent faire confiance aux AOD pour la prise en charge de leurs patients. Ils n'ont pas de réticence pour les AOD, majoritairement choisis pour leur facilité d'utilisation (dans 95% des cas lors d'un traitement de 1ère intention et dans 67% des cas pour un traitement de 2e intention). Curieusement et bien qu'elles n'aient pas été proposées dans le questionnaire, la stabilité du traitement ou la réduction du risque hémorragique n'ont jamais été évoquées par les médecins comme critère de choix.

## **2. Pas d'influence de l'expérience ou du milieu d'exercice**

Nos analyses n'ont pas révélé d'influence du milieu d'exercice (urbain, semi-urbain ou rural) dans le choix de la molécule anticoagulante par le généraliste ( $p = 0,65$ ). Ce résultat n'est pas interprétable du fait du manque de puissance de l'étude. Un échantillon de patients plus grand aurait peut-être montré un autre résultat.

Par ailleurs, il n'existe pas non plus de différence significative de prescription selon l'expérience des médecins ( $p = 0,53$ ). Néanmoins ici l'expérience a été définie à partir de l'année d'installation du praticien. Or il a été signalé plus haut que ce critère peut être biaisé par les années de remplacement du médecin, durant lesquelles il acquiert un savoir clinique non négligeable, notamment dans ce genre de problématique. En prenant comme référentiel l'âge réel du médecin ou bien son année de passage de thèse, les résultats auraient peut-être été différents.

## **3. Partage du suivi des patients**

Si l'introduction du traitement anticoagulant est souvent l'œuvre du cardiologue, le médecin généraliste joue un rôle beaucoup plus important dans le suivi des patients. Étant le premier interlocuteur du patient, il est au premier plan pour détecter les situations critiques. Dans notre étude, la modification du traitement lorsqu'elle était nécessaire n'était pas plus le fait du cardiologue que du généraliste ( $p = 0,11$ ).

De plus contrairement aux idées reçues, aucun traitement par AVK n'a été introduit à la suite d'un AOD par crainte des complications potentielles de celui-ci. Aucun généraliste n'a pas interrompu un AOD mis en place par un spécialiste, pour des convenances personnelles. Les 3 AOD interrompus l'ont été suite à la survenue de complications. La prise en charge du patient est assurée de manière collégiale par les différents intervenants, dans le respect de l'action de chacun, conformément à la déontologie médicale (66).

## **4. Respect de l'Evidence-Based Medicine**

Lorsque le choix leur est laissé, il semble donc que les médecins généralistes interrogés se tournent plus facilement vers les AOD. Ils les introduisent dans le respect des indications et contre-indications de ces molécules. Ainsi, ils changent un AVK pour un AOD en cas d'INR labile. De plus, les patients sous AOD ont moins d'insuffisance rénale ( $p =$

0,001), conformément aux critères de prescription de ces médicaments. Ils ont également moins de valvulopathie ( $p = 0,02$ ) que ceux sous AVK, les AOD étant contre-indiqués dans la FA valvulaire. Un seul patient est traité par AOD hors AMM pour une valve cardiaque mécanique, la décision ayant été prise par le cardiologue. La démarche de prescription des généralistes respecte l'Evidence-Based Medicine (EBM, médecine fondée sur les preuves). Elle se base sur les données scientifiques des essais de phase III menés pour la commercialisation des AOD.

Une méta-analyse publiée dans le Lancet en mars 2014 compile ces résultats (67). Elle montre une supériorité des AOD dans la prévention des AVC ou des embolies systémiques, avec une diminution de la mortalité et de l'incidence des hémorragies intracrâniennes. Les AOD ont un taux de saignements majeurs similaire à celui de la Warfarine, en revanche ils augmentent le risque d'hémorragie intestinale. Fortes de ces constatations, les recommandations internationales de l'ESC 2012 (1) préconisent de favoriser les AOD aux AVK dans le traitement de la FA non valvulaire (grade IA pour un score  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ ).

En revanche pour l'HAS, les AVK restent la référence du traitement de la FA non valvulaire et les AOD représentent une alternative thérapeutique (2). Cette décision est motivée par le manque de moyen de mesurer le degré d'anticoagulation induit, la courte durée d'action très sensible à l'oubli d'une prise, et l'absence d'antidote disponible. L'HAS estime qu'il n'existe pas d'Amélioration du Service Médical Rendu des AOD par rapport aux AVK (ASMR V).

## **5. Absence d'antidote peu problématique**

Le défaut d'antidote aux AOD disponible en cas de complication n'est jamais avancé comme justification lors du maintien des AVK chez un patient éligible aux AOD. Par ailleurs l'absence de test biologique n'est retrouvé que dans 14% des cas. Le manque de puissance de l'étude est possiblement responsable de ce faible taux.

Les complications hémorragiques des anticoagulants conditionnent la morbidité et la mortalité dues au traitement. La Vitamine K permet d'antagoniser l'effet des AVK, mais pour les AOD l'antidote fait défaut, ce qui peut rendre moins sûre leur utilisation. De plus, l'absence de test spécifique de surveillance peut s'avérer être un handicap si l'on veut s'assurer de l'observance ou de l'efficacité réelle du traitement. Plusieurs publications font état de ces lacunes comme un frein important à la confiance accordée à ces molécules. C'est une des

raisons justifiant la recommandation des AOD uniquement comme traitement alternatif par l'HAS.

Pourtant selon les études, les AOD sont moins pourvoyeurs d'hémorragie intracérébrale. Le Dabigatran et le Rivaroxaban donnent plus d'hémorragie digestive que la Warfarine et l'Apixaban a un taux comparable. Mais malgré l'absence d'antidote, le Dabigatran et le Rivaroxaban ont une mortalité toutes causes comparable à la Warfarine, alors que l'Apixaban a une mortalité globale moindre.

Paradoxalement les AVK, considérés comme plus sécuritaires et adoptés par le plus grand nombre, ne disposaient pas de données aussi flatteuses au moment de leur apogée. En effet les résultats des études AFASAK I (50), BAATAF (51) et SPAF II (52) comparant la Warfarine à l'Aspirine sont moins tranchés et parfois difficilement interprétables (taux de significativité non renseigné). Ainsi par exemple l'étude SPAF II ne met pas en évidence de différence significative de l'efficacité de la Warfarine par rapport à l'Aspirine dans la prévention des complications thrombo-emboliques (AVC ou embolies systémiques), pour un taux d'hémorragies majeures comparable. L'étude AFASAK I montre une supériorité de la Warfarine, mais sans indication sur la survenue de complications.

Des antidotes sont en cours d'élaboration par les laboratoires développeurs des anticoagulants oraux directs. Une fois disponibles ils seront un argument majeur de la sécurité de ces médicaments.

Les résultats de ces différentes études sur la Warfarine et les AOD sont repris dans le *Tableau 9*.

*Tableau 9: Résultats principaux des études dans la fibrillation auriculaire (page suivante)*

Taux de survenue des événements exprimé en % par an.

1ère valeur = taux chez les patients traités par la molécule testée versus 2e valeur = taux chez les patients traités par la molécule de comparaison. Par exemple l'étude ROCKET AF retrouve un taux d'AVC ou d'embolies systémiques par an de 2,1% pour le Rivaroxaban, significativement inférieur ( $p < 0,001$ ) à celui de 2,4% pour la Warfarine.

Étude SPAF II : 1ère colonne = patients  $\leq 75$  ans, 2e colonne = patients  $> 75$  ans

Abréviations :

vs = versus

p = taux de significativité (différence significative si  $p < 0,05$ )

nc = donnée non communiquée



## **C. VIGILANCE ACCRUE DANS L'ATTENTE D'ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES**

### **1. Traumatisme du Benfluorex (Médiator®)**

L'apparition d'effets indésirables lors de la prise d'un médicament peut être une source de culpabilité pour le médecin. Celui-ci étant à l'origine de la délivrance du produit, il porte une part de responsabilité dans la survenue de complications. Les médecins sont légitimement méfiants vis à vis des nouvelles molécules susceptibles d'être délétères pour leurs patients. Le scandale récent du Médiator® (68) illustre le traumatisme issu de situations d'effets secondaires gravissimes d'un médicament. Cette affaire fait encore écho aujourd'hui dans l'esprit des médecins comme dans celui des patients et encourage à vigilance accrue dans les prescriptions.

Tout en s'appuyant sur l'EBM, les médecins font également appel à leur sens clinique. Celui-ci leur dicte le principe de précaution, qui est à la base des recommandations de l'HAS (2).

### **2. Esprit critique malgré le lobby des industries pharmaceutiques**

Les laboratoires pharmaceutiques sont un des principaux responsables de la formation des médecins en France, au travers du financement de congrès ou du déplacement de visiteurs médicaux au cabinet. Ils avancent des arguments qui ne sont pas toujours guidés par l'intérêt des patient. Dans notre étude, 33% de l'information reçue par les médecins sur les AOD a été délivrée par les laboratoires. Malgré cela, il n'a pas été retrouvé d'influence de cette information par les laboratoires sur le profil de prescription des médecins ( $p = 0,56$ ).

Les grands essais lancés par les entreprises pharmaceutiques pour le développement des anticoagulants oraux directs peuvent être biaisés par des conflits d'intérêts commerciaux. A ce titre, ils inspirent la méfiance des praticiens. Certains médecins réclament donc des études complémentaires indépendantes évaluant la sécurité des AOD. Des études de phase IV sont en cours depuis leur commercialisation, elles seront déterminantes dans la confiance accordée par les praticiens. Jusqu'à présent, les résultats obtenus après un suivi à court terme de cohortes de patients ne retrouvent pas d'élément défavorable concernant les AOD (69,70).

### **3. Rapport coût / efficacité à évaluer**

A une époque où les frais de santé sont au cœur des préoccupations des autorités sanitaires, le prix des médicaments est un critère de choix important. Le coût brut des AOD est bien supérieur à celui des AVK (environ 900€/an contre 84€/an respectivement) et peut donc être un frein à leur prescription. Mais leurs frais de gestion sont moins élevés car les AVK nécessitent un monitoring régulier avec des frais de laboratoire et des soins infirmiers (202€/an contre 336€/an respectivement). Plusieurs études européennes ont évalué le rapport coût / efficacité des anticoagulants, en prenant en compte différents critères : le coût total (comprenant le prix brut, les frais de gestion annuels et les frais engendrés par les complications intercurrentes), l'espérance de vie ajustée par sa qualité et le coût du gain d'années de vie de qualité. Ces études, basées sur les résultats des grands essais cliniques, sont globalement favorables aux AOD, du fait de la diminution des effets indésirables ainsi que de l'augmentation des années de vie de qualité (71–74). Leurs conclusions dépendent du coût de santé des différents pays et de la valeur accordée à l'amélioration de la qualité de vie. En France une étude similaire de 2014 juge l'Apixaban plus rentable que la Warfarine ou les autres AOD, alors que le Dabigatran et le Rivaroxaban seraient moins avantageux que la Warfarine (75). Cependant la validation de ces résultats demandent une confirmation par des études en vie réelle.

### **4. Prédominance des AVK et de la Fluindione persistante**

De manière concordante avec les données de la population générale française, les AVK sont plus utilisés ici que les AOD (67% contre 33%). Cependant il est admis qu'un traitement par AVK n'est efficace qu'en fonction du temps passé dans la zone thérapeutique (TTR), qui doit être supérieur à 70% (57). Or en France, ce taux est de 66,2% selon une étude européenne récente de septembre 2014 (76), et moins de 50% des patients ont un TTR supérieur à 70%. Paradoxalement ici, seuls 13% des traitements par AVK sont considérés comme problématiques à équilibrer. Et 86% des AVK maintenus en place, alors que les patients sont éligibles aux AOD, le sont pour un INR bien équilibré. Existe-t-il une sur-estimation du bon équilibre des AVK par les médecins ? Ou les patients qui posaient problème ont-ils d'ors et déjà été placés sous AOD ? Cela expliquerait également la proportion importante des AOD dans notre étude par rapport à la population générale. Il faudra attendre le prochain rapport de l'ANSM pour s'en rendre compte, ainsi que des études de pratiques en

soins primaires complémentaires. Malgré tout il est peu probable que les praticiens prennent le temps de calculer le TTR de leurs patients, celui-ci est probablement moins bon qu'ils l'estiment, à la lumière des résultats en France.

Par ailleurs le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc des patients sous AVK est significativement plus élevé que celui des patients sous AOD (p = 0,03). Ils sont donc plus à risque d'accidents thrombo-emboliques. De ce fait ils nécessitent encore plus que les autres une anticoagulation efficace, alors que celle-ci reste souvent précaire avec les AVK. Il peut paraître paradoxal de ne pas passer à un AOD dont l'effet est plus stable. Pour certains de ces patients les comorbidités peuvent le contre-indiquer, mais d'autres seraient probablement éligibles au changement.

A l'instar de la population générale, l'anticoagulant le plus représenté dans notre étude est la Fluindione (Previscan®) (54% du total de patients, 82% des AVK). Pourtant rien n'explique ce choix dans notre pays. Les grands essais cliniques sur les AVK ont tous été réalisés avec la Warfarine, molécule de référence. De plus, la Fluindione, comme tous les dérivés de l'Indanédione, est pourvoyeuse d'effets indésirables spécifiques par un mécanisme immuno-allergique : insuffisance rénale aiguë, hépatite, éruption cutanée, fièvre, arthralgies (77). Aucune étude ne justifie objectivement l'emploi de la Fluindione, la prise en compte de l'EBM aurait dû conduire à opter pour la Warfarine. L'industrie pharmaceutique a probablement joué un rôle fondamental dans l'inscription de cette molécule dans la pharmacopée usuelle française.

Les AVK sont de vieux médicaments bien connus des médecins. Bien que leur gestion quotidienne puisse être contraignante, ils l'ont intégrée à leur activité de soins et maîtrisent les modalités de leur prise en charge. Les habitudes de prescription se transmettent de générations en générations de médecins et sont difficilement modifiables lorsqu'elles sont ancrées depuis si longtemps. Cependant les essais scientifiques se poursuivent et influenceront, s'ils sont convaincants, les choix futurs des prescripteurs.

## **5. Lacunes à combler**

Il existe des lacunes dans les études des AOD concernant la prise en charge de certaines situations cliniques. En effet, ces molécules n'ont pas été testées chez les populations

fragiles. Les grands essais n'incluent pas les patients très âgés (> 80 ans) aux multiples comorbidités, ni les personnes aux poids extrêmes (obèses et faibles poids). La prudence est donc de mise lors de l'introduction de ces traitements chez ce type de patients, en particulier chez les patients âgés (78).

Dans notre étude, les patients sous AOD sont significativement plus jeunes que ceux sous AVK (respectivement  $70 \pm 13$  ans et  $76 \pm 12$  ans,  $p = 0,03$ ). Cela peut s'expliquer par les comorbidités plus nombreuses chez une population plus âgée, contre-indiquant de fait les AOD. En effet, le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est significativement plus élevé dans la population sous AVK que dans celle sous AOD ( $p = 0,03$ ). Bien que ce score ne soit pas un reflet exact de l'état général d'un patient, il reprend ses facteurs de risque cardio-vasculaires et donne donc une idée de son état polyopathologique. La différence d'âge entre nos groupes de patients peut également être le fait de l'attention portée par les médecins à l'âge des patients dans le choix de la molécule adaptée, au vu des écueils des études sur les AOD.

Par ailleurs concernant l'indication du Rivaroxaban dans le traitement de l'embolie pulmonaire, a été obtenue suite à l'essai EINSTEIN-PE (79). Or cette étude ne prend pas en compte les patients graves, ayant subi une thrombolyse ou un traitement chirurgical par embolectomie pulmonaire. La conduite à tenir dans ces cas-là n'est pas explicitée, et nécessiterait de nouveaux essais cliniques.

## **D. GESTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX À OPTIMISER**

### **1. Éducation du patient**

L'éducation des patients sous anticoagulants oraux est un point fondamental de la mise en place et du suivi du traitement. Concernant les AVK nécessitant une adaptation posologique régulière à l'INR, l'intérêt de l'éducation thérapeutique est bien établi (80). Elle combine une information orale dispensée par un professionnel lors d'un entretien dédié, la remise de cette information sous forme papier et la délivrance d'un carnet de suivi de l'INR et des posologies du traitement. Les différents intervenants (médecins, infirmiers, pharmaciens) sont chargés de s'assurer régulièrement de l'observance du patient et de sa compréhension de son traitement. Malgré toutes ces mises en place, l'équilibre d'un traitement par AVK est loin d'être optimal. L'intérêt des cliniques d'anticoagulants ou de l'auto-monitorage des AVK par

test sanguin rapide à domicile reste à évaluer.

Concernant les AOD, l'éducation thérapeutique des patients n'est pas standardisée. L'usage d'une molécule à dose fixe sans nécessité de contrôle biologique accapare moins le médecin et le patient qu'un AVK. L'éducation a donc plus de risque d'être négligée. De plus cela peut avoir un effet pernicieux en relâchant la vigilance par rapport aux respects des règles de surveillance. Pourtant comme tous les anticoagulants ils ne sont pas dénués de risque. Aussi, l'ANSM et l'HAS préconisent la même éducation soignée pour les AOD, avec la remise d'une carte patient pour le signalement du traitement (4). Le respect et l'impact de ces recommandations restent à évaluer en pratique clinique.

## **2. Logistique de gestion des anticoagulants oraux**

Les anticoagulants étant les premiers pourvoyeurs de complications iatrogènes, leur gestion mérite une attention particulière. Ici comme dans les grands essais cliniques, les AOD ne donnent globalement pas plus de complications que les AVK ( $p = 0,38$ ). Leur apparente innocuité et leur facilité d'utilisation ne doivent pas justifier un relâchement du suivi.

Plus qu'un autre traitement au long court, les anticoagulants oraux nécessitent une surveillance accrue. L'intervention de tous les professionnels de santé gravitant autour du malade optimise la prise en charge. Elle permet de renforcer l'éducation et l'observance du patient, de détecter la survenue d'effets indésirables, de traiter rapidement les complications. Les contraintes liées à la gestion des AVK, bien qu'elles ne ressortent pas dans notre étude, sont néanmoins réelles. La collaboration interprofessionnelle entre les médecins généralistes et spécialistes, l'infirmier à domicile, le pharmacien et le biologiste sont indispensables. Elle amène à la répartition des rôles et à l'allègement de l'implication de chacun.

Dans le cas des AOD, des réseaux de soins sont à développer, avec en particulier l'établissement de protocoles de conduite à tenir en cas de complications.

## **VI. CONCLUSION**

Si la mise en place d'un traitement anticoagulant est le plus souvent le fait du cardiologue, les médecins généralistes détiennent un rôle prépondérant dans la surveillance et le suivi du patient. Lorsque le choix leur est donné, ils optent pour la molécule la plus appropriée au patient, dans le respect des recommandations et de l'Evidence-Based Medicine. Ils ne sont pas hostiles aux anticoagulants oraux directs et prescrivent en 1ère intention plus d'AOD que d'AVK selon les résultats de notre étude. La préférence est donnée aux AOD pour leur facilité d'utilisation, ou pour un INR labile dans le cadre d'un traitement initial par AVK. L'absence d'antidote ou de test biologique n'est pas un frein à leur prescription par les généralistes.

Par ailleurs l'équilibre de l'INR des patients sous AVK est plutôt satisfaisant et leur gestion n'est pas considérée comme contraignante par les généralistes. Ils gardent une place importante dans les médicaments utilisés aujourd'hui, notamment dans les situations où les AOD sont contre-indiqués. Bien qu'encore assez éloignés de l'anticoagulant idéal, les AOD progressent dans les habitudes de prescription. La mise à disposition d'un antidote, d'un test de dosage biologique et d'études de phase IV augmentera leur sécurité. Elle encouragera de fait l'adhésion des médecins à ces molécules, dans le cadre d'une médecine fondée sur les preuves.

## **VII. ANNEXES**

### **A. MODALITÉS DE RELAIS ENTRE ANTICOAGULANTS**

Selon les recommandations de l'ANSM (4).

#### **• Héparines vers AVK**

Comme expliqué lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant par AVK et en raison de leur délai d'efficacité, le traitement concomitant par Héparine injectable doit être maintenu jusqu'à obtenir un INR dans la zone cible pendant 2 jours consécutif (donc au moins 5 jours).

#### **• Héparines vers AOD**

La rapidité d'efficacité du AOD étant équivalente à celle de l'Héparine, il n'existe pas de nécessité de chevauchement des traitements. L'AOD doit être débuté à l'heure prévue pour l'administration de l'anticoagulant injectable en cas de posologie discontinue, ou à l'arrêt de l'Héparine en cas de traitement continu.

#### **• AVK vers Héparine**

Les AVK doivent être interrompus, et l'INR mesuré afin de suivre la diminution de leur action. L'Héparine peut être débutée lorsque l'INR est inférieur à 2, ou à 1,5 en cas d'intervention chirurgicale programmée.

#### **• AOD vers Héparine**

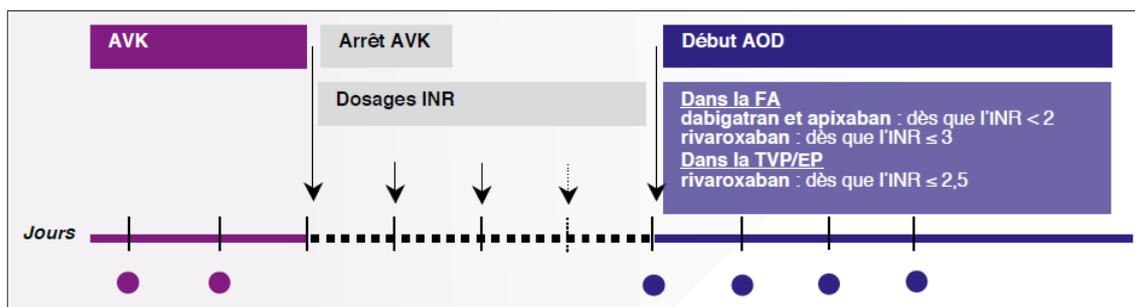
L'héparine peut être débutée à la place de la prochaine dose de AOD prévue, sans chevauchement des traitements.

#### **• AVK vers AOD**

L'AVK est interrompu, et l'INR mesuré régulièrement. Le début d'administration de l'AOD est fonction de l'INR, du type de molécule, et de l'indication du traitement. Elle se fait lorsque : INR < 2 pour le Dabigatran et l'Apixaban en cas de FA

INR ≤ 2,5 pour le Rivaroxaban dans la prise en charge des TVP et des EP

Illustration 23: Relais AVK par AOD



ANSM. Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 : État des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014

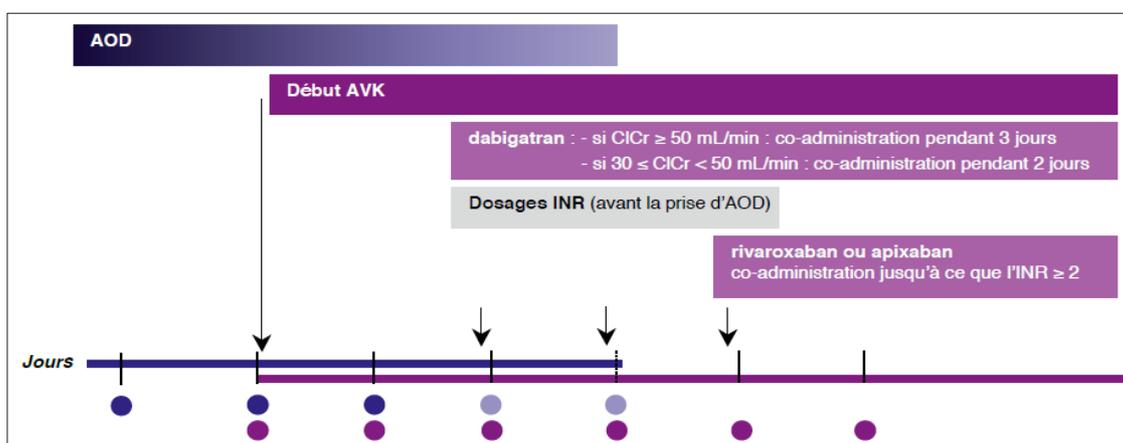
### • AOD vers AVK

Un chevauchement des traitements est nécessaire les premiers jours, le temps que l'AVK soit efficace.

Pour le Rivaroxaban et l'Apixaban, l'INR doit être mesuré après 2 jours de chevauchement des traitements. L'AOD est arrêté lorsque l'INR est supérieur ou égal à 2. Les AOD pouvant contribuer à l'élévation de l'INR, celui-ci doit donc être mesuré juste avant l'heure de la prochaine dose prévue. Il doit être contrôlé 24h après l'arrêt de l'AOD pour contrôler l'anticoagulation par l'AVK en dehors de toute autre influence.

Pour le Dabigatran, l'introduction de l'AVK dépend de la fonction rénale du patient. Pour une clairance  $\geq 50$  ml/min, les AVK sont débutés 3 jours avant l'arrêt du Dabigatran. Pour une clairance entre 30 et 50 ml/min les AVK sont débutés 2 jours avant (Illustration 24). La mesure de l'INR sera fiable au moins 48h après la dernière dose de Dabigatran.

Illustration 24: Relais AOD par AVK



ANSM. Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 : État des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014

- **AVK vers un autre AVK**

La revue Prescrire préconise en cas de risque thrombotique élevé ou modéré, d'effectuer un relais par Héparine, avec une surveillance rapprochée de l'INR (81). A l'arrêt du premier AVK, l'Héparine est introduite lorsque l'INR est  $\leq 2$ . Puis le nouvel AVK est débuté un ou deux jours plus tard. Lorsque l'INR a atteint la zone cible, l'Héparine peut être arrêtée. En cas de risque thrombotique modéré, le premier AVK peut être interrompu, et le deuxième introduit dès que l'INR est  $\leq 1,5$ .

- **AOD vers un autre AOD**

Le relais d'un AOD vers un autre AOD peut se faire à l'heure prévue du premier, sans chevauchement des traitements.

## **B. NOTE DE PRÉSENTATION DU QUESTIONNAIRE AUX GÉNÉRALISTES**

### **Prescription des Anticoagulants Oraux en Médecine Générale**

Bonjour.

Je suis interne en Médecine Générale et je prépare ma thèse de fin d'études.

L'arrivée des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) apporte une alternative dans la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse et de la fibrillation auriculaire non valvulaire. L'objectif principal de ce travail est l'étude des pratiques concernant l'utilisation des anticoagulants oraux, classiques ou nouveaux, en Médecine Générale. Nous nous intéresserons aux facteurs influençant leur prescription.

Le recueil d'informations en médecine ambulatoire permet de mieux connaître l'ensemble des tâches accomplies par les médecins généralistes. Votre participation à cette étude lui confèrera donc un caractère authentique, au plus près de votre pratique quotidienne.

C'est une étude descriptive transversale, qui sera menée auprès de médecins généralistes installés. Elle repose sur un questionnaire anonyme (5 questionnaires par médecin), concernant vos patients traités par anticoagulant oral.

Je souhaiterais donc que vous remplissiez 1 questionnaire pour chacun des 5 prochains patients sous anticoagulant oral que vous verrez en consultation ou en visite. Vous pourrez ensuite me renvoyer les documents remplis par courrier dans l'enveloppe affranchie jointe.

Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et ne manquerai pas de vous faire parvenir les résultats de mon étude.

Avec tous mes remerciements pour votre contribution à ma thèse.  
Chaleureusement et confraternellement.

Raphaëlle RAHMANI

## C. QUESTIONNAIRE

# Prescription des Anticoagulants Oraux en Médecine Générale

### Le Médecin (Vous)

1- Sexe :  F  M

2- Année d'installation :

3- Type d'activité :

Seul  En groupe

4- Selon le zonage 2010 de l'INSEE, dans quel milieu exercez-vous ?

Urbain  Semi-urbain  Rural

5- Avez-vous déjà participé à une formation sur les AOD ?

Oui  Non

Si oui : de quel type ?

- Formation hospitalo-universitaire
- Développement Professionnel Continu ou Fond d'Assurance Formation
- Laboratoire pharmaceutique
- Délégué de l'Assurance Maladie
- Revues scientifiques

## Le Patient

1- Sexe :  F  M

2- Age :

3- Poids :

4- Comorbidités et antécédents contributifs :

Fibrillation auriculaire

Score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASC (cf page 3) : / 9

Valvulopathie cardiaque

Insuffisance rénale

légère  modérée  sévère  terminale

Insuffisance hépatique

Antécédents hémorragiques

Antécédents thromboemboliques

Pathologie digestive à risque hémorragique

Pathologie oncologique en cours

Troubles de la coagulation

Troubles cognitifs

Autres :

5- Traitement en cours (hors anticoagulant) :

## Le Traitement Anticoagulant Oral en cours

**AVK** → allez directement en page 4

**AOD** → allez directement en page 6

(plusieurs réponses possibles par items)

## **Rappel : Score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc** (maximum 9 points)

Il permet une évaluation du risque thrombo-embolique, afin d'aider à la décision de mise en place d'un traitement antithrombotique.

Risk	Score	
<b>C</b>	Congestive heart failure/Left ventricular dysfunction	1
<b>H</b>	Hypertension - high blood pressure	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Age <sub>≥</sub> 75	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Stroke/transient ischaemic attack/thromboembolism	2
<b>V</b>	Vascular disease - coronary artery disease, myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	1
<b>A</b>	Age 65–74	1
<b>Sc</b>	Sex category - female gender	1

In the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scoring System, high risk is a score  $\geq 2$

Highlights from HRC 2012 | The British Journal of Cardiology.  
Disponible sur: <http://bjcardio.co.uk/2012/11/highlights-from-hrc-2012/>

Selon les recommandations de l'ESC 2012 :

Score = 0 → pas de traitement

Score = 1 → anticoagulant ou pas de traitement (en fonction du risque hémorragique)

Score  $\geq 2$  → anticoagulant

(2012 focused update of the ESC guidelines on management of atrial fibrillation. Eur Heart J. doi:10.1093/eurheart/ehs253)

## A Le patient est sous AVK

1- Quel AVK ?

2- Pour quel INR cible ?  2 - 3  > 3

3- Par qui a-t-il été mis en place ?

Vous  Le cardiologue  Autre (précisez) :

4- Pour quelle indication a-t-il été mis en place ?

- Fibrillation auriculaire
- Valve cardiaque mécanique
- Thrombose veineuse profonde
- Embolie pulmonaire
- Prévention de la maladie thromboembolique après prothèse de hanche ou de genou
- Autre (précisez) :
- Je ne sais plus

5- Depuis quand le traitement anticoagulant a-t-il été initié ?

< 3 mois  Entre 3 et 6 mois  Entre 6 mois et 1 an  > 1 an

6- Rencontrez-vous des difficultés liées à la gestion du traitement par AVK ?

- Aucune
- Observance du patient
- Éducation du patient
- Éloignement du laboratoire d'analyse médicales
- Contrainte logistique pour contrôler et équilibrer l'INR (appels téléphoniques ...)
- INR moins de 50% du temps dans la zone cible (difficultés d'équilibration)
- Autre (précisez) :

7- Le traitement a-t-il eu des effets indésirables ?  Oui  Non

Si OUI : a- De quel type ?  Hémorragique

Thrombo-embolique

Autre (précisez) :

b- Avez-vous fait une déclaration à la pharmacovigilance ?  Oui  Non

c- Une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?  Oui  Non

8- Cet AVK est-il le traitement anticoagulant oral mis en place en première intention ?

**Oui** → complétez la partie A1

**Non** → complétez la partie A2

**A1****L'AVK est le traitement de première intention**

1- Le patient est-il éligible à un traitement par AOD ?

- Oui                       Non                       Je ne sais pas

2- Si OUI : a- L'avez-vous informé de l'existence de ces nouvelles molécules ?

- Oui                       Non

b- Pourquoi ne pas avoir mis en place un AOD ?

- Traitement actuel par AVK avec un bon équilibre de l'INR  
 Mauvaise observance prévisible  
 Recours à une structure hospitalière difficile en cas de complication  
 Absence d'antidote  
 Absence de test biologique de routine  
 Réticences du patient  
 Réticences de votre part (précisez lesquelles) :  
 Autre (précisez) :

3- Si NON : Quelles sont les contre-indications aux AOD pour le patient ?

- Valvulopathie cardiaque                       Insuffisance rénale sévère  
 Risque hémorragique élevé                       Interaction médicamenteuse  
 Age trop élevé                       Poids trop faible  
 Autre (précisez) :

**Ou****A2****L'AVK a été mis en place secondairement**

1- Quel était le traitement précédent ?     Un AOD (lequel) :

Un autre AVK (lequel) :

2- Qui a modifié le traitement ?

- Vous                       Le cardiologue                       Autre (précisez) :

3- Pourquoi avoir changé pour le traitement actuel ?

- Demande du patient  
 Préférence de votre part (précisez pourquoi) :  
 Mauvaise tolérance du traitement précédent  
 Survenue de complications avec le traitement précédent :  
     Hémorragiques                       Thrombo-emboliques                       Autres :  
    Les avez-vous déclarées à la pharmacovigilance ?     Oui                       Non  
    Une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?     Oui                       Non  
 Autre (précisez) :

## **B** Le patient est sous AOD

1- Quel AOD ?

2- A quelle posologie ?

3- Par qui a-t-il été mis en place ?

- Vous       Le cardiologue       Autre (précisez) :

4- Pour quelle indication a-t-il été mis en place ?

- Fibrillation auriculaire  
 Valve cardiaque mécanique (hors AMM)  
 Thrombose veineuse profonde  
 Embolie pulmonaire  
 Prévention de la maladie thromboembolique après prothèse de hanche ou de genou  
 Je ne sais plus  
 Autre (précisez) :

5- Depuis quand le traitement anticoagulant a-t-il été initié ?

- < 3 mois       Entre 3 et 6 mois       Entre 6 mois et 1 an       > 1 an

6- Rencontrez-vous des difficultés liées à la gestion du traitement par AOD ?

- Aucune  
 Doute sur la bonne observance du patient  
 Éducation du patient  
 Surveillance de la survenue d'effets indésirables  
 Logistique en cas d'hémorragie  
 Autre (précisez) :

7- Le traitement a-t-il eu des effets indésirables ?       Oui       Non

**Si OUI :**

- a- De quel type ?       Hémorragique  
    Thrombo-embolique  
    Autre (précisez) :

b- Avez-vous fait une déclaration à la pharmacovigilance ?       Oui       Non

c- Une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?       Oui       Non

8- Cet AOD est-il le traitement anticoagulant oral mis en place en première intention ?

**Oui** → complétez la partie **B1**

**Non** → complétez la partie **B2**

**B1 L'AOD est le traitement de première intention**

Pourquoi avoir choisi un AOD plutôt qu'un AVK ?

- Facilité d'utilisation de l'AOD
- Contre-indication connue aux AVK
- Éloignement du laboratoire d'analyse médicales
- Choix du patient
- Autre (précisez) :

Ou

**B2 L'AOD a été mis en place secondairement**

- 1- Quel était le traitement précédent ?  Un AVK (lequel) :  
 Un autre NACO (lequel) :

2- Qui a modifié le traitement ?

- Vous  Le cardiologue  Autre (précisez) :

3- Pourquoi avoir changé pour le traitement actuel ?

- Demande du patient
- Préférence de votre part (précisez pourquoi) :
- Facilité d'utilisation de l'AOD
- Mauvaise tolérance du traitement précédent
- INR labile avec un traitement par AVK
- Éloignement du laboratoire d'analyse médicales rendant difficile la surveillance d'un AVK
- Survenue de complications avec le traitement précédent :
  - Hémorragiques  Thrombo-emboliques  Autres :
  - Les avez-vous déclarées à la pharmacovigilance ?  Oui  Non
  - Une hospitalisation a-t-elle été nécessaire ?  Oui  Non
- Autre (précisez) :

Merci beaucoup d'avoir accepté de participer à cette étude. Je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats.  
Si vous avez des remarques ou commentaires à faire, l'espace ci-dessous est pour vous !

**Commentaires libres**

## D. SERMENT MÉDICAL

*« 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 leurs 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 sont 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. »*

## *Serment d'Hippocrate*

*(4<sup>e</sup> siècle av. J.C)*

*« Je jure par Apollon, médecin, par Asclépios, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivants :*

*Je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon avoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et, s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part de mes préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples liés par engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.*

*Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté.*

*Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille.*

*Dans quelque maison que je rentre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves.*

*Quoi que je voie ou entende dans la société pendant, ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas.*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais des hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire et mourir dans la tristesse. »*

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, 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.* 1 nov 2012;33(21):2719-47.
2. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). Juill 2013.
3. ANSM, HAS. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban). *ansm.sante.fr.* Nov 2013.
4. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 1 mai 2013;15(5):625-51.
6. Faculté de Médecine de Montpellier - Nîmes. Physiologie de l'hémostase. 2007.
7. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation.* janv 1994;89(1):432-49.
8. Link KP. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. *Circulation.* 1 janv 1959;19(1):97-107.
9. Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 2006.
10. Boudes PF. The challenges of new drugs benefits and risks analysis: Lessons from the ximelagatran FDA Cardiovascular Advisory Committee. *Contemp Clin Trials.* oct 2006;27(5):432-40.
11. Lenchus JD. Recent advances in antithrombotic therapy for stroke prevention in

patients with atrial fibrillation. Hosp Pract 1995. févr 2013;41(1):49-60.

12. HAS. AMM Eliquis : Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire. 2013.
13. HAS. AMM Eliquis : Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. 2012.
14. HAS. AMM Pradaxa : Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. 2012.
15. HAS. AMM Pradaxa : Prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. 2008.
16. HAS. AMM Xarelto : Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire. 2012.
17. HAS. AMM Xarelto : Prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou). 2009.
18. HAS. AMM Xarelto : Traitement des embolies pulmonaires et prévention des récurrences sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez l'adulte. 2013.
19. HAS. Renouvellement de l'AMM de la Coumadine 5mg et de la Coumadine 2mg. 2006.
20. HAS. Renouvellement de l'AMM du Previscan 20mg. 2011.
21. HAS. Renouvellement de l'AMM du Sintrom 4mg et du Mini-Sintrom 1mg. 2010.
22. F. DIEVART. L'étude re-ly : enfin une alternative aux AVK. 2009. Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/10/02.pdf>
23. Ru San T, Chan MYY, Wee Siong T, Kok Foo T, Kheng Siang N, Lee SH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: understanding the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. Thrombosis. 2012;2012:108983.
24. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al.

Prevention of Thromboembolism in Atrial Fibrillation. *J Gen Intern Med.* janv 2000;15(1):56-67.

25. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci.* 1974;71(7):2730-3.

26. Suttie JW. Mechanism of action of vitamin K: synthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *CRC Crit Rev Biochem.* 1980;8(2):191-223.

27. Larson AE, Friedman PA, Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase. Stoichiometry of carboxylation and vitamin K 2, 3-epoxide formation. *J Biol Chem.* 1981;256(21):11032-5.

28. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry (Mosc).* 1978;17(8):1371-7.

29. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J Biol Chem.* 10 oct 1982;257(19):11210-2.

30. Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A, American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* févr 2012;141(2 (suppl)):e44S - 88S.

31. Huel NH, Nar H, Priepeke H, Ries U, Stassen J-M, Wiene W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem.* 2002;45(9):1757-66.

32. Wiene W, Stassen J-M, Priepeke H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* juill 2007;98(1):155-62.

33. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer K-H, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost JTH.* mars 2005;3(3):514-21.

34. Gerotziapas GT, Elalamy I, Depasse F, Perzborn E, Samama MM. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):886-8.

35. Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PYS, Pinto DJ, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost.* 1 mai 2008;6(5):820-9.

36. Société française de cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. sept 1997;90(9):1289-305.
37. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost.* 28 juin 1983;49(3):238-44.
38. ANSM, Dr Lotfi B. Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques. 2013.
39. HAS. 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.
40. Garcia D, Ageno W, Bussey H, Eikelboom J, Margaglione M, Marongiu F, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Prevention. *Am J Hematol.* 1 sept 2009;84(9):579-83.
41. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. *Am J Hematol.* 1 sept 2009;84(9):584-8.
42. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 17 sept 2009;361(12):1139-51.
43. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* mars 2010;159(3):340-7.e1.
44. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other ThromboemboLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* mars 2010;159(3):331-9.
45. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non vitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto). 2013.
46. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management

of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. oct 2013;32(10):691-700.

47. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. 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). *Ann Fr Anesth Réanimation*. sept 2011;30(9):645-50.

48. HAS. Mise à jour des actes et prestations - Affection de longue durée. Fibrillation atriale. 2014.

49. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 oct 2010;31(19):2369-429.

50. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 28 janv 1989;1(8631):175-9.

51. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 29 nov 1990;323(22):1505-11.

52. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet*. 19 mars 1994;343(8899):687.

53. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke J Cereb Circ*. déc 2012;43(12):3291-7.

54. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of

warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm JMCP*. avr 2009;15(3):244-52.

55. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 15 août 2006;114(7):e257-354.

56. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation*. 11 nov 2008;118(20):2029-37.

57. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa T-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. nov 2011;106(5):968-77.

58. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1272-4.

59. Perez A, Eraso LH, Merli GJ. Implications of new anticoagulants in primary practice. *Int J Clin Pract*. févr 2013;67(2):139-56.

60. Motte S. New oral anticoagulants: emerging clinical data and role of the primary care physician. *Rev Médicale Brux*. sept 2011;32(4):342-50.

61. Fournet M, Daubert J-C. Nouveaux anticoagulants oraux. Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants ? *Rev Prat*. 17 sept 2013;63(7):969-5.

62. INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Les aires d'influence des villes - Le zonage en aires urbaines. 2010.

Disponible sur :

[http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=ip1374&page=graph#carte](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1374&page=graph#carte)

63. Vilanova J. La Démographie des Médecins - Situation au 1er janvier 2013 - Projection 2018. *La Médicale*.

64. Aulagnier M, Obadia Y, Paraponaris A, Saliba-Serre B, Ventelou B, Verger P, et al. L'exercice de la médecine générale libérale. Études Résultats. Nov 2007.

65. « Pourquoi je ne m'installe pas », le témoignage d'une jeune généraliste. Le Quotidien du Médecin. 7 déc 2013.

Disponible sur : <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualite/exercice/pourquoi-je-ne-minstalle-pas-le-temoignage-dune-jeune-generaliste>

66. Code de Déontologie Médicale. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2012.

67. 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. The Lancet. 2014;383(9921):955-62.

68. Bapt G. Mediator : Combien de morts ? Le Monde. Août 2010.

Disponible sur : [http://www.lemonde.fr/idees/article/2010/08/24/mediator-combien-demorts\\_1402014\\_3232.html](http://www.lemonde.fr/idees/article/2010/08/24/mediator-combien-demorts_1402014_3232.html)

69. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation. Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch, Etude NACORA-Switch. 2014.

70. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). 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 antivitamines K. Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés). 2014.

71. Wisløff T, Hagen G, Klemp M. Economic Evaluation of Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Pharmacoeconomics. juin 2014;32(6):601-12.

72. 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*. mai 2014;37(4):507-23.

73. Lip GYH, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, et al. Cost-Effectiveness of Apixaban Versus Other New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Clin Ther*. févr 2014;36(2):192-210.e20.

74. Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Rublee DA, Kuznik A, Lanitis T, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2 juill 2014;35(28):1897-906.

75. Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ*. août 2014;17(8):587-98.

76. Cotté F-E, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, et al. Vitamin K Antagonist Treatment in Patients With Atrial Fibrillation and Time in Therapeutic Range in Four European Countries. *Clin Ther*. 1 sept 2014;36(9):1160-8.

77. Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Antivitamines K. Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux; 2001.

Disponible sur : [http://www.pharmacologie.u-](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/INFOS/selection/antivitamines-k_i2.htm)

[bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/INFOS/selection/antivitamines-k\\_i2.htm](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/INFOS/selection/antivitamines-k_i2.htm)

78. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Andrès E. Anticoagulation de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants chez la personne âgée : les limites de « *Evidence-Based Medicine* ». *Médecine Thérapeutique*. 1 janv 2014;20(1):3-14.

79. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 26 mars 2012;366(14):1287-97.

80. Pernod G, Labarere J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: Reduction of Oral Anticoagulant-related Adverse Events After Patient Education: A Prospective Multicenter Open Randomized Study. *J Gen Intern Med*. sept 2008;23(9):1441-6.

81. Comment relayer un antivitamine K par un autre ? *Rev Prescrire*. 1 juill 2005;263(25):556.

## **IX. LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ACO : AntiCoagulants Oraux

AF : Atrial Fibrillation

AFASAK : copenhagen Atrial Fibrillation, ASpirin, and AntiCoagulation study

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

Anti IIa : Anti facteur II activé

Anti Xa : Anti facteur X activé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARISTOTLE : Apixaban for reduction in stroke and other ThromboemboLic events in atrial fibrillation

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVERROES : Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to Reduce the Risk Of Stroke in atrial fibrillation

AVK : Anti-Vitamine K

BAATAF : Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation

BMS : laboratoires Bristol-Myers Squibb

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

DDJ : Dose Définie Journalière

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EBM : Evidence-Based Medecine

EHRA : European Heart Rythm Association

EINSTEIN-PE : oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in patients with acute symptomatic pulmonary embolism

EP : Embolie Pulmonaire

ESC : Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology)

FA : Fibrillation Auriculaire

FVIIa : Facteur VII activé

FXI : Facteur XI

FXII : Facteur XII

FT : Facteur tissulaire

GITA : Groupe Inter-disciplinaire Trousseau sur les Anti-thrombotiques

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazar Ratio

HTA : HyperTension Artérielle

IF : Impact Factor

INR : International Normalized Ratio

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

KP : prékalicréine

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

NACO : Nouvel AntiCoagulant Oral = AOD

nc : non communiqué

NOAC : New Oral AntiCoagulant = AOD

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pMTEV : prévention de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

PPSB : association de Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart et facteur antihémophile

B

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RE-LY : Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran

ROCKET AF : Rivaroxaban-once daily, Oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

SPAF : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

TCA : Temps de Céphaline Activée

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

tMTEV : traitement de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

TP : Temps de Prothrombine

TTR : Time in Therapeutic Range

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

VKA : Vitamin K Antagonist

## **X. RÉSUMÉ EN ANGLAIS**

**Title : Prescription of oral anticoagulants in primary care.** Study comparing the management of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists by general practitioners in the region of Gironde.

**Introduction :** Since 2008, direct oral anticoagulants (DOAs) have joined the vitamin K antagonists (VKAs) in the prevention and treatment of thromboembolic diseases, such as atrial fibrillation. Implementation of the recommendations of use to primary care can be difficult. The aim of this study is to identify the prescription profile and challenges in the management of oral anticoagulation in general practice, comparing DOAs and VKAs.

**Methods :** It is a study of practices conducted among general practitioners (GPs) in Gironde region installed in different practice settings (urban, suburban, rural). They completed a questionnaire for each patient treated with oral anticoagulant, DOAs or VKAs.

**Results :** 24 GPs entered 112 patients into the study. 66% of anticoagulants are introduced by the cardiologist. GP introduce on their own more DOAs than VKAs ( $p = 0.009$ ). Their practice setting does not significantly influence the choice of the molecule ( $p = 0.65$ ). Patients on VKAs seem well balanced and its management not overly constraining. Nevertheless the preference is given to DOAs for their ease of use in 95% of cases, or a labile INR through an initial VKAs therapy in 83% of cases. The lack of antidote or biological test does not hinder their prescription.

**Conclusion :** VKAs keep an important place, especially in situations where DOAs are contraindicated. GPs are not hostile to DOAs and introduce them preferably, in accordance with the Evidence-Based Medicine.

**Key words :**

direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists, primary care, prescription, study practices.