



HAL
open science

Anticoagulants oraux directs (AOD) : enquête sur la perception et l'usage des AOD auprès d'un échantillon de médecins généralistes français en 2014

Raphaël Legagneux

► **To cite this version:**

Raphaël Legagneux. Anticoagulants oraux directs (AOD) : enquête sur la perception et l'usage des AOD auprès d'un échantillon de médecins généralistes français en 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01151162

HAL Id: dumas-01151162

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01151162>

Submitted on 12 May 2015

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 6

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Médecine générale

**Anticoagulants oraux directs (AOD): Enquête sur la perception et
l'usage des AOD auprès d'un échantillon de médecins généralistes
français en 2014**

Présentée et soutenue publiquement
le 4 février 2015

Par

LEGAGNEUX, Raphaël

Né le 17 novembre 1983 à Châtenay-Malabry (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Ankri, Annick, *MCU-PH*

Jury :

M. Le Professeur Helft, Gérard, *PU-PH* Président

M. Le Professeur Ankri, Joël, *PU-PH*

M. Le Professeur Vernant, Jean-Paul, *Professeur Émérite*



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS :

À Mon président de jury, le Professeur Gérard HELFT, Cardiologue à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière

Je tiens à vous remercier pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À ma directrice, le Docteur Annick ANKRI, hématologue à l'hôpital de La Pitié Salpêtrière

Je vous remercie de votre présence, votre aide au choix du sujet de thèse, à l'aide à la recherche bibliographique et à l'écriture de ma thèse malgré votre planning chargé. Je garderai un excellent souvenir de ce travail, de ces reports de date de soutenance et de ce trajet mémorable à La Chatre. Merci encore.

Aux membres du jury, le Professeur Jean-Paul VERNANT, hématologue à La Pitié Salpêtrière

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de mes respectueuses considérations. Après avoir participé à la thèse de mon père, voici la mienne je vous en serai toujours reconnaissant.

Aux membres du jury, le Professeur Joël ANKRI responsable du laboratoire universitaire Santé-Environnement-Vieillesse à l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines et chef de service du centre de gérontologie à l'hôpital Sainte-Périne-Rossini-Chardon-Lagache.

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury et la chance de vous voir avec Mme le docteur ANKRI cote à cote, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mes parents,

Pour vos encouragements, votre soutien vos coups de pied au derrière qui m'ont permis d'achever ce cursus !!! et merci maman pour la correction des fautes !!

À mes frères Vidian et Emmanuel,

Pour tous les bons souvenirs que nous avons pu partagé ensemble (rugby en tant que sport, rugby en tant que 3ème mi-temps, à Arrangoytze Aupa).

À mes grands mères,

Sans qui bien sûr je n'en serai pas la aujourd'hui !! A leur soutien, leurs bons petits plats et leur réconfort. Je vous en remercie.

À mes grands pères,

N'étant plus là tous les 2, je vous dédie cette thèse.

À mes tantes, oncles, cousins, cousine

Pour leur bonne humeur et tous les moments passés ensembles même si la distance nous sépare.

À Benjamin B.

Pour m'avoir accompagné dans la découverte de cette science si obscure pour moi : Les Statistiques et ton amitié. Je t'en remercie.

À mes amis indéfectibles :

-*Damien R. dit « Bob »* Présent dans les bons et mauvais moments. À ces vacances à Ibiza. Et à ton soutien lors des reports de date de thèse. Je t'en remercie.

- *Mathias, Max, Dewi, Jeannot, Sarah, Clément, Aline, Anne laure, Olivier D, Olivier E, Clara, Lara, Anne, Christelle, Bénédicte, Francois D, Coudy, Valoche :*
Pour toutes ces vacances à l'autre bout du monde, aux vacances au ski dans ces chalets toujours plus grands et à nos années de médecine de la faculté de KB qui resteront de très bons souvenirs.

-*Paul et Ryad* pour toutes ces belles vacances en twingo.

À ma seconde famille, du club de rugby d'Antony Métro Rugby, Damien M dit « miguel », Bison, Pistak dit le « polonnais », Zwang, Benoit dit « red », Quentin M dit « Macfly », Julien dit « Good », Benjamin B. dit « la loutre », Jean-marc dit « Jeambon », Cédric dit « Carcasse ».

Pour tous ces bons moments et ce sport qui m'a permis de suivre mon cursus avec bien plus de décontraction, et je ne parle pas que des 3ème mi-temps !! Je vous en remercie.

TABLE DES MATIERES :

TABLE DES FIGURES	6
TABLE DES TABLEAUX	7
ABRÉVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	12
ÉTATS DES LIEUX DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS	13
1. Pharmacodynamie/Pharmacocinétique des AOD	13
a. Dabigatran Etextilate.....	13
b. Rivaroxaban.....	14
c. Apixaban.....	15
2. Résultats principaux des essais cliniques concernant les AOD	17
3. Indications et posologies des AOD	21
MATÉRIELS ET MÉTHODES	24
1. Sélection de l'échantillon	24
a. Définition de l'échantillon.....	24
b. Calcul de l'échantillon.....	24
c. Mode de recrutement.....	24
2. Outils de l'enquête	27
3. Déroulement de l'étude	28
a. Protocole d'appel des médecins.....	28
b. Recueil des questionnaires.....	29
4. Analyse statistique	29
RÉSULTATS	31
1. Participation et répartition géographique des réponses	31
2. Caractéristiques de l'échantillon	33
a. Sexe et âge.....	33
b. Caractéristiques d'exercice.....	33
3. Place des AOD dans la pratique des médecins généralistes	34
a. Les AOD et leur diffusion auprès des médecins généralistes.....	34
b. Prescription des AOD par les médecins généralistes.....	35
c. Modification de traitement par AOD.....	36
4. Évaluation des connaissances des AOD par les médecins généralistes	38

5. Intérêts et réserves des AOD par les médecins généralistes	39
a. Intérêts des AOD.....	39
b. Réserves des AOD.....	40
6. Avenir des AOD	41
7. Accidents hémorragiques et déclaration à la pharmacovigilance	41
a. Accidents hémorragiques	41
b. Déclaration à la pharmacovigilance.....	42
c. Types d'hémorragies sous AOD.....	42
8. Caractéristiques des médecins prescripteurs d'AOD	44
a. Prescripteurs versus non prescripteurs.....	44
b. Primo prescripteurs versus « renouvelleurs » exclusifs.....	45
c. Remplacement AVK par AOD.....	46
DISCUSSION	48
1. Représentativité de l'échantillon	48
2. Connaissance des AOD	49
a. Moyens de connaissance des AOD par les médecins généralistes.....	49
b. Connaissance des médecins à propos de la surveillance biologique.....	51
c. Connaissance des médecins à propos du traitement des hémorragies.....	54
d. Connaissance du risque chez les personnes âgées.....	55
e. Connaissance du risque chez les insuffisants rénaux.....	57
f. Connaissance des interactions alimentaires et médicamenteuses.....	58
3. Prescription et perception à propos des AOD	60
a. Prescription élevée d'AOD.....	60
b. Perception vis à vis des AOD.....	65
4. Evénements hémorragiques pharmacovigilance et AOD	71
5. Limites de l'étude	74
6. Perspectives de l'étude	75
CONCLUSION	76
BIBLIOGRAPHIE	78
ANNEXE	84

TABLE DES FIGURES :

Figure 1 : Mécanisme d'action du dabigatran etexilate, du rivaroxaban et de l'apixaban sur la coagulation (schéma simplifié).....	14
Figure 2 : Iogigramme des inclusions, réponses et exclusions.....	31
Figure 3 : Répartition des réponses en fonction des départements et des régions.....	32
Figure 4 : Prescription des AOD par les médecins généralistes.....	35
Figure 5 : Comparaison des prescripteurs d'AOD versus les non-prescripteurs.....	44
Figure 6 : Comparaison des primo prescripteurs d'AOD versus les « renouvelleurs seuls » d'AOD.....	45
Figure 7 : Comparaison des médecins « tout à fait d'accord »/« plutôt d'accord » du remplacement des AVK par les AOD avec les médecins « pas d'accord du tout »/ « plutôt pas d'accord » du remplacement des AVK par les AOD.....	46
Figure 8 : Schéma classique simplifié de la coagulation et tests standards TCA, TP, TT.A ANKRI.....	54

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau I : récapitulatif des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des AOD, d'après l'ANSM, Les anticoagulants en France en 2014.....	16
Tableau II : Posologies des différents AOD en fonction de leurs indications.....	22
Tableau III : Situations à risque nécessitant une adaptation de posologies des AOD.....	23
Tableau IV – Exemple de tableau Excel® pour composé la base de données.....	26
Tableau V : Caractéristiques des médecins ayant répondu au questionnaire sur les AOD.....	34
Tableau VI : Modes de connaissance des AOD par les médecins interrogés.....	35
Tableau VII : Modes de prescription des AOD et leurs indications.....	36
Tableau VIII : Causes des modifications des traitements par AOD et conduite adoptée lors d'une modification d'un traitement par AOD.....	37
Tableau IX : Connaissances des AOD par les médecins interrogés.....	39
Tableau X : Intérêts et réserves évoqués vis à vis des AOD.....	40
Tableau XI : Avenir des AOD d'après les médecins interrogés.....	41
Tableau XII : Accidents hémorragiques sous AOD et déclaration à la pharmacovigilance....	42
Tableau XIII : Types d'hémorragies sous AOD.....	43

ABREVIATION :

ACFA = Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du médicament

AOD = Anticoagulants Oraux Directs

ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

AVK = Antivitamine K

CYP = Cytochrome P

EMA = Agence Européenne du Médicament

FMC = Formation médicale Continue

HBPM = Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF = Héparine standard Non Fractionnée

INR = International Normalized Ratio

INSEE = Institut National de la Statistique et des Études Économiques

MDRD = Modified Diet in Renal Disease

MTEV = Maladie Thromboembolique veineuse

OD = Odds Ratio

PMSI = Programme Médicalisé des Systèmes d'information

P-gp = Glycoprotéine-p

PTG = Prothèse Totale de Genoux

PTH = Prothèse Totale de Hanche

RR = Risque Relatif

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

TCA = Temps de Céphaline+ Activateur

TP = Taux de Prothrombine

TQ = Temps de Quick

INTRODUCTION :

Les anticoagulants dits classiques comme les anti vitamines K (AVK) et l'héparine, sont utilisés depuis près de 60 ans, dans la prévention de la survenue de l'accident vasculaire cérébral (AVC) au cours de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) ou dans la prévention de la Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV). Les principaux anticoagulants prescrits en France sont les AVK pour les anticoagulants oraux et les Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) pour les anticoagulants injectables (1).

Malgré leur effet reconnu, ces anticoagulants présentent de nombreux inconvénients. En effet, l'utilisation des AVK s'avère délicate du fait de la grande variation inter et intra individuelle, des nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires ainsi que d'une fenêtre thérapeutique étroite.

Ces importantes variations d'efficacité des AVK conduisent à une surveillance biologique régulière à l'aide de l'International Normalized Ratio (INR). Cette surveillance biologique indispensable permet une adaptation de la dose des AVK et donc de limiter les accidents hémorragiques et/ou thrombotiques.

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) en 2014 (1) , les AVK représentent la première cause d'hospitalisation suite aux effets indésirables avec près de 13% des hospitalisations.

Nous pouvons noter qu'en parallèle, la consommation d'anticoagulants ne cesse d'augmenter pour les AVK en 10 ans avec le passage de 7,6 Millions de boîtes vendues en 2000 contre 13,8 Millions de boîtes en 2010 (1).

Cette consommation augmente aussi avec l'âge, en 2011, toujours selon les données de l'ANSM (1), 13% des personnes âgées de plus de 65 ans ont été exposées au moins une fois dans l'année à un anticoagulant contre 4% pour la population générale.

Le risque hémorragique chez les personnes âgées sous AVK bien connu, est souvent plurifactoriel. En effet, la présence de comorbidités associées (insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique...), le surrisque d'interactions médicamenteuses du fait

de la poly médication sont autant de facteurs majorant les risques des AVK dans cette population.

Les inconvénients des anticoagulants dits classiques ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles molécules limitant ces effets délétères tout en gardant la même efficacité anti thrombotique.

C'est ainsi que les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique en 2008 dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (PTH/PTG).

Ces AOD, sont représentés actuellement par 3 molécules: un inhibiteur sélectif de la thrombine, le Dabigatran-étéxilate (Pradaxa®), et 2 inhibiteurs sélectifs du facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®)

Leurs avantages par rapport aux anticoagulants dits « classiques » sont :

- une moindre sensibilité aux polymorphismes génétiques par rapport aux AVK.
- un pic d'activité plus rapide et une demi vie plus courte que les AVK.
- l'absence de surveillance biologique.
- une utilisation per os par rapport aux héparines (HNF et HBPM) et aux pentasaccharides sodiques (Fondaparinux, Arixtra®).

Cependant, ils ne réunissent pas non plus les conditions de l'anticoagulant « idéal », puisque l'on peut noter d'une part l'absence de consensus sur le dosage de leur activité en cas d'évènements hémorragiques et/ou thrombotiques, d'autre part l'absence de réversibilité rapide de l'effet anticoagulant (1).

Malgré ces inconvénients, on constate une nette progression de la prescription des AOD depuis l'extension des AMM pour le dabigatran-étéxilate (Aout 2011) et le rivaroxaban (Décembre 2011) pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une ACFA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

D'après les données de l'ANSM (1), la prévalence des AOD est passée de 0,1% en 2011 à 0,6% en 2013 avec en parallèle une diminution d'utilisation des AVK avec une prévalence qui est passée en 2012 de 1,9% à 1,7% en 2013.

La progression de leur utilisation peut aussi être expliquée par l'encouragement de prescription des AOD par les sociétés savantes.

En effet, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) en 2012 (2) recommande la prescription des AOD plutôt que des AVK en première intention, dans la prévention des événements thromboemboliques dans l'ACFA non valvulaire si le score de CHA2DS2-VASc est supérieur ou égal à 1 (Grade IIA). Les AOD sont « considérés plus sûrs, plus efficaces et plus simples d'utilisation que les AVK ».

Dans le courant de l'été 2011, l'agence de santé japonaise a publié une alerte avec l'observation de 6 cas de décès sous dabigatran par hémorragies, moins de 3 semaines après son introduction dans l'indication de l'ACFA non-valvulaire. Ces hémorragies sont survenues chez des personnes âgées de plus de 75 ans, 4 pesaient moins de 45 kg, et 3 présentaient une insuffisance rénale (dont 2 avec insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine <30 mL/min selon Cockcroft).

Cette alerte a amené l'agence européenne du médicament (EMA) à réévaluer la surveillance des patients sous AOD. C'est ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du dabigatran a été modifiée, en introduisant la nécessité d'un contrôle de la fonction rénale des patients au cours du traitement par cette molécule.

D'autre part, suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves en Avril 2012 (3), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a rappelé les précautions d'emploi s'attachant à la prescription du dabigatran et du rivaroxaban dans l'indication de l'ACFA non-valvulaire.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE :

Les accidents hémorragiques décrits au cours de la prise d'AOD, leurs nombreuses indications, les posologies variables et l'absence d'antidote sont autant d'interrogations pour les praticiens et peuvent induire une possible méfiance vis à vis de ces nouveaux traitements. Le médecin généraliste peut se retrouver démuni face à ce flot d'informations contradictoires concernant ces nouvelles thérapeutiques.

Du fait de ces informations contradictoires et des nombreuses alertes hémorragiques, l'objectif de notre étude a été d'évaluer la connaissance, l'usage ainsi que la perception des médecins généralistes vis à vis de ces nouvelles molécules ainsi que leur attitude vis à vis des événements hémorragiques et de leur signalement auprès de la pharmacovigilance.

ÉTAT DES LIEUX DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS:

1. Pharmacodynamie/ Pharmacocinétique des AOD

Les données développées ci dessous sont issues des recommandations du consensus nord américain publiées dans « CHEST » (4).

Schéma simplifié (Figure 1) pour précision de l'action des différents AOD sur la coagulation. Le tableau I récapitule les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de chaque AOD.

a. Dabigatran Etxilate

Le dabigatran est associé avec l'etxilate qui forme une pro drogue et améliore l'absorption du dabigatran. L'etxilate n'exerce aucune activité pharmacologique.

Le dabigatran est un inhibiteur direct, spécifique et réversible de la thrombine (facteur IIa).

Après administration, la biodisponibilité du dabigatran est de 6 à 7%. La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran mais retarde de 2 heures les concentrations plasmatiques au pic. A noter aussi que l'ouverture des capsules augmente de 75% la biodisponibilité, ce qui est fortement déconseillé du fait du risque de surdosage.

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures. L'élimination se fait principalement par voie rénale (85%) après métabolisation hépatique. Une faible partie du dabigatran absorbé (6%) est éliminé par voie digestive.

A noter que le métabolisme hépatique ne fait pas intervenir le cytochrome P450 (CYP450). Comme tous les nouveaux anticoagulants oraux directs, le dabigatran est un substrat de la glycoprotéine-p (P-gp).

La demi-vie d'élimination est comprise entre 12 heures et 17 heures. Mais en présence d'une insuffisance rénale sévère, la demi vie d'élimination peut être doublée passant jusqu'à 28 heures. En présence d'insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine selon Cockcroft < 30 mL/min), il a été enregistré de larges écarts entre les valeurs extrêmes témoignant d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle (5).

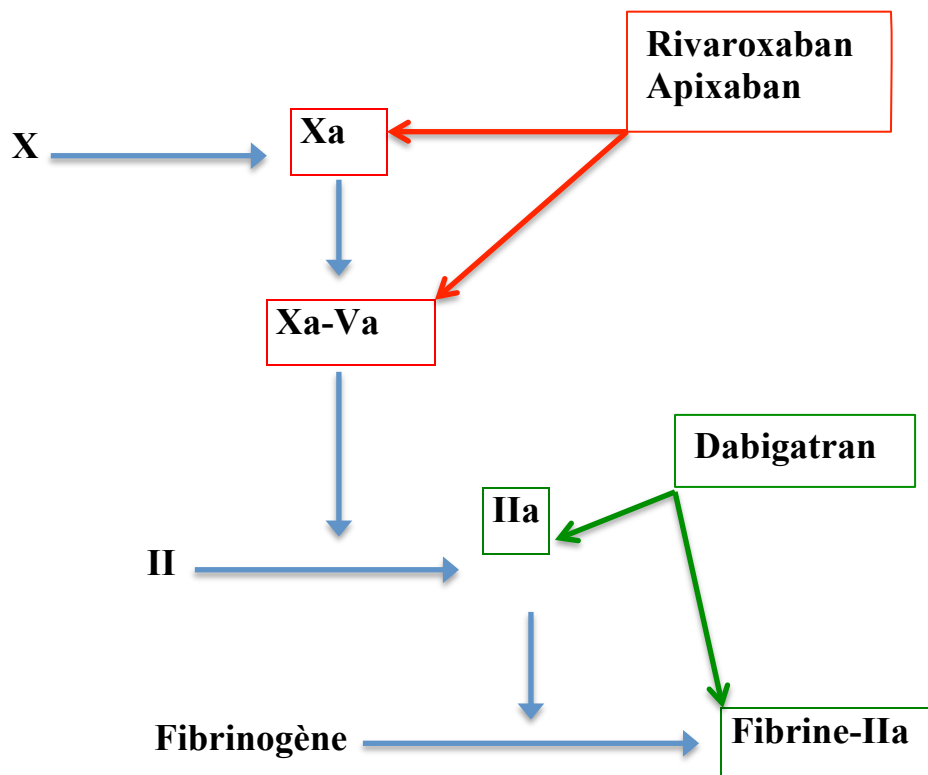


Figure 1 : Mécanisme d'action du dabigatran etexilate, rivaroxaban et apixaban sur la coagulation (schéma simplifié).

b. Rivaroxaban

Le rivaroxaban est un inhibiteur réversible, sélectif et direct du facteur activé (Xa). Le rivaroxaban inhibe le facteur Xa libre ainsi que le facteur Xa associé au complexe prothrombinique. Il n'a aucune activité sur la thrombine.

La biodisponibilité du rivaroxaban est proche de 80%. Il est absorbé de façon active et est retrouvé sous forme inchangée dans le plasma. Les concentrations plasmatiques sont atteintes en 3 heures après l'ingestion. A partir d'une dose de 15mg, la biodisponibilité diminue avec l'augmentation de la dose. Ce phénomène est plus marqué à jeûn ce qui explique qu'il est conseillé de prendre le rivaroxaban au milieu des repas si la dose est supérieure à 15mg de rivaroxaban. Pour une dose inférieure à 15mg le rivaroxaban peut être pris en dehors des

repas. A noter que les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés ou mélangés avec les aliments sans que ca ne change la biodisponibilité.

Le niveau de liaison du rivaroxaban avec les protéines sériques est proche de 95%. Les deux tiers du rivaroxaban sont métabolisés au niveau hépatique via le CYP3A4 majoritairement.

Comme le dabigatran, il est aussi un substrat de la P-gP.

L'élimination se fait selon plusieurs voies: 33% rénale sous forme inchangée, 33% rénale sous forme inactive et 33% biliaire sous forme inactive. La demi-vie d'élimination est entre 5 et 9 heures.

c. Apixaban

L'apixaban est lui aussi un inhibiteur réversible, sélectif du facteur Xa. Tout comme le rivaroxaban, il inhibe aussi bien le facteur Xa libre que le facteur Xa lié au caillot. Sa biodisponibilité est supérieure à 45%. La Cmax est atteinte en 3heures environ chez les patients sains. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité, donc l'apixaban peut être pris indépendamment des repas. L'apixaban est métabolisé par les CYP3A4 et CYP3A5 ce qui induit les mêmes interactions médicamenteuses que pour le rivaroxaban. Il est éliminé par métabolisation hépatique, par voie rénale et par voie intestinale. Sa part d'élimination rénale est d'environ 30%. La demi-vie de l'apixaban est comprise entre 8 et 4h chez les sujets sains.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Prodrogue	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
Absorption	Faible	Importante	Modérée
Biodisponibilité	6,50%	Alimentation/dose dépendante < 15mg : 80-100% ≥ 15 mg : 66 % à jeun 100 % avec nourriture	50%
Influence de la nourriture	Tmax retardé de 2 heures Prise possible au cours ou en dehors des repas	≥ 15 mg : Biodisponibilité + 39 % Prise au cours des repas uniquement < 15 mg : Prise possible au cours ou en dehors des repas	Pas d'effet sur biodisponibilité Prise possible au cours ou en dehors des repas
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75 % Ne pas ouvrir/croquer les gélules	Pas d'influence Peut être écrasé/mélangé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique	
Variabilité			
Intraindividuelle			20%
Interindividuelle		30-40% 70 % après une prise post-opératoire	30%
Distribution			
Volume distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
Liaison protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87%
Métabolisme	Très faible	Important	Important
Métabolites	Actifs	Inactifs	Voies multiples Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs/substrats P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp
Élimination	85 % rénale directe (sous forme inchangée)	2/3 après métabolisation 1/3 rénale directe	Surtout fécale
Élimination rénale	+++ 85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée	++ 33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	+ 14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée
Élimination fécale	NON 6 % de la dose absorbée	OUI+ 35% sous forme de métabolites	OUI++ 25 % de la dose administrée sous forme de métabolites

Tableau I : récapitulatif des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des AOD, d'après l'ANSM, Les anticoagulants en France en 2014(1)

2. Résultats principaux des essais cliniques concernant les AOD:

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse après une opération de Prothèse Totale de Hanche (PTH) ou de Prothèse Totale de Genou (PTG) programmée :

- Pour le dabigatran etexilate, les études RE-NOVATE I (6), RE-NOVATE II (7) et RE-MODEL (8) ont montré :
 - une non infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine sur les événements thrombotiques post-opératoires.
 - une non infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine sur les événements hémorragiques, mais à noter une tendance à l'augmentation des hémorragies sous dabigatran par rapport à l'énoxaparine dans l'étude RE-NOVATE I et II (2% versus 1,6%, p=0,05).
- Pour le rivaroxaban, les études RECORD-1 (8) et RECORD-2 (9) ont montré :
 - une supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine sur les événements thrombotiques post opération de PTH (1,1% versus 3,7% avec une Diminution du Risque absolu de -2,53% [-3,5 ; -1,5]).
 - une supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine sur les événements thrombotiques post opération de PTG (9,6% versus 18,9% avec diminution du risque absolu de -9,15% [-12,4 ; -5,9]).
 - Une non infériorité des événements hémorragiques du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine, dans les 2 études.
- Pour l'apixaban, les études ADVANCE 3 (10) et ADVANCE 2 (11) ont montré :
 - une supériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine sur les événements thrombotiques post opération de PTH (1,4% versus 3,9% avec Risque Relatif (RR)=0,36 [0,22-0,54], p<0,001).
 - une supériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine sur les événements thrombotiques post opération de PTG (15,1% versus 24,4% avec RR=0,62 [0,51-0,74], p<0,0001).
 - une non infériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine sur les événements hémorragiques.

A noter toutefois, plus d'événements hémorragiques dans les populations des patients de plus de 75 ans et des insuffisants rénaux modérés pour les 3 AOD dans ces indications, par rapport

au traitement de référence, l'énoxaparine.

Prévention des AVC et des embolies systémiques dans l'ACFA non valvulaire:

- Pour le dabigatran etexilate, l'étude RE-LY(12) a montré :
 - une non infériorité du dabigatran 300 mg par jour par rapport à la warfarine sur les événements thrombotiques (1,11% versus 1,71% avec un RR=0,65 [0,52-0,81], $p<0,001$).
 - une non infériorité du dabigatran 220 mg par jour par rapport à la warfarine sur les événements thrombotiques (1,54% versus 1,71% avec un RR=0,90 [0,74-1,10], $p<0,001$).
 - une non infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine sur les événements hémorragiques. A noter qu'il y a une augmentation significative des saignements intracrâniens sous warfarine par rapport au dabigatran pour la dose de 220 mg et 300 mg/j ($p<0,001$) mais par contre une augmentation significative des hémorragies digestives sous dabigatran 300 mg/j ($p<0,001$) par rapport à la warfarine. A noter une augmentation des risques d'infarctus du myocarde sous dabigatran 150 mg par jour par rapport à la warfarine de façon significative (RR=1,38 [1,00 ; 1,98], $p=0,048$).
- Pour le rivaroxaban, l'étude ROCKET AF (13) a montré :
 - une non infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine sur les événements thrombotiques (2,12% versus 2,42% avec un Odds Ratio=0,88 [0,74-1,03]).
 - et une non infériorité également du rivaroxaban par rapport à la warfarine sur les événements hémorragiques.
- Pour l'apixaban, l'étude ARISTOTLE (14) a montré :
 - une supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine sur les événements thrombotiques (1,27% versus 1,60% avec un RR=0,79 [0,66-0,95]).
 - une non infériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine sur les événements hémorragiques.

Le pronostic vital ne diffère pas, dans les 3 études citées ci dessus, entre les AOD et la warfarine. Dans les populations âgées de plus de 75 ans, il apparaît que le rapport bénéfice risque est en faveur des AOD par rapport à la warfarine, mais toutefois les populations de ces

études ne sont pas transposables à la population âgée de la « vie réelle ». Pour les insuffisants rénaux modérés, on retrouve dans les 3 études, plus d'hémorragies que dans la population générale sous AOD mais qui restent transposables aux événements hémorragiques sous AVK dans cette population sans toutefois d'altération de leur efficacité. Une autre donnée pour ces 3 études, l'AVK comparé est la warfarine alors qu'en France le premier AVK utilisé est à 80% la fluindione (1). Ce qui pose le problème de l'extrapolation des données de ces études à la population française.

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse comprenant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire non compliquée :

- Pour le rivaroxaban, les études EINSTEIN-DVT (15) et EINSTEIN-EP (16) ont montré :
 - o une non infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement classique enoxaparine puis relais par AVK dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (pour EINSTEIN-DVT 2,1% récidives sous rivaroxaban versus 3% récidives sous enoxaparine-AVK OR 0,68 [0,44 ; 1,04] et pour EINSTEIN-EP 2,1% récidives sous rivaroxaban et 1,8% de récidives sous enoxaparine-AVK avec OR=1,12 [0,75 ; 1,68]).
 - o une non infériorité des événements hémorragiques du rivaroxaban par rapport au traitement de référence.
 - o A noter que dans la population des patients de plus de 75 ans, la balance bénéfice-risque est en faveur du rivaroxaban par rapport au traitement de référence c'est à dire les AVK sans qu'il n'y ait de différence significative.
- Pour le dabigatran, l'étude RE-COVER (17) a montré :
 - o une non infériorité du dabigatran par rapport au traitement enoxaparine puis AVK sur les récidives d'épisodes thrombotiques (2,4% versus 2,1% avec OR= 1,10 [0,65 ; 0,84]).
 - o une non infériorité du dabigatran par rapport au traitement enoxaparine puis AVK sur les épisodes hémorragiques majeurs (1,6% versus 1,9% avec OR=0,82 [0,45 ; 1,48]).
- Pour l'apixaban, l'étude AMPLIFY (18) a montré :
 - o une non infériorité de l'apixaban par rapport au traitement enoxaparine/AVK sur les épisodes thrombotiques (2,3% versus 2,7% avec

OR=0,84 [0,60 ; 1,18]).

- une supériorité de l'apixaban par rapport au traitement enoxaparine/AVK avec moins d'hémorragies ($p < 0,001$) (4,3% versus 9,7% avec RR=0,44 [0,36 ; 0,55]).

Prévention secondaire des syndromes coronariens aigus :

-une méta-analyse (19), a analysé l'effet de l'adjonction d'AOD au traitement antiplaquettaire simple (aspirine) ou à un double traitement antiplaquettaire (aspirine et clopidogrel) dans les 7 à 14 jours après un infarctus du myocarde pour une durée de 6 mois. Les résultats ont montré une diminution modeste des événements cardio-vasculaires mais une nette augmentation des hémorragies (HR=2,34 [2,06 ; 2,66]). Aucune étude n'a testé l'association des AOD avec le ticagrelor ou le prasugrel.

- toutefois l'étude ATLAS ACS TIMI 2-51 (20), est la seule étude ayant montré une baisse de la mortalité avec un traitement par rivaroxaban (soit à la dose de 2,5 mg deux fois par jour ou 5mg deux fois par jour) versus un placebo associé au traitement conventionnel des syndromes coronariens aigus. Elle a montré une baisse des événements cardiovasculaires, de la mortalité cardiovasculaire, des récurrences d'infarctus et des AVC sans augmentation significative des hémorragies majeures. Le rivaroxaban, à la dose 2,5 mg en deux fois par jour, semblerait pouvoir avoir un bénéfice chez les patients à haut risque cardiovasculaire ayant fait un syndrome coronarien aigu mais à pondérer du fait de l'absence de suivi de 13% des patients de l'étude, d'après la US Foundation and Drug Administration (FDA).

Prévention d'épisodes de MTEV au décours d'une pathologie médicale aiguë :

- le rivaroxaban par l'étude MAGELLAN (21) et l'apixaban par l'étude ADOPT (22) n'ont pas montré une franche supériorité des AOD par rapport à l'énoxaparine sur la prévention des événements thrombotiques veineux mais par contre une nette augmentation significative des hémorragies pour les deux AOD.

3. Indications et posologies des AOD

Suite à ces études, les AOD ont reçu des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que des attributions d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Les indications sont très diverses et sont amenées à évoluer prochainement en attente des résultats de nombreux essais en cours.

Le dabigatran est disponible pour 2 indications :

- prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour une PTG et PTH : AMM Mars 2008 et ASMR V
- prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints d'une ACFA non valvulaire présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tel que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge >75ans, insuffisance cardiaque (NYHA>=II), diabète, Hypertension Artérielle (HTA) : AMM Août 2011 et ASMR V.

Le rivaroxaban est disponible pour 5 indications :

- prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de hanche ou de genou : AMM Septembre 2008 et ASMR IV
- prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints d'une ACFA non valvulaire présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tel que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge >75ans, insuffisance cardiaque (NYHA>=II), diabète, Hypertension Artérielle (HTA) : AMM Décembre 2011 et ASMR V.
- traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte : AMM Décembre 2011 et ASMR V.
- prévention des événements athérombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des bio marqueurs myocardiques, en association avec de l'acide acétylsalicylique seul ou avec du clopidogrel ou de la ticlopidine : AMM Mai 2013 et ASMR V.

L'apixaban est disponible pour 2 indications :

- prévention de la post-opératoire orthopédique majeure PTG et PTH : AMM Mai 2011 et ASMR IV.
- prévention de l'AVC dans l'ACFA non valvulaire de l'adulte: AMM Avril 2013 et ASMR V.
- traitement de la TVP et EP, et prévention de la récurrence de la TVP et EP chez l'adulte : AMM Juillet 2014 et ASMR en cours.

Les posologies des différents AOD dépendent de leurs indications et des différentes situations à risque hémorragique décrites dans les tableaux II et III sont issus d'un point d'information de l'ANSM (23) de Février 2014.

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75mg	110mg	150mg	2,5mg	10mg	15mg	20mg	2,5mg	5mg
Prévention des événements thromboemboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG	Situations à risque hémorragique 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules par jour en une prise par jour	/	/	1cp par jour	/	/	1 cp 2x par jour	/
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des adultes avec ACFA non-valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	/	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2x par jour	1 gélule 2x par jour	/	/	Situations à risque hémorragique 1 cp par jour	1cp par jour	Situations à risque hémorragique 1cp 2x /jour	1 cp 2x par jour
Traitement de la TVP et des EP	/	/	/	/	/	1 cp par jour pendant 21j puis 20mg par jour	1 cp par jour à partir de 22j	/	2cp x2 /j pendant 7j puis 1cp x2/j à partir 8ème jour
Prévention des récurrences de TVP et EP	/	/	/	/	/	Situations à risque hémorragique 1cp par jour après 21j		1cp x2/j	/
Prévention des événements athérombotiques chez des patients adultes suite à un SCA en association avec AAS seule ou en association avec du clopidogrel ou de la ticlopidine	/	/	/	1cp 2x par jour	/	/	/	/	/

Tableau II – Posologies des différents AOD en fonction de leurs indications.
* Situations à risque définies dans le Tableau III.

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

Tableau III – Situations à risque nécessitant une adaptation de posologies des AOD. A compléter avec le tableau II

MATERIELS et METHODES :

1. Sélection de l'échantillon :

a. Définition de l'échantillon

Nous avons choisi au hasard l'échantillon parmi la population globale des médecins généralistes libéraux en France métropolitaine. Les médecins généralistes des DOM-TOM ont été exclus de l'étude, du fait de la difficulté de les contacter par téléphone aux heures ouvrables.

b. Calcul de l'échantillon

Avec l'aide du Dr Lebrun-Vignes et du Dr Warot du service de pharmacovigilance de La Pitié Salpêtrière, nous avons convenu que nous ne faisons pas de calcul de puissance. La faisabilité de l'étude était la principale limite. Le recueil de données étant fastidieux et effectué par une seule personne. Nous nous sommes fixés, arbitrairement, l'objectif d'un recueil d'environ 150 questionnaires. Une autre thèse ayant déjà utilisé cette méthode d'envoi de questionnaires par mail, le taux de participation était de 29% (24). C'est pourquoi nous avons choisi le nombre de 560 médecins à contacter.

c. Mode de recrutement

Les médecins ont été sélectionnés par un tirage aléatoire de la façon suivante :

Au niveau régional :

Cinq régions ont été tirées au sort parmi les 22 régions métropolitaines à l'aide de la fonction Aléa du logiciel Excel®. Les 5 régions qui ont été incluses sont : Bourgogne, Franche Comté, Ile de France, Languedoc-Roussillon et le Nord-Pas-de-Calais.

Au niveau départemental :

Pour chacune de ces régions, nous avons sélectionné aléatoirement 4 départements à l'aide de la fonction Aléa du logiciel Excel®. Sauf pour le Nord-Pas-de-Calais, où il n'existe que 2

départements le Nord et le Pas de Calais. Dans ce cas, le nombre de médecins à inclure a été doublé dans ces 2 départements pour qu'il y ait le même nombre de médecin pour les 5 régions sélectionnées.

Exemple de la région Ile-de-France :

Département en rouge correspondant aux départements tirés au sort

75	Paris
77	Seine et Marne
78	Yvelines
91	Essonne
92	Hauts de Seine
93	Seine Saint Denis
94	Val de Marne
95	Val d'oise

Au niveau communal :

Les communes ont été tirées au sort par la fonction Aléa sur le logiciel Excel®. La base de données de l'Insee a été utilisée (www.insee.fr), pour sélectionner les codes postaux des différentes communes. 2 médecins par commune ont été choisis, il fallait donc choisir 14 communes par département soit 56 communes par région. Pour les départements du Nord et du Pas de Calais, 28 communes par département ont été sélectionnées afin que le nombre de communes soit égal entre les 5 régions.

Utilisation de l'annuaire téléphonique :

Pour sélectionner les 2 médecins généralistes par commune, une recherche « médecin généraliste » a été effectuée dans le service des Pages Jaunes®, associé à un code postal de commune. Lors d'une recherche sur les Pages Jaunes®, les médecins sont affichés selon un ordre alphabétique aléatoire. Selon cette méthode, le tirage au sort reste aléatoire. S'il n'y avait pas de médecins sur la commune choisie, la fonction de localisation du site des Pages Jaunes® a été utilisée, ce qui permettait de trouver un médecin généraliste dans la commune la plus proche. Si il n'y avait qu'un seul médecin sur la commune choisie, un médecin était choisi dans la commune la plus proche.

Pour chaque médecin inclus, le numéro de téléphone, l'adresse puis l'adresse mail (pour ceux

qui acceptaient de participer à l'étude) étaient notés et reportés sur un tableau Excel®.

Tableau IV – Exemple de tableau Excel® pour constituer la base de données

MIS. M.	st jean d'anglez 58220an@gmail.com	03 86 28 33..
BRO.T.	st jean d'anlezy 58220		03 86 26 61..
BLE. Y.	chevroches 58500onty.13@yahoo.fr	03 86 26 61..
FOR. O.	chevroches 58500		.03 86 93 73..
ROM. P.	château neuf		03 86 28 13..
PAB. B.	donzy58220		03 86 93 72..
MIG. C.	château chinon 58120ant.dr@orange.fr	03 86 57 33..
SAV. D.	château chinon 58120is-45doc@gmail.com	03 86 61 14..
BIL. P.	corbigny 58800oux@orange.fr	03 86 61 14..
COP. J.	corbigny 58800		03 86 61 06..
ROC. A.	chatilon en bazois58110		03 86 36 66..
DES. D.	chatilon en bazois58110		03 86 93 73..
MAG. J.	corbigny 58800		03 86 93 73..
LEC. R.	corbigny 58800		03 86 36 44..
DE M. D.	decize 58300		03 86 60 06..
NOR. A.	decize 58300serge@sfr.fr	03 86 93 72..
NOL. P.	tannay 58190		.03 86 93 73..
HAL. R.	tannay 58190anie.75@orange.fr	03 86 61 14..
CHI. P.	ouroux en morvan 58230ger@gmail.com	03 86 61 14..
ROG. S.	montsauche les settons		03 86 36 95..
JUL. R.	decize 58300		03 86 37 57..
BEN. A.	decize58300fret@gmail.com	03 86 93 72..
ESC. P.	clamecy 58500er@sfr.fr	03 86 36 92..
TAU. D.	clamecy 58500		03 86 61 08..
LAM. J.	moulins engilbert58290geral.doc@gmail.com	03 86 36 55..
DOM. J.	moulins engilbert58290		03 86 61 06..
VAN. E.	saint saulge 58330		03 86 61 09..

2. Outils de l'enquête :

Un questionnaire a été établi (*annexe*) à l'aide du logiciel Google Drive®, comportant 24 questions courtes avec 21 questions fermées et 3 questions ouvertes. Ce questionnaire abordait 5 thèmes différents :

□ Les caractéristiques de notre population étudiée : L'âge, le sexe, la durée d'exercice, le type d'exercice pratiqué, le milieu d'exercice.

Pour définir le milieu d'exercice des médecins généralistes interrogés, nous avons défini arbitrairement les milieux : urbain, rural et semi-rural. Le milieu semi-rural ne correspond pas à une définition de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). D'après l'INSEE (25), une commune urbaine correspond à une commune appartenant à une unité urbaine c'est à dire une agglomération de communes avec plus de 2000 habitants et plus de la moitié de sa population dans une zone bâtie continue (moins de 200 mètres entre 2 constructions). Sont considérées comme rurales les communes n'appartenant pas à une unité urbaine. Pour correspondre au mieux aux milieux d'exercice des médecins généralistes, nous avons décidé de ne pas nous fier aux définitions de l'INSEE car nous pensons qu'il existe un exercice de la médecine en milieu semi-rural différent de celui pratiqué en milieu urbain et milieu rural strict.

□ La place des anticoagulants dans la pratique des médecins généralistes :

- Connaissance des AOD.

- Type de prescription effectué par les médecins généralistes :

- Primo-prescription.

- Renouvellement.

- Indication des prescriptions des AOD.

- Modification d'un traitement par AOD : les raisons, et les modalités.

□ L'évaluation des connaissances des médecins généralistes concernant :

- Surveillance biologique et les AOD.

- Présence d'un antagoniste spécifique ou un antidote et AOD.
- Risque vis à vis des personnes âgées et des insuffisants rénaux et AOD.
- Interactions alimentaires et AOD.
- Perceptions des médecins généralistes vis à vis des AOD :
 - Principaux intérêts des AOD.
 - Principaux défauts des AOD.
 - Place des AOD dans l'avenir.
- Présence d'évènements hémorragiques :
 - Type d'hémorragie.
 - AOD incriminé.
 - Déclaration à la pharmacovigilance.

3. Déroulement de l'étude :

a. Protocole d'appel des médecins :

560 médecins ont été contactés par téléphone sur la période du 10/01/2014 au 22/03/2014. Pour avoir une participation maximale à cette étude, nous avons essayé à chaque fois de joindre directement le médecin au téléphone. Les 560 médecins ont été tous contactés de la même façon. Le contact était considéré comme « non joint » si aucune réponse n'était obtenue au bout de 2 minutes d'appel. Aucun message sur répondeur n'a été laissé, pour espérer un meilleur taux de réponse à l'étude.

L'étude était exposée avec toujours la même phrase d'introduction « Bonjour, je suis LEGAGNEUX Raphael, interne en médecine générale à Paris, je fais une thèse sur les anticoagulants oraux directs, et j'aimerais savoir si vous souhaiteriez participer à mon étude

qui consiste en un questionnaire anonyme à remplir, que je vous ferai parvenir par mail et qui vous prendrait 5 minutes environ, de votre temps ? »

Plusieurs cas de figures se sont présentés :

- Soit le médecin joint directement acceptait de participer à l'étude. Un questionnaire lui était envoyé dans l'heure par mail avec un message joint (*annexe*). S'il s'agissait du remplaçant, celui-ci était considéré comme le médecin initialement tiré au sort et il lui était proposé, de la même façon, de participer à l'étude.
- Si le médecin ne possédait pas de mail, il était exclu de l'étude. S'il refusait de participer à l'étude la raison de son refus était recherchée.
- Soit le secrétariat répondait et ne pouvait nous passer le médecin : un rendez vous téléphonique était convenu pour joindre le médecin, sinon un message lui était laissé afin qu'il nous recontacte. Si le secrétariat refusait de nous mettre en contact avec lui, la raison du refus était notée.
- Soit aucun contact n'était établi avec le cabinet médical: le médecin était recontacté ultérieurement un autre jour et si possible à un autre horaire. Au bout de 3 appels infructueux, le médecin était considéré comme exclu et noté comme « injoignable » dans les raisons d'exclusion.

b. Recueil des questionnaires :

Le recueil des données s'est effectué du 10/01/2014 au 22/03/2014. Les médecins recevaient un mail rappelant l'objet de l'étude qui contenait un lien qui leurs permettait d'atteindre directement le questionnaire. Une fois le questionnaire rempli, les résultats étaient collectés sur le logiciel Google Drive®.

Les non-répondants au questionnaire n'étaient pas relancés.

4. Analyses statistiques :

La saisie des réponses a été réalisée sur le logiciel Microsoft Office Excel® 2003 et l'analyse statistique réalisée au moyen du logiciel sur le logiciel Stata® avec une différence significative définie pour $p < 0,05$.

En raison de la faiblesse des effectifs de certains sous groupes et de la distribution non

normale de certaines variables des tests non paramétriques ont été systématiquement utilisés.

Les variables quantitatives ont été analysées selon les tests de Wilcoxon et Kruskal-Wallis et les variables qualitatives ont été comparées à l'aide des tests du Chi2 et de Fischer.

RÉSULTATS :

1. Participation et répartition géographique des réponses

Au total sur les 560 médecins contactés, 382 (68%) étaient volontaires pour participer à cette étude et ont transmis leur mail. 178 médecins ont été exclus pour les raisons suivantes:

- Manque d'intérêt ou manque de temps pour 59 (10%) médecins.
- Arrêt d'activité ou arrêt maladie non remplacé pour 27 (5%) médecins.
- Injoignables pour 64 (12%) médecins.
- Absence d'adresse mail pour 28 (5%) médecins.

Sur les 382 questionnaires envoyés, 197 (35%) n'ont obtenu aucune réponse. Pour 4% (22 cas), une erreur de retranscription de l'adresse du mail en était responsable. Nous avons décidé de ne pas relancer ces médecins.

Les médecins n'ayant pas répondu au questionnaire n'ont pas été relancés. Au total, 185 réponses ont été recueillies soit un taux de participation de 33%.

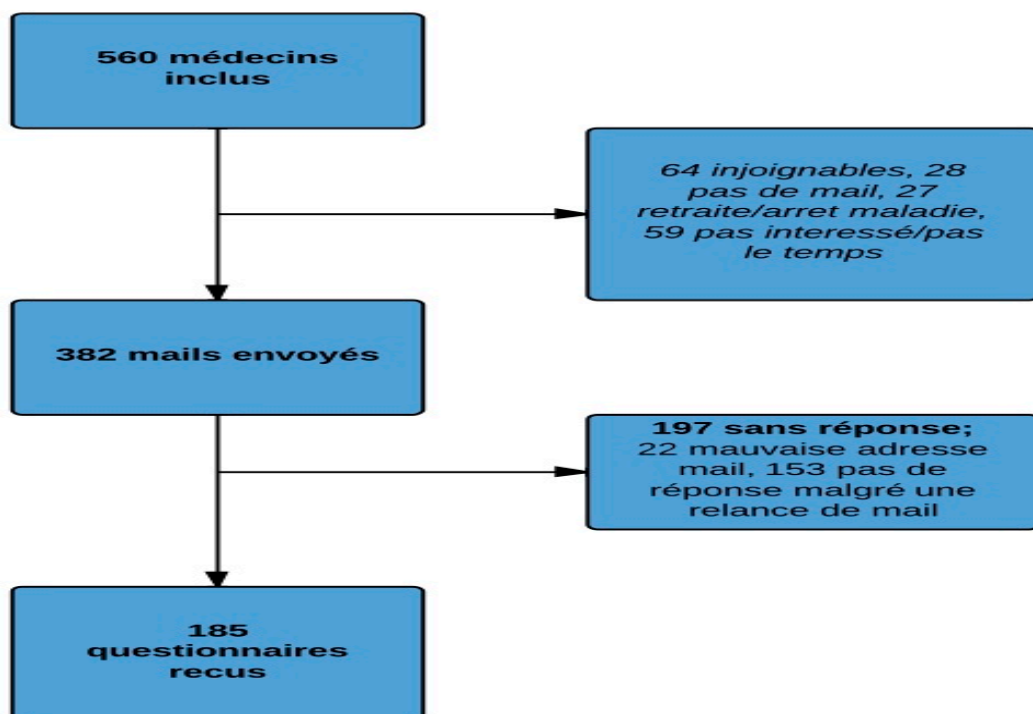
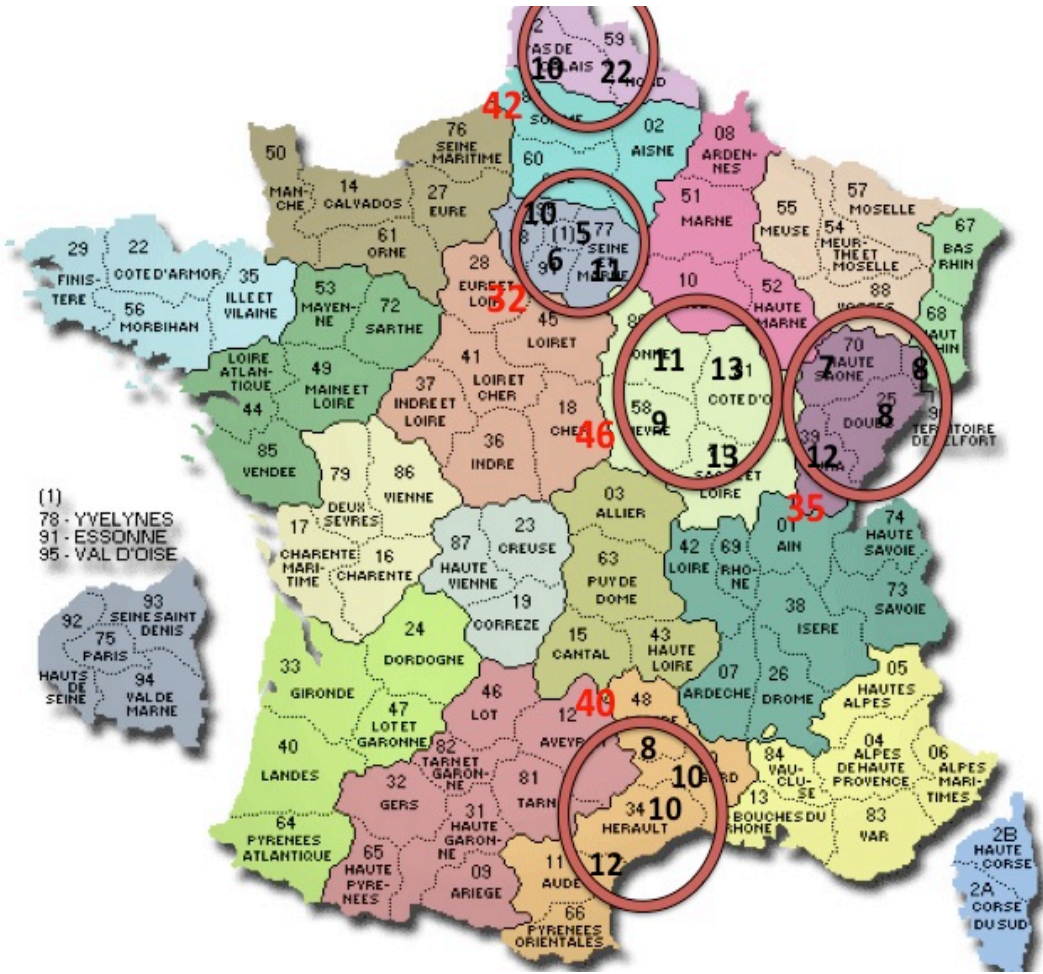


Figure 2 - Iogigramme des inclusions, réponses et exclusions

La région la plus participative de cette étude était la Bourgogne avec 46 réponses reçues (24%) suivie du Nord-Pas-de-Calais avec 42 réponses (22%) puis du Languedoc-Roussillon avec 40 réponses (20%) puis de la de la Franche-Comté avec 35 réponses (18%) et enfin l’Ile-de-France avec 32 réponses reçues (16%).

Figure 3 : Répartition des réponses en fonction des départements et des régions



2. Caractéristiques de l'échantillon (Tableau V)

a. Sexe et Age :

Cent vingt neuf hommes et 56 femmes, d'âge moyen de 52 ans (écart-type 10,01), ont participé à notre étude. L'âge moyen des hommes est de 54,3 ans (écart-type 9,34) et des femmes de 46,6 ans (écart-type 9,47).

L'âge de 43% (80/185) des médecins est situé entre 50 et 60 ans, 25% (46/185) ont plus de 60 ans. Les tranches d'âge entre 30 et 40 ans, et 40 et 50 ans représentent toutes les deux 15% (28/185) de notre échantillon. Trois médecins de moins de 30 ans étaient des remplaçants non thésés.

b. Caractéristiques d'exercice

Dans notre échantillon, 65% (110/185) des médecins exercent une activité médicale depuis plus de 20 ans. Seulement 17% ont une activité depuis moins de 10 ans et 18% entre 10 et 20 ans.

Pour le type d'exercice de la médecine, 48% de médecins travaillent dans un cabinet seul et 42% travaille en cabinet de groupe. 2% ont une double activité libérale et hospitalière et 2% ont une activité particulière de la médecine type acupuncture ou homéopathie prenant plus de 50% de leur exercice médical. 6% des médecins ont déclaré faire partie de l'enseignement de médecine générale ou être maître de stage.

Dans notre population, 77% (143/185) des médecins exercent en milieu rural ou semi-rural alors que seulement 23% ont un exercice de la médecine en milieu urbain exclusif.

En comparant la population de notre étude à celle de la population nationale des médecins généralistes (26), seul le rapport homme/femme et le milieu d'exercice diffèrent significativement. (respectivement $p= 0,012$ et $p<0,01$)

Pour l'âge et le type d'exercice des médecins généralistes aucune différence significative n'a été mise en évidence.

Tableau V – Caractéristiques des médecins ayant répondu au questionnaire sur les AOD

	Population interrogée		Population Nationale		
	N	%	%		p
Sexe: (N=185)					p=0,012
Homme	129	69	58*		
Femme	56	30	42*		
Âge: (N=185)					NS***
<30ans	3	2	1,8*		
30-40ans	28	15	14,9*		
40-50ans	28	15	20,7*		
50-60ans	80	43	36,6*		
>60ans	46	25	26*		
Milieu d'exercice (N=185)					p<0,01
Rural ou Semi-rural (<100 000 habitants)	143	77	44*		
Urbain	42	23	56*		
Type d'exercice (N=185)					NS***
enseignement médecine générale	11	6	9,5**		
cabinet seul	78	42	49*		
cabinet groupe	89	48	51*		

* Pourcentage de médecins au 1^{er} Janvier 2013, selon les données de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des statistiques (DREES)(26).

** Pourcentage de médecins généralistes enseignants « Maitres de stages » en France métropolitaine, selon le Collège National des Généralistes Enseignants en 2010 (CNGE).

*** N.S. : Non Significatif avec $p > 0,05$.

3. Place des AOD dans la pratique des médecins généralistes :

a. Les AOD et leur diffusion auprès des médecins généralistes (Tableau VI)

100% des médecins ayant répondu au questionnaire ont déclaré connaître les AOD. Les différents modes de connaissance des AOD sont résumés dans le Tableau V.

69% médecins (129/185) ont déclaré avoir connu les AOD essentiellement par le biais de la presse médicale et 58% par le biais des visiteurs médicaux.

La connaissance des AOD s'est effectuée aussi par le biais de prescriptions de confrères pour 97 médecins soit 52,4%.

Tableau VI – *Mode de connaissance des AOD par les médecins interrogés.*

	Population interrogée	
	Nombre	%
Découverte des AOD par les médecins généralistes	185	
Prescription d'un autre confrère	97	52,43
Presse grand public	10	5,40
Presse médicale	129	69,73
Formation (FMC, DU...)	74	40,00
Visiteurs médicaux	108	58,37
Recommandations officielles	41	22,16
Inconnus	0	0

b. Prescription des AOD par les médecins généralistes (Tableau VII)

84% (155/185) médecins généralistes ont déclaré avoir déjà prescrit les AOD (Figure 3).

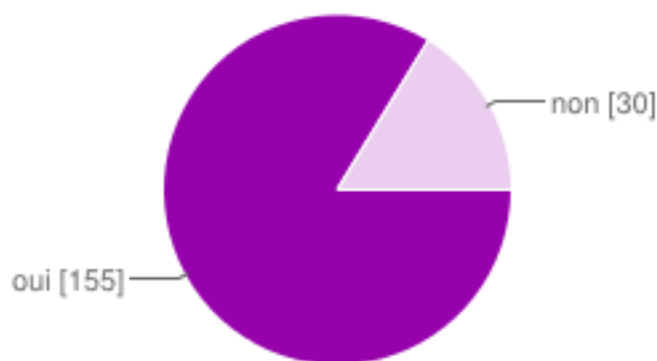


Figure 4 : *Prescription des AOD par les médecins généralistes*

Parmi les prescripteurs d'AOD, 55% ont déclaré avoir déjà prescrit au moins une fois des AOD en primo-prescription et 44% les ont prescrit uniquement en renouvellement.

Les indications étaient :

- l'ACFA représente 50% des indications ;
- le traitement curatif de la MTEV représente 27% des indications ;
- la thromboprophylaxie post-chirurgie de PTH ou PTG représente 13% des indications ;
- l'AVC ischémique représente 9% des indications.

Les indications de prescription des AOD pour les 14 primo-prescripteurs sont :

- 12 pour l'ACFA.
- 5 pour le traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique.

- 2 pour l'AVC ischémique.
- 1 pour la thromboprophylaxie post-chirurgie de PTH ou PTG.

Trois médecins ont déclaré d'autres indications qui ne figuraient pas dans les propositions qui étaient :

- 2 modifications du traitement pour un mauvais équilibre de l'INR sous AVK.
- 1 dans la prévention secondaire de récurrence de la MTE

Tableau VII – Type de prescription des AOD et leurs indications.

Population interrogée	
Type de prescription (N=155)	N (%)
Primo prescription	14 (9)
Renouvellement	69 (44)
Primo prescription et Renouvellement	72 (47)
Indications (N=295)	
TVP/EP	80 (27,1)
ACFA	146 (49,6)
prévention TVP post chirurgie	39 (13,2)
AVC ischémique	27 (9,1)
Autres	3 (1)

c. Modification de traitement par AOD (Tableau VIII)

49% médecins ont déclaré avoir modifié un traitement par AOD qui avait été prescrit par un confrère.

Les causes principales de modifications étaient hémorragiques pour 49,4% des médecins et étaient liées à la présence d'une contre indication à la prescription des AOD pour 38,4% des médecins. 30,8 % l'ont déjà interrompu par précaution sans qu'il n'y ait de raison identifiable.

Les autres causes mentionnées de modification du traitement par AOD étaient :

- la présence d'une intolérance au traitement pour 5 médecins.
- une adaptation de la posologie pour 4 médecins.
- à la demande des patients pour 3 médecins.
- la présence d'une rupture de stock avec un switch avec un autre AOD sans qu'il soit nommé pour 1 médecin.
- la présence d'une interaction médicamenteuse pour 1 médecin.
- la raison n'était pas explicitée pour 3 médecins.

Lorsqu'il y a eu une modification du traitement par AOD, 83 médecins ont effectué celle-ci par un relais par AVK, soit 91% des médecins ayant répondu à cette question.

Seuls 7 médecins l'ont arrêtée sans le remplacer par un autre traitement anti thrombotique.

16 médecins ont eu une autre attitude thérapeutique quant à la modification du traitement par AOD avec :

- 10 médecins par modification de la posologie sans remplacement du AOD.
- 3 médecins par remplacement d'un AOD par un antiagrégant plaquettaire.
- 2 médecins par modification par un autre AOD (dont 1 des 2 médecins pour une cause rupture de stock).
- 1 médecin n'ayant pas explicité la façon dont il l'avait modifié

Tableau VIII – *Causes des modifications des traitements par AOD et conduite adoptée lors d'une modification.*

	Population interrogée
Modification traitement par AOD (N=185)	N (%)
oui	91 (49,1)
non	94 (51,9)
Causes des modifications du traitement AOD (N=91)	
Présence de contre indications	35 (38,4)
Risque Hémorragique	45 (49,4)
Récidives thromboemboliques	7 (7,8)
Précaution	28 (30,8)
Autres	17 (18,6)
Attitude des médecins lors d'une modification (N=91)	
Arrêt AOD sans remplacement	7 (7,6%)
Relais par AVK avec switch	83 (91,2%)
Autre	16 (17,5%)

4. Évaluation des connaissances des AOD par les médecins généralistes (Tableau IX) :

Dans notre échantillon, les médecins interrogés adhèrent au fait que les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique :

- pour 64% « tout à fait d'accord ».
- pour 24% « plutôt d'accord ».

À l'inverse, 7% des médecins pensent qu'ils nécessitent une surveillance.

Pour la présence d'antidote, 68% sont « tout à fait d'accord » sur le point qu'il n'existe pas d'antidote et 21% sont « plutôt d'accord ».

Ainsi 89% de médecins approuvent le fait qu'il n'existe pas d'antidote des AOD en cas d'événements hémorragiques.

5% des médecins (10/185) ne connaissent pas la réponse à cette question.

Sur les questions d'un risque estimé pour une population âgée ou une population d'insuffisants rénaux, la plupart des médecins semblent unanimes sur le fait que les AOD semblent présenter un risque :

- 88% pour les personnes âgées.
- 90% pour les insuffisants rénaux.

Sur l'absence d'interactions médicamenteuses ou alimentaires, les médecins ont des avis moins tranchés : 28% ne sont « pas d'accord du tout » et 32% « plutôt pas d'accord ».

13% (24/185) méconnaissent les interactions médicamenteuses et/ou alimentaires des AOD, et n'ont pas répondu à cette question.

Tableau IX– *Évaluation des connaissances des AOD par les médecins interrogés.*

	Pas d'accord du tout	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout a fait d'accord	Ne sait pas
Affirmations sur les AOD					
Ne nécessitent pas de surveillance biologique (type INR comme pour AVK)	14 (7%)	8 (4%)	44 (24%)	118 (64%)	1 (1%)
Il n'existe pas d'antidote	3 (2%)	7 (4%)	40 (21%)	125 (68%)	10 (5%)
Pas de risque pour les personnes âgées	101 (55%)	70 (38%)	11 (5%)	1 (1%)	2 (1%)
Pas de risque chez les insuffisants rénaux	121 (65%)	46 (25%)	9 (5%)	5 (3%)	4 (2%)
Pas d'interaction médicamenteuse ou alimentaire	51 (28%)	60 (32%)	43 (23%)	7 (4%)	24 (13%)

5. Intérêt et réserves des AOD pour les médecins généralistes (Tableau X) :

a. Intérêts des AOD :

Pour les médecins interrogés, les 2 principaux intérêts des AOD sont d'une part leur simplicité d'utilisation pour 85% des médecins et d'autre part le confort profitant aux patients pour 67%. De plus, Ils sont 41% à répondre que les AOD améliorent l'observance à un traitement anticoagulant et 23,2% que les faibles interactions médicamenteuses des AOD sont un intérêt à leur prescription.

Toutefois, 10,2% pensent que les AOD améliorent l'effet anticoagulant par rapport aux anticoagulants dits « classiques » et pour 11,8% les AOD améliorent la sécurité des patients.

Les 8 réponses « autres » transmises concernent :

- 4 médecins pour lequel les AOD n'ont aucun intérêt.
- 2 médecins pour lesquels ironiquement, l'intérêt premier des AOD est de profiter aux laboratoires pharmaceutiques.
- 2 médecins n'ont aucun avis sur cette question.

b. Réserves des AOD :

L'absence d'antidote pour 85% des médecins, le rapport bénéfice risque et la tolérance moyenne aux AOD pour 44,8% ainsi que leur coût pour 40% sont un frein à leur prescription.

Les autres « réserves » abordées par 7 médecins sont :

- le principe de précaution pour 2,1%.
- la crainte de l'absence du contrôle de la fonction rénale pour 0,5%
- le risque de banalisation du traitement anticoagulant par les patients en l'absence de contrôle biologique pour 1%.

Tableau X – *Intérêts et réserves évoqués vis à vis des AOD.*

	Population interrogée
Principaux intérêts des AOD (N=185)	N (%)
simplicité d'utilisation	158 (85,4)
amélioration observance	76 (41)
faibles interactions médicamenteuses	43 (23,2)
amélioration effets anticoagulants	19 (10,2)
confort du patient	125 (67,5)
amélioration sécurité des patients	22 (11,8)
autre	8 (4,3)
Réserves sur AOD (N=185)	
sur leur efficacité	14 (7,5)
sur leur tolérance	83 (44,8)
sur le rapport bénéfice risque	83 (44,8)
sur leur coût	75 (40,5)
l'absence de surveillance biologique	55 (29,7)
l'absence d'antidote	158 (85,4)
autre	7 (3,7)

6. Avenir des AOD : (Tableau XI)

Quant au remplacement des AVK par les AOD, l'avis des médecins est très indécis :

- 37% qui sont « plutôt pas d'accord »
- 31% sont « plutôt d'accord »

Le remplacement des AVK par les AOD n'est une évidence que pour 4% des médecins, alors qu'ils sont 17% à penser que les AOD n'auront pas leur place à terme dans les stratégies thérapeutiques de l'anticoagulation.

Une proportion non négligeable (11%) de l'échantillon estime ne pas pouvoir se prononcer sur cette question.

Tableau XI – *Avenir des AOD d'après les médecins interrogés.*

	Population interrogée
Remplacement des AVK par AOD (N=185)	N (%)
pas d'accord du tout	32 (17)
plutôt pas d'accord	68 (37)
plutôt d'accord	57 (31)
tout a fait d'accord	7 (4)
ne sait pas	21 (11)

7. Accidents hémorragiques et déclaration à la pharmacovigilance (Tableau XII) :

a. Accidents hémorragiques et AOD

Comme vu précédemment les médecins interrogés sont réticents en ce qui concerne ces nouveaux traitements du fait de leur risque hémorragique et de la balance bénéfice-risque négative ressentie.

30% des médecins interrogés (55/185) ont déclaré avoir été confrontés à des hémorragies sous AOD sans que le nombre et le critère d'urgence des hémorragies n'aient été à spécifier dans le questionnaire.

Parmi eux, 51% (35/55) ont déclaré avoir été témoin d'hémorragie(s) sous rivaroxaban et 45% sous dabigatran.

Un médecin a notifié au moins un événement hémorragique sous apixaban mais très peu prescrit au moment de l'enquête.

b. Déclaration à la pharmacovigilance

Seulement 16,3% des médecins (11/55) ont déclaré ces événements hémorragiques à la pharmacovigilance.

Deux médecins ne se sont pas prononcés sur la question de la déclaration à la pharmacovigilance.

Tableau XII – *Accidents hémorragiques sous AOD et déclaration à la pharmacovigilance.*

Accidents hémorragiques sous AOD déjà observés par MG	Population interrogée N (%)
oui	55 (29,7)
non	130 (80,3)
AOD incriminés (N=55)	
dabigatran etexilate	18 (32,7)
rivaroxaban	22 (40)
apixaban	1 (1,8)
dabigatran + rivaroxaban	13 (23,7)
non mentionnée	1 (1,8)
Pharmacovigilance (N=55)	
oui	9 (16,3)
non	44 (80)
non prononcé	2 (3,7)

c. Types d'hémorragies sous AOD

Les principaux types d'hémorragies en fonction des AOD cités étaient :

- digestifs déclarés par 32% des médecins :
 - 59% (13/22) les ont observés sous dabigatran.
 - 22,7% (5/22) les ont observés sous rivaroxaban.
- ORL déclarés par 22% des médecins.
 - 33% (5/15) les ont observés sous dabigatran.
 - 44% (8/15) les ont observés sous rivaroxaban
- neurologique déclarés par 7% des médecins.

Les autres médecins ayant mentionné « d'autres » hémorragies sous dabigatran sont :

- d'une hémoptysie
- d'une hémarthrose
- d'une hémorragie sous conjonctivale
- d'une éruption lésion purpurique

Les autres médecins ayant mentionné « d'autres » hémorragies sous rivaroxaban sont :

- de 4 déglobulisations sans point d'appel
- d'une hémoptysie

Un médecin n'a pas mentionné l'origine de l'hémorragie sous dabigatran.

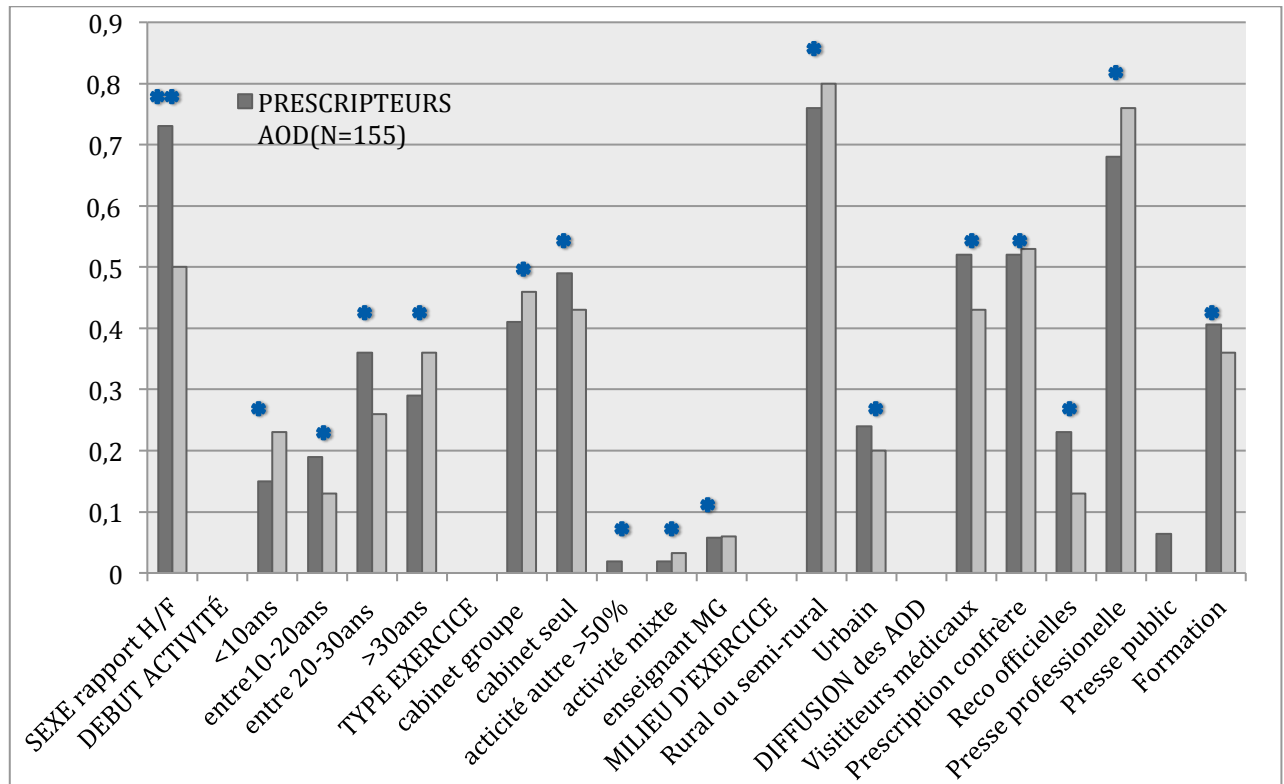
Tableau XIII – *Types d'hémorragies sous AOD déclarées par les médecins*

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran+ Rivaroxaban	Totaux
Type d'hémorragies					
Digestive	13	5	1	3	22
ORL	5	8	0	2	15
Hématome	2	3	0	0	5
Urologique	3	5	0	0	8
Neurologique	2	1	0	2	5
Gynécologique	1	0	0	2	3
Autres	4	5	0	0	9
Non mentionnées	1	0	0	0	1
Totaux	31	27	1	9	68

8. Caractéristiques des médecins prescripteurs d'AOD :

a. Prescripteurs versus non prescripteurs (Figure 5)

Figure 5– Comparaison des prescripteurs d'AOD versus les non-prescripteurs



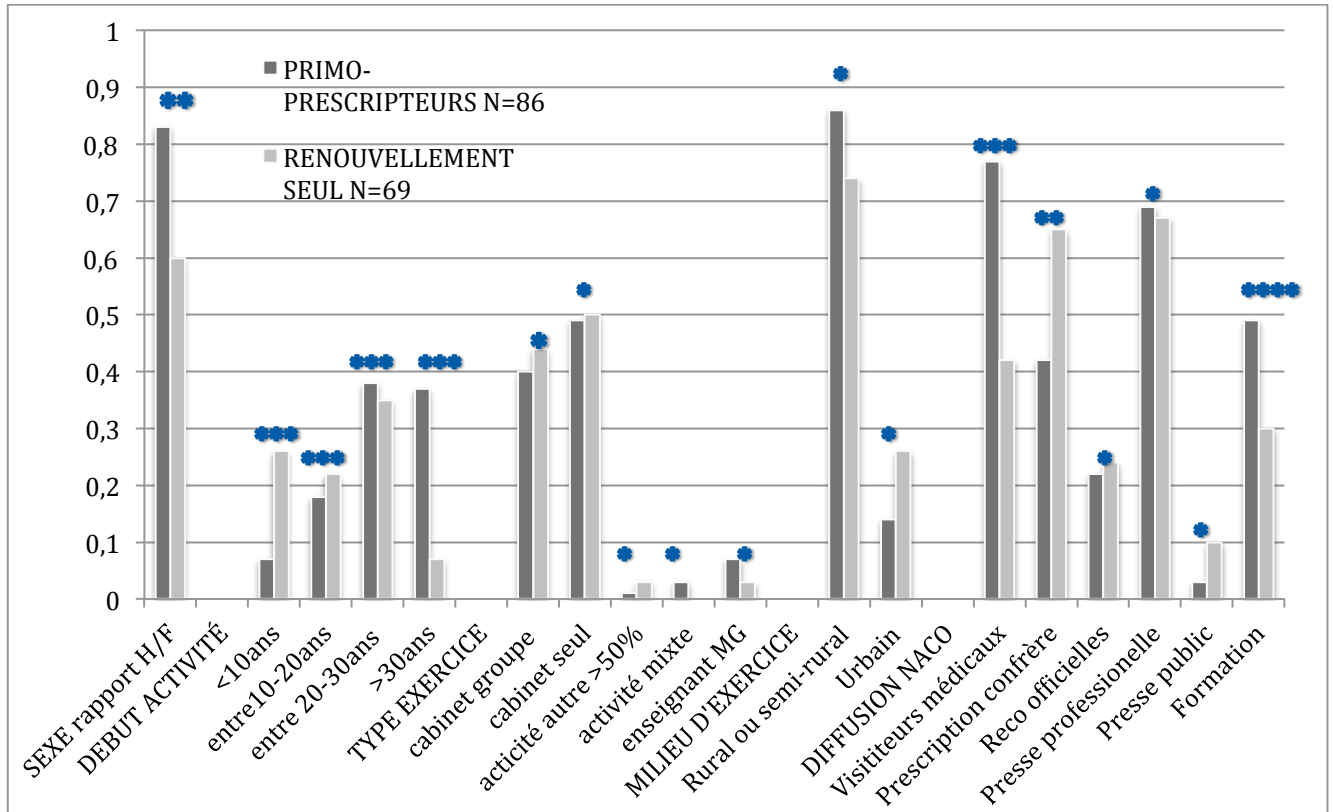
* Non significatif

** p=0,01

La comparaison des prescripteurs d'AOD avec les non-prescripteurs en fonction des différentes caractéristiques de notre population de médecins (sexe, âge, type d'exercice, milieu d'exercice, diffusion des AOD) montre qu'il y a significativement (p=0,01) plus de prescripteurs hommes (71,2%) que de prescripteurs femmes (49,3%).

b. Primo-prescripteurs versus Renouvellements exclusifs (Figure 6)

Figure 6 – Comparaison des primo prescripteurs d'AOD versus les « renewelleurs seuls » d'AOD.



*Non significatif

**p=0,002

***p=0,01

****p=0,014

55,5% (86/155) des prescripteurs étaient des primo-prescripteurs.

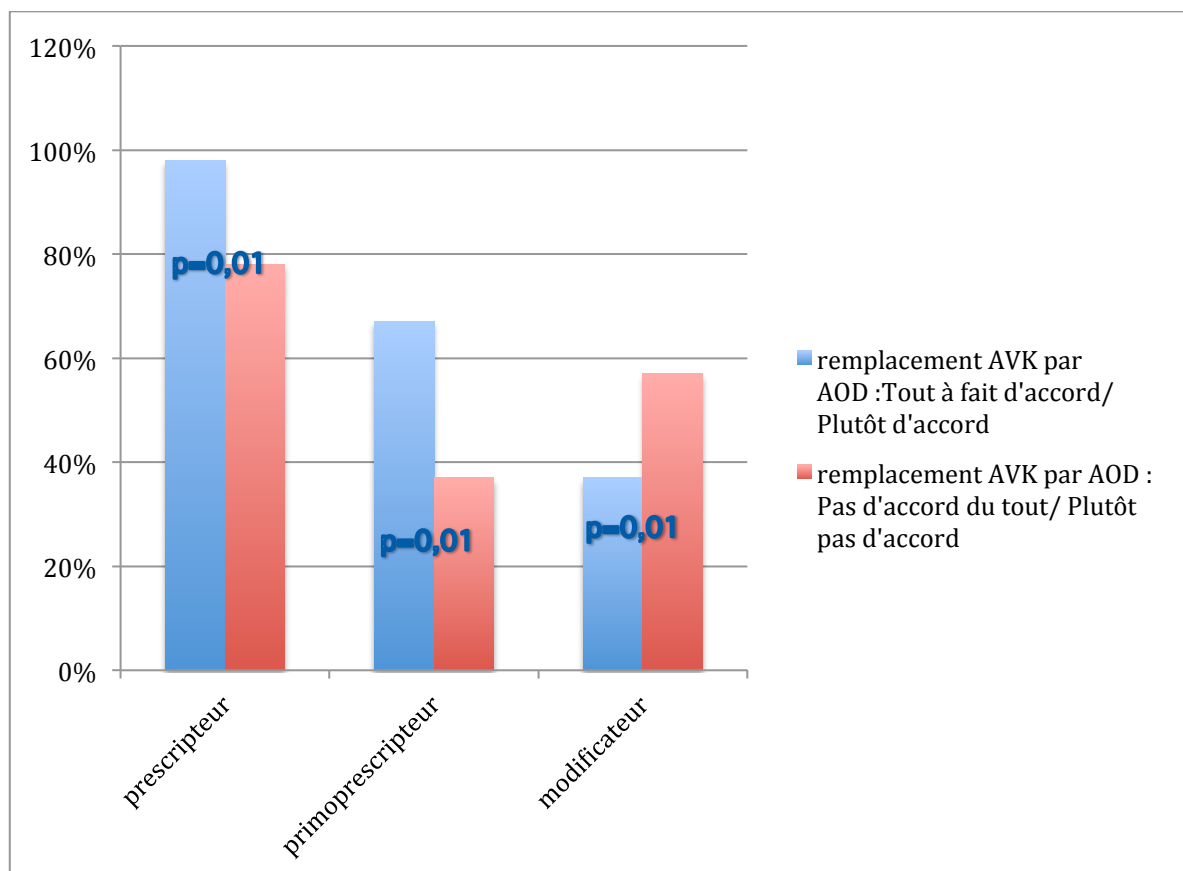
Plusieurs différences significatives ont été mises en évidence :

- Il existe une prédominance d'hommes chez les médecins primo prescripteurs (83,7%) par rapport aux médecins renouvelants (59,7%) exclusivement les AOD (p=0,002).
- Il existe une différence significative concernant la durée depuis le début d'activité entre les primo prescripteurs et les « renewelleurs exclusifs » (p=0,01). Lorsqu'on compare les médecins installés depuis plus de 20 ans aux autres, il existe une plus forte proportion de primo prescripteurs chez les médecins installés depuis plus de 20 ans (75,5%) que de médecins installés depuis moins de 20 ans (24,4%) (p=0,02).

- En comparant les différents moyens de diffusion des AOD, nos résultats ont mis en évidence une prédominance de médecins ayant vu des visiteurs médicaux (76,7% vs 40,5%) ($p=0,01$) et une plus grande proportion de médecins ayant suivi des formations sur les AOD (48,8% vs 30,4%) ($p=0,014$) chez les primo-prescripteurs par rapport aux « renouvelleurs » exclusifs d'AOD. Par ailleurs, les médecins ayant renouvelé exclusivement les AOD (63,7%) ont déclaré avoir plus connus les AOD par le biais des prescriptions de leurs confrères par rapport aux primo-prescripteurs (41,8%) ($p=0,002$).
- Les variables Type d'exercice et Milieu d'exercice n'ont pas révélé de différence significative entre ces 2 populations.

c. Remplacement AVK par AOD (Figure 7)

Figure 7 – Comparaison des médecins « tout à fait d'accord »/« plutôt d'accord » du remplacement des AVK par les AOD avec les médecins « pas d'accord du tout »/ « plutôt pas d'accord » du remplacement des AVK par les AOD.



Dans notre étude nous avons effectué un appariement, d'une part des médecins étant « tout à fait d'accord » et « plutôt d'accord » avec le fait que les AOD remplaceront les AVK à terme et d'autre part les médecins étant « pas d'accord du tout » et « plutôt pas d'accord » avec cette idée.

La proportion des prescripteurs, des primo prescripteurs et des médecins modifiant des traitements par AOD a été comparée dans ces 2 sous-groupes.

Les résultats mis en évidence sont :

- une proportion plus grande de prescripteurs d'AOD (96,8% versus 78,1%) ($p=0,01$) et de primo prescripteurs (63,5% versus 37,2%) ($p=0,01$) a été retrouvée chez les médecins les plus optimistes quant à l'avenir des AOD par rapport aux médecins ne pensant pas que les AOD seront amenés à remplacer les AVK.

- à l'inverse, la proportion de « modificateur » d'un traitement par AOD (57,1% versus 36,9%) ($p=0,01$) est plus importante chez les médecins pensant que les AOD n'ont pas leur place à l'avenir dans le traitement anticoagulant.

DISCUSSION :

Cette étude est amenée à définir la perception et l'utilisation par les médecins généralistes en 2014 des AOD, nouveaux traitements anticoagulants.

Pour ce faire, nous avons analysé les réponses de 185 médecins sur les 560 contactés.

Les caractéristiques des médecins sélectionnés ont été comparées à la démographie médicale actuelle afin d'en connaître la représentativité, avant de discuter des résultats obtenus en les corrélant à la littérature existante.

1. Représentativité de l'échantillon :

Les 185 médecins ayant participé à notre étude, sont issus de 5 régions métropolitaines tirées au sort. La région Ile-de-France et Franche-Comté sont les 2 régions ayant fournis le moins de participant à notre étude, respectivement avec 32 et 35 médecins. La région Bourgogne est la région la plus représentée dans notre étude avec 46 participants. Cette participation plutôt hétérogène est difficilement explicable.

La durée d'exercice des médecins de notre étude n'est pas différente significativement des données de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DRESS) au 1^{er} Janvier 2013 (26).

Les lieux d'exercices ont été classés en 2 classes : urbain et rural/semi-rural. Selon l'INSEE (25), une commune rurale est composée de moins de 2000 habitants. Nous avons considérés qu'une zone semi-urbaine était composée d'une population de moins de 100 000 habitants. Nous avons décidé de regrouper les zones rurales avec les zones semi-rurales, estimant le risque de sous estimer les zones rurales. En comparant les données recueillies à celles de la DRESS (26), notre étude comprend, de façon significative ($p < 0,01$), beaucoup plus de médecins ruraux (77%) que la proportion relevée dans le territoire français (44%). Contenu du grand nombre de communes rurales par rapport au nombre de communes urbaines (27) il n'est pas étonnant de trouver plus de communes rurales tirées au hasard selon notre méthode. Par ce biais, nous avons sélectionné plus de médecins ruraux que dans la population nationale de médecins.

La proportion de femmes, 31% dans notre étude est, significativement ($p=0,012$), plus faible par rapport aux données démographiques de la population nationale (42% d'après la DRESS (26)).

Les résultats de notre étude sont en accord avec ceux énoncés dans l'étude comparative des conditions de vie et d'exercice des femmes médecins généralistes en milieu urbain, semi-urbain et rural en Isère (28) montrant une proportion plus faible de femmes médecins généralistes (35%) en milieu rural que dans les autres milieux.

L'âge moyen de notre population est comparable aux données de la DRESS ($p>0,05$) (52 ans versus 51,4 ans).

Les proportions de médecins exerçant en cabinet de groupe et cabinet seul ne sont pas différentes des données de la population nationale ($p>0,05$). Il en est de même pour la proportion d'enseignants en médecine générale qui n'est pas différente ($p>0,05$) des données nationales (6% dans notre étude versus 9,5% dans la population nationale (29)).

Notre population correspond aux données de la population nationale de médecins généralistes de la DRESS 2013 mis à part la proportion plus grande de médecins « ruraux » et la plus faible proportion de femmes médecins.

2. Connaissance des AOD :

Notre étude montre que 100% médecins interrogés connaissent les AOD.

a. Moyens de connaissance des AOD par les médecins généralistes

En premier lieu, 69,7% des médecins ont déclaré avoir connu les AOD par la presse médicale. De nombreux articles sont parus sur les différents AOD dans Le Quotidien du Médecin® depuis 2006 avec 60 articles pour le dabigatran, 79 pour le rivaroxaban et 30 pour l'apixaban. De même pour la revue Prescrire®, de nombreux articles sur les AOD sont parus avec 43 pour le dabigatran, 38 pour le rivaroxaban et 20 pour l'apixaban.

Une large publication d'articles scientifiques (392 articles publiés en 2012 dans Pub Med® avec la recherche « new oral anticoagulant » et 471 en 2013) ont permis de diffuser l'information sur les AOD auprès des médecins généralistes, même s'il est probable que Pub Med® ne soit pas la base de données la plus consultée par les médecins généralistes. Cela

reflète de l'intérêt de la communauté médicale pour les AOD et d'une large diffusion de l'information.

En second lieu, 58% des médecins ont reçu une information de la part des visiteurs médicaux à propos des AOD. L'objectivité de l'information délivrée par les laboratoires pharmaceutiques à propos de ces nouveaux traitements reste discutable, en raison de leurs intérêts à voir les AOD largement prescrits.

En troisième lieu, 52% des médecins de notre étude ont déclaré avoir connu les AOD par le biais des prescriptions de leurs confrères.

La connaissance des AOD par les médecins généralistes peut être expliquée par la croissance rapide de leurs prescriptions (1) par les spécialistes et plus particulièrement par les cardiologues. Cette augmentation a été induite par l'extension des indications des AOD à l'ACFA non valvulaire en 2011.

De plus cette indication s'est accompagnée d'un encouragement à leur prescription par certaines sociétés savantes. En effet, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (2) ont préconisé en 2012 de prescrire en première intention les AOD plutôt que les AVK dans l'ACFA non valvulaire. Les cardiologues ont de ce fait été incités à les prescrire et donc à les diffuser auprès de leurs confrères spécialistes et médecins généralistes.

En quatrième lieu, 22% des médecins ont pris connaissance des AOD par le biais des recommandations officielles (ANSM et HAS) et par les propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) (30). Ce chiffre apparaît modeste compte tenu des nombreux efforts de la part de ces organismes pour communiquer auprès des praticiens vis à vis de ces nouveaux traitements, ce d'autant plus, que d'Avril 2012 à Octobre 2013, l'ANSM a organisé de nombreux points d'information (3) (31) (32) (33) sur les AOD et, qu'une lettre adressée en Septembre 2013 (33), mettait en garde les professionnels de santé sur les risques hémorragiques des AOD lors du non-respect des RCP.

En dernier lieu, la presse non médicale a participé à une diffusion des AOD auprès de certains médecins généralistes. Une faible proportion des médecins (5%) assure avoir pris connaissance des AOD par la presse « grand public ». Dans Le Monde® en Juillet 2013, un article était consacré aux AOD (34).

b. Connaissance des médecins à propos de la surveillance biologique(Figure8)

88% des médecins interrogés (24% « plutôt d'accord » et 64% « tout à fait d'accord ») considèrent qu'aucun bilan biologique de routine n'est nécessaire pour la surveillance de l'activité des AOD à ce jour, comme peut l'être l'INR pour les AVK.

Cette idée a été confirmée par le rapport sur les anticoagulants de l'ANSM d'avril 2014 (1), qui rappelle que le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ne requièrent pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine.

Pour l'INR, il est convenu que cet examen ne peut être utilisé pour le suivi et l'estimation de l'activité anticoagulante des AOD. D'après l'article de Samama (35), l'INR courant est standardisé pour le suivi des AVK et non pour les AOD. Il est aussi trompeur d'utiliser l'INR dans le but d'utilisation d'une estimation d'un risque hémorragique. Comme rappelé dans cette étude (35), un INR de 1,5 pour un patient ayant arrêté son traitement par AVK correspond à un faible risque hémorragique préopératoire alors que le même taux d'INR lors d'un traitement par rivaroxaban peut correspondre à sa concentration maximale et représenter une majoration du risque hémorragique.

Paradoxalement les groupes d'experts du GIHP ont émis des propositions sur l'utilisation des différents tests d'hémostase standards : approche qualitative de la présence du médicament et/ou approche quantitative avec le dosage spécifique de l'AOD lors de situations hémorragiques ou de chirurgies urgentes(1).

Les dosages qualitatifs sont le Taux de Prothrombine (TP), le Temps de Céphaline + Activateur (TCA) et le Temps de Thrombine (TT). Il est à noter que ces tests ne sont pas spécifiques des AOD, et peuvent être modifiés par d'autres traitements ou par certaines pathologies.

Ils peuvent toutefois être utiles en fonction de l'AOD utilisé :

- Pour le dabigatran le TCA est l'examen de routine le plus recommandé, avec une limite : il n'augmente pas de façon linéaire pour des doses élevées de dabigatran. Le TCA a une valeur prédictive négative intéressante, c'est à dire qu'un TCA normal reflète une faible concentration de dabigatran (30).
- Pour le rivaroxaban, le TP est le plus fiable des tests de routine dans des situations de faibles concentrations. Lorsque les concentrations de rivaroxaban sont supérieures à 150 ng/mL, la diminution du TP est très variable en fonction du réactif utilisé (36) et donc peu fiable pour quantifier l'activité anticoagulante.

Les propositions du GIHP (30) dans le cadre de l'utilisation de ces tests de routine (TP, TCA) pour la prise en charge des hémorragies et des chirurgies urgentes chez les patients étant sous AOD (dabigatran et rivaroxaban) sont :

- Un ratio (Malade/Témoin) du TCA < 1,2 et un ratio TP > 70-80% reflète un risque hémorragique limité et permet donc une intervention ou un geste chirurgical.
- Un ratio du TCA compris entre 1,2 et 1,5 ou un ratio TP < 70-80% reflète un réel risque d'hémorragies. Dans ces intervalles de TCA et de TP, les concentrations du dabigatran ou du rivaroxaban sont estimées se situées entre 30 ng/mL et 200 ng/mL. Il est proposé d'attendre 12 à 24 h avant une intervention si possible du fait du risque hémorragique. L'objectif d'atteindre une concentration inférieure ou égale à 30ng/mL.
- Un ratio TCA > 1,5 reflète une activité proche de 200 ng/mL de l'AOD soit la Cmax. Il est nécessaire d'au moins attendre 24 h voire 48 h, a fortiori, s'il existe une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50mL/min). Dans ces situations il est préconisé d'effectuer un dosage spécifique de l'AOD 24 h après.

Ces propositions faites par le GIHP, n'ont pu être vérifiées et n'éliminent pas un risque hémorragique. Elles ont été mises en place pour pallier à l'absence d'accessibilité à des dosages spécifiques des AOD dans les situations hémorragiques ou de chirurgies urgentes chez des patients sous ces nouveaux traitements.

D'après le rapport de l'ANSM (1), il existe des tests quantitatifs qui sont spécifiques des différents AOD :

- Pour le dabigatran : le Temps de Thrombine modifié (Hémoclot®) permet une approche indirect de la concentration du médicament.
- Pour le rivaroxaban et l'apixaban : le dosage de l'activité Anti-Xa permet une approche indirect de la concentration de ces médicaments.

Ces tests spécifiques ne sont pour l'instant disponibles que dans les hôpitaux, et principalement les Centres Hospitalo-Universitaires de « pointe » aux heures ouvrables.

Le GIHP (30) a fait des propositions pour les utiliser dans le cadre d'hémorragies graves ou de chirurgies qui sont les suivantes :

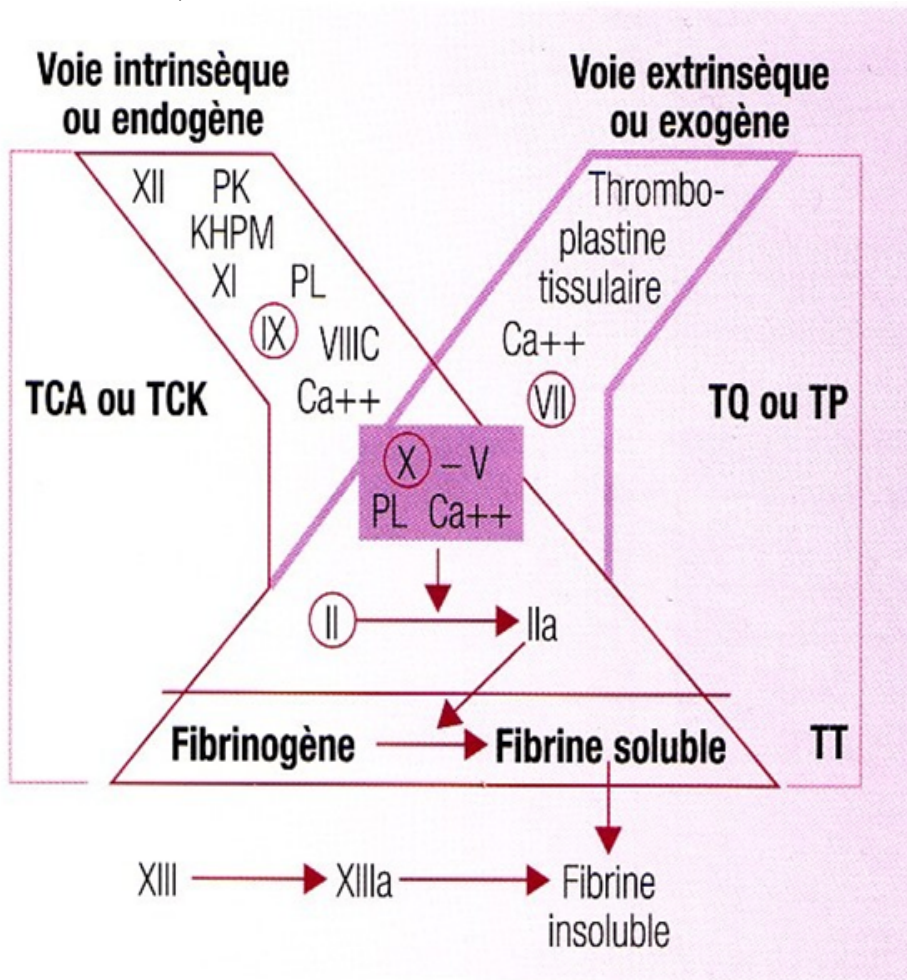
- Pour un dosage du dabigatran ou du rivaroxaban < 30 ng/mL : le risque hémorragique est faible donc une intervention ou un geste chirurgical en urgence est possible.

- Pour un dosage du dabigatran ou du rivaroxaban compris entre 30 ng/mL et 200 ng/mL : le risque hémorragique est non négligeable et l'intervention doit être reportée de 12 h avec un nouveau dosage à 12 heures plus tard.
- Pour un dosage du dabigatran ou du rivaroxaban compris entre 200 ng/mL et 400 ng/mL : l'intervention est à haut risque hémorragique et nécessite d'être reportée avec un nouveau dosage entre 12 h et 24 h.
- Pour un dosage du dabigatran ou du rivaroxaban >400 ng/mL : le risque hémorragique est majeure et l'intervention doit être reportée de la mesure du possible. Aucun délai n'est proposé mais il est fortement possible qu'il nécessiterait au moins 48 h pour un retour en dessous du seuil de 30 ng/mL.

Il est à rappeler toutefois, que ces dosages spécifiques n'ont pas encore établis une « zone de concentration usuelle » en accord avec une signification clinique (risque hémorragique et risque thrombotique) comme peut l'être l'INR avec les AVK. Ces propositions faites par le GIHP ne reposent pas encore sur des essais cliniques solides et ne peuvent être pris que comme des conseils et non des recommandations.

Les médecins sont en accord avec les recommandations sur l'absence de surveillance en routine des AOD, mais il est paradoxal qu'il existe des propositions de certaines sociétés savantes sur l'utilisation des tests biologiques, ce qui sous entend une probable remise en question de la non-surveillance biologique dans l'avenir.

Figure 8 - Schéma classique simplifié de la coagulation et tests standards TCA, TP, TT(Annick ANKRI).



c. Connaissance du traitement des accidents hémorragiques

Bien que des études (37) (38) soient en cours pour le développement d'antidote spécifique au dabigatran, au rivaroxaban et à l'apixaban, il n'existe à ce jour aucune antidote spécifique utilisable en routine, selon le rapport de l'ANSM (1) en 2014.

- 68% ont déclaré être « tout à fait d'accord » avec cette idée.
- 21% ont déclaré être « plutôt d'accord » avec cette idée.

Ceci est une preuve d'une bonne connaissance des AOD par les médecins généralistes.

En ce qui concerne la prise en charge des hémorragies ou des chirurgies urgentes chez les patients sous AOD, le GIHP (30) a fait des propositions pour antagoniser les AOD:

- Les Complexes Concentrés Prothrombiniques (CCP) correspond à quatre facteurs non activés (Kanokad®, Octaplex®, Confidex®). Le CCP a été étudié

sur des patients sains à des dose de 50ui/kg (39). Le risque thrombotique s'avère difficilement identifiable.

- Un CCP activé (FEIBA®) ; dans ce cas l'utilisation du FEIBA® n'a été rapporté qu'une seule fois chez l'être humain. Son action a été essentiellement extrapolé sur des données expérimentales et cliniques (40) concernant le fondaparinux (anti Xa par voie parentérale) ou le mélagatran (1^{er} anti IIa et retiré du marché).

- Le facteur VIIa humain recombinant (Novoseven®). Il n'a été testé que sur des modèles animaux, et semble avoir un effet limité sur le dabigatran et rivaroxaban.

Selon le GIHP, la sécurité, l'efficacité et les modalités d'utilisation de ces médicaments dans cette indication sont insuffisamment connues. C'est pourquoi ils ne seront utilisés qu'en seconde intention.

Les médecins de notre étude connaissent bien ces limites des AOD que sont l'absence d'antidote spécifique et des stratégies d'antagonisation.

d. Connaissance du risque chez les personnes âgées

L'utilisation des AOD chez les personnes âgées dans notre étude, représente pour :

- 55% des médecins un profond risque.
- 38% des médecins une réserve tant qu'à leur utilisation.

La dangerosité de ces nouveaux traitements dans cette tranche d'âge soulève une interrogation auprès des autorités de santé.

En effet, à de multiples reprises l'ANSM et l'AFSSAPS, ont mis en garde les prescripteurs sur le risque des AOD chez les personnes âgées. De nombreuses lettres d'information dont celle adressée en Avril 2012 (31), insistait sur le fait que l'âge >75 ans est un facteur risque de surdosage au même titre que l'insuffisance rénale, le faible poids corporel, certaines interactions médicamenteuses et certaines situations à risque hémorragiques. De nombreux cas rapportés de décès et d'hémorragies graves chez des personnes âgées ont été décrits le plus souvent dans l'indication de l'ACFA (31).

Toutefois certains auteurs (41) se sont intéressés aux sous groupes des patients de plus de 75ans et de plus de 80ans dans les différentes études cliniques de phase III. Ces auteurs concluent, aussi bien pour l'ACFA, que pour le traitement de la MTEV, une non-infériorité des AOD par rapport à la warfarine sur les événements thrombotiques et hémorragiques chez les personnes âgées de plus de 75ans.

Cependant dans l'étude RE-LY (12), le risque hémorragique augmente de façon plus significative en fonction de l'âge pour le dabigatran que pour la warfarine. C'est à dire que le bénéfice que peut avoir le dabigatran dans les études de phase III, est vrai pour des patients dits « jeunes », mais plus les patients sont âgés et moins ce bénéfice est vérifiable par rapport aux AVK.

Le seul traitement ayant un rapport bénéfice-risque favorable reste le rivaroxaban versus la warfarine dans le traitement de la MTEV.

Les auteurs de ces études préconisent la nécessité d'effectuer des études cliniques spécifiques de cette population pour pouvoir amener une réponse claire à cette question des AOD chez les personnes âgées.

Une étude danoise (42) a évalué l'efficacité et le risque du dabigatran dans l'ACFA non-valvulaire dans une cohorte de patients dite « dans la vraie vie », en comparaison avec la warfarine.

Cette étude est intéressante car elle comporte une proportion de 52% de personnes de plus de 75 ans pour le dabigatran 110mg et de 18% pour le dabigatran à la dose de 150mg alors que l'étude RELY (12) en comportait 40% de plus de 75ans. Cette proportion de personnes âgées dans cette cohorte se rapproche un peu plus de la vraie vie. Elle met en évidence une efficacité comparable pour les 2 doses de dabigatran (150mg et 110mg) par rapport à la warfarine. De plus pour le dabigatran à la dose réduite 110mg deux fois par jour, elle montre une baisse significative de la mortalité, des hémorragies intracérébrales ainsi que des hémorragies digestives

Toutefois ces résultats encourageants sont à pondérer, car le score CHADS2 est de 1,2 en moyenne pour la cohorte danoise bien plus bas que le score de 2,1 dans l'étude RELY. Ce score permet de quantifier le risque thromboembolique d'une ACFA chez un patient donné (2).

Cette étude a sélectionné une population avec un moindre risque embolique qui ne reflète pas donc pas le risque des personnes âgées.

Il est à noter qu'aucune autre étude équivalente n'a été effectuée « dans la vraie vie » pour le rivaroxaban et l'apixaban.

Hors les AOD à ce jour sont bien un risque pour cette population de personnes âgées (1)

Pour conclure, la réserve des généralistes est justifiée et aucune étude suffisamment solide n'a permis à ce jour de montrer une supériorité des AOD par rapport aux AVK.

e. Connaissance du risque chez les insuffisants rénaux

Au sujet des AOD associé à l'insuffisance rénale, de nombreuses études montrent un réel risque de surdosage et de risque hémorragique. L'élimination principalement rénale du dabigatran (80%) et partiellement pour le rivaroxaban (33%) et l'apixaban (25%) explique la survenue de ces risques.

Comme pour l'âge avancé, l'insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant identifié par l'ANSM (1) de surdosage et donc de risque hémorragique.

Selon l'étude épidémiologique néo-zélandaise (43), 44 événements hémorragiques sur les 78 rapportés étaient induits par le dabigatran, et parmi ces patients, 58% avaient une insuffisance rénale modéré à sévère.

L'ANSM en 2012 (44), recommande avant toute primo-prescription du dabigatran un contrôle systématique de la fonction rénale, mais aussi lors des situations à risque de détérioration de la fonction rénale tel que la déshydratation. Cette recommandation émane d'une alerte issue des autorités japonaises (45) ayant fait état d'accidents hémorragiques chez des patients traités par dabigatran avec une insuffisance rénale et un faible poids.

La fonction rénale doit être estimée selon la formule Cockcroft-Gault et non le MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) car dans toutes les études de phase III la fonction rénale a été évaluée selon la formule de Cockcroft. L'importance de l'utilisation de la formule de Cockcroft est attestée par l'étude britannique (46), dans laquelle 15% des patients de plus de 80 ans sous dabigatran présentaient une clairance < 30 mL /min avec la méthode de Cockcroft alors qu'elle était supérieure à 30 mL /min avec la formule MDRD. Ainsi en utilisant le MDRD, le risque de surdosage en dabigatran peut être sous estimé chez une proportion de patients.

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, les différentes études de phase III (13) (14) l'insuffisance rénale ne montrent pas d'augmentation évidente des événements hémorragiques dans le cas d'une insuffisance rénale. Toutefois dans l'étude ROCKET-AF (13), aucun patient ne présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min n'a été inclus dans l'étude. La dose réduite de rivaroxaban (15 mg/j) dans la RCP pour l'ACFA, pour une clairance entre 15 ml/min et 29 mL/min ne repose sur aucune base scientifique solide. La FDA n'a pas validé cette posologie du rivaroxaban pour cette indication du fait du manque de preuve.

Dans notre étude, 90% des médecins interrogés pensent qu'il existe un risque hémorragique lors d'une prescription des AOD chez les insuffisants rénaux :

- avec 65% « tout à fait d'accord » avec cette idée.
- avec 25% « plutôt d'accord » avec cette idée.

L'insuffisance rénale est bien facteur de risque identifiée dans les risques hémorragiques sous AOD, et est largement soulignée par les médecins interrogés dans notre étude. Les médecins généralistes sont critiques et connaissent les recommandations d'utilisation des AOD dans cette situation.

f. Connaissance des interactions alimentaires et médicamenteuses

Dans notre étude, les médecins interrogés sont 60% à penser qu'il existe des interactions alimentaires et médicamenteuses avec :

- avec 28% « tout à fait d'accord » avec cette idée.
- et 32% « plutôt d'accord » avec cette idée.

D'après les RCP du dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont des interactions médicamenteuses communes sont décrites :

-Contre-indication : par augmentation du risque hémorragique contre indiquant un traitement anticoagulant concomitant (héparine non fractionnée, les HBPM, le fondaparinux, les anticoagulants oraux AVK ou AOD).

- Par augmentation du risque hémorragique :

- Les antifongiques imidazolés (itraconazole, kétoconazole, posaconazole) par compétition avec la P-gp et inhibiteur CYP3A4.
- Les Anti-Inflammatoires Non Steroïdiens (AINS) et les antiagrégants plaquettaires par augmentation du risque hémorragique : aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.
- Inhibiteur de la protéase par inhibition de la P-gp et du CYP3A4 : ritonavir.

- Par diminution de l'effet anticoagulant :

- Les antibiotiques par induction P-gp et du CYP3A4 : la rifampicine
- Les anticonvulsivants par induction de la P-gp et CYP3A4 : carbamazépine, phénytoïne.

Le dabigatran a de plus des interactions médicamenteuses spécifiques :

-Contre-indication : dronédarone, itraconazole, kétoconazole, ciclosporine et tacrolimus par effet inhibiteur de la P-gp et du CYP3A4 augmentant le risque hémorragique.

- Par augmentation du risque hémorragique :

- Les antidépresseurs par risque hémorragique augmenté : Inhibiteur de la recapture de la serotonine et de la Noradrénaline et les Inhibiteurs de la recapture de la serotonine.
- Les anti-arythmiques par compétition avec la P-gp qui a pour effet une augmentation de la concentration en dabigatran:
 - i. L'amiodarone : nécessitant, dans l'indication prophylaxie MTEV post chirurgie, une diminution de la dose du dabigatran.
 - ii. La quinidine : nécessitant, dans l'indication prophylaxie MTEV post chirurgie, une diminution de la dose du dabigatran.
 - iii. Le vérapamil : nécessitant, dans l'indication prophylaxie MTEV post chirurgie en association à une insuffisance rénale modérée et dans la prévention d'événements thromboemboliques dans l'ACFA, une adaptation de dose.

Les interactions alimentaires sont rares, mis à part le jus de pamplemousse (47) ingéré de façon régulière, un inhibiteur de la P-gp et du CYP3A4, augmente alors le risque de surdosage.

Par ailleurs le millepertuis (1) étant un inducteur de la P-gp et à moindre niveau du CYP3A4 baisse aussi la concentration des AOD. Le dabigatran est particulièrement concerné par ce phénomène, alors que le rivaroxaban et l'apixaban le sont de moindre façon.

De plus pour le rivaroxaban à la dose de 15mg par prise, il nécessite d'être ingéré avec un bol alimentaire.

Ainsi les interactions alimentaires et médicamenteuses des AOD bien moindres que pour les AVK existent malgré le message rassurant des sociétés savantes et de l'industrie pharmaceutique. Dans notre étude une forte proportion des médecins (40%) ignore ce risque.

3. Prescription et perception vis à vis des AOD :

a. Prescription élevée d'AOD

84% des médecins ayant répondu à notre étude, ont prescrit des AOD.

Cette donnée semble aller dans le sens des dernières études épidémiologiques à l'instar des chiffres de l'étude de l'ANSM (1) des ventes des anticoagulants oraux de 2008 à 2013 indiquant une progression des prescriptions des AOD en France.

En effet, au 2ème trimestre 2012, 2,8% des anticoagulants prescrits en France étaient des AOD contre 29,3% au 3ème trimestre 2013.

Nous retrouvons une proportion de primo-prescripteurs importante et relativement étonnante dans notre étude. Ceux ci représentent 55% des prescripteurs des AOD.

Les données de 2013 de l'Assurance Maladie (48), lors d'une introduction d'un traitement anticoagulant vont à l'encontre du pourcentage de notre étude. En effet dans 35% des cas, les médecins généralistes prescrivaient en première intention des AOD contre 73% pour les cardiologues libéraux et 44% pour les médecins hospitaliers.

Toutefois ces chiffres de la CNAM sont rapportés à des volumes de médicaments prescrits et non, contrairement à notre étude, à une évaluation des pratiques individuelles de chaque médecin.

Cette proportion importante de primo-prescripteurs apparaît d'autant plus étonnante que les traitements anticoagulants sont en général introduits par les spécialistes confirmant le diagnostic (électrocardiogramme et échographie pour l'ACFA, échographie doppler veineux pour la MTEV).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la prescription importante des AOD dans notre étude :

(i) La prévalence des pathologies nécessitant une anticoagulation :

L'ACFA est la première indication de prescription d'AOD dans notre étude puisque 49% des médecins interrogés l'ont prescrit dans cette indication. La prévalence de cette pathologie retrouvée en médecine libérale peut effectivement expliquer l'importance de ce chiffre. On estime entre 600 000 et 1 Million (49) le nombre de personnes présentant une ACFA en France en 2013. Dans l'ACFA, un traitement anticoagulant au long cours est indiqué dans la majorité sauf en présence d'une contre-indication ou d'un score CHA2DS2-VASc < 1. En

effet, 85% des patients présentent un score CHA2DS2-VASc (2) supérieur ou égal à 1 selon la cohorte mondiale d'Olesen (50) et nécessitent donc un traitement anticoagulant.

De plus, la société européenne de cardiologie a largement favorisé, avec des recommandations de grade A (2), la prescription des AOD plutôt que des AVK. Ainsi les cardiologues ont été encouragés à la prescription des AOD par leur société savante et ont par la suite influencé la pratique des médecins généralistes.

Cette idée est corroborée dans notre étude, en effet 59,4% des médecins généralistes ont pris connaissance des AOD par la prescription de leurs confrères.

La MTEV représente la 2^{ème} étiologie de prescription des AOD correspondant. 27% des médecins interrogés les prescrivent dans cette indication. L'incidence annuelle de la MTEV est de 1,83 pour 1000 habitants (44), en extrapolant à la population française nous estimons environ 200 000 personnes présentant une MTEV par an en France.

Cette pathologie concerne une population cible plus jeune, avec moins de comorbidités que celle de l'ACFA. On peut considérer qu'elle représente un moindre frein à la prescription des AOD par les médecins généralistes.

(ii) La simplicité d'utilisation des AOD :

85% des médecins considèrent la simplicité d'utilisation des AOD comme un intérêt. En effet, les doses d'AOD sont définies selon les indications et nécessitent rarement de modifications au cours de traitement.

Les AOD ne requièrent pas de chevauchement à l'instauration du traitement avec un autre anticoagulant à la différence des AVK. Ce chevauchement de 2 anticoagulants n'étant pas nécessaire avec les AOD, ils simplifient donc l'instauration d'un traitement anticoagulant. De surcroit, il est établi (51) que le risque hémorragique des AVK est plus élevé dans cette période de relais avec un autre anticoagulant.

Cette simplicité d'utilisation de ces nouveaux traitements est relative. Plusieurs posologies sont disponibles pour un même AOD et sont autant de sources d'erreurs pour le médecin généraliste. (Tableaux II et III)

(iii) Le confort pour le patient :

67,5% des médecins généralistes dans notre étude considèrent que le confort de traitement par AOD influence leur prescription.

En effet, il n'y a pas de contrôle biologique de routine recommandé. Cette absence de prélèvement biologique régulier est une réelle amélioration de la qualité de vie pour les patients. De ce point de vu, chez des patients avec une activité professionnelle confrontés à des déplacements réguliers ou des voyages à l'étranger, les AOD représentent un réel avantage au quotidien par rapport aux contraintes des AVK.

Les AVK eux nécessitent un contrôle mensuel de l'INR (1), des périodes d'équilibrage lorsque l'INR est en dehors de l'intervalle thérapeutique faisant intervenir le médecin généraliste, le laboratoire et le patient. Ainsi les AOD permettent de libérer du temps aux médecins généralistes à l'équilibration du traitement anticoagulant et donc encourager leurs prescriptions.

Toutefois, plusieurs études (52) (53), montrent une absence de réduction de la qualité de vie ressentie par les patients sous AVK. Le confort ressenti du patient n'est pas toujours le confort espéré par le praticien. Aussi il est à prendre en compte, que certain patient réclame un suivi biologique de l'activité anticoagulante de leur traitement.

La surveillance mensuelle loin de représenter une contrainte, revêt une dimension rassurante pour certains d'entre eux.

(iv) L'amélioration de l'observance :

Pour 41% des médecins généralistes interrogés les AOD peuvent améliorer l'observance au traitement anticoagulant, ce qui est en accord avec les études de phase III qui ont permis l'obtention des AMM de chaque AOD, au cours des quelles l'adhérence au traitement variait entre 71% et 98%. De plus, dans une étude de vétérans de l'armée américaine (54), un taux de 28% de patients inobservants au traitement par dabigatran a été retrouvé.

Pour les AVK, la proportion de patients inobservants est comprise entre 22% et 58% (55) suivant les études. Chez les patients inobservants, le temps passé dans l'intervalle thérapeutique est estimée entre 34% et 43% (56). Ce qui est loin des 70% recommandés (57).

Toutefois cette adhérence aux AOD sera à réévaluer au long cours et dans la vraie vie en fonction des nouvelles études. L'absence de suivi biologique peut minimiser l'importance du traitement et faire baisser l'adhérence aux AOD. Cette absence de suivi biologique ne semble pas être la crainte de la majorité des médecins dans notre étude. En effet, seulement 30% des médecins s'inquiètent de l'absence d'évaluation de l'activité anticoagulante des AOD.

Par ailleurs, certains AOD nécessitent deux prises par jours comme le dabigatran dans l'indication de l'ACFA, comme le rivaroxaban dans l'indication de la prévention post syndrome coronarien ou dans le traitement de la TVP/EP lors de la phase aiguë et comme l'apixaban dans toutes ses indications (Tableau II).

La prise des AOD est à comparer à celle des AVK qui sont en une seule prise par jour.

Il a été montré que l'adhérence à un traitement diminue avec le nombre de prise journalière (58). Ainsi nous pouvons nous questionner sur l'adhérence des patients sous AVK qui seront « switchés » vers un AOD. Seront-ils plus compliants aux AOD en deux prises journalières ?

Au total, l'amélioration possible de la compliance aux AOD peut être un argument à leur prescription par les médecins généralistes.

(v) Les interactions médicamenteuses et alimentaires :

Les interactions médicamenteuses et alimentaires annoncées moins fréquentes sous AOD que sous AVK sont un argument supplémentaire pour 23% des médecins pour prescrire des AOD. En effet, pour les AVK de nombreuses interactions médicamenteuses ou alimentaires sont responsables de déséquilibre du traitement anticoagulant et source de contrôles biologiques fréquents.

Cependant pour le dabigatran, des interactions avec plusieurs anti-arythmiques (vérapamil, amiodarone nécessitant une prudence et la dronédarone qui est contre indiquée) posent un problème lors de l'utilisation de cet AOD dans l'indication de l'ACFA. Ces anti-arythmiques sont largement prescrits pour l'ACFA en France, et nécessitent pour les prescripteurs une vigilance et une adaptation des posologies si nécessaire (Tableau III). Les interactions médicamenteuses sont aussi décrites pour les 2 autres AOD.

(vi) Les autres variables influençant la prescription d'AOD (Figure 5, 6 et 7)

D'autres éléments ont été identifiés dans notre étude ayant pu favoriser la prescription d'AOD :

- Notre étude retrouve une proportion significativement plus élevée de prescripteurs hommes par rapport aux prescripteurs femmes (71,2% versus 49,3%) ($p=0,01$).
- Cette différence significative (83,7% versus 59,7%) ($p=0,002$) entre les hommes et les femmes est aussi présente lorsque l'on compare les primo-prescripteurs et les médecins ayant uniquement renouvelés les AOD.

- Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature (59) qui décrivent des profils types de médecins semblables aux nôtres : ainsi les médecins « suiveurs » sont plus fréquemment des médecins de sexe féminin, avec une faible activité de prescription. Une plus grande prudence de la part des femmes médecins par rapport aux hommes médecins peut en être la cause, ce qui pourrait expliquer cette plus grande proportion d'hommes primo-prescripteurs que de femmes primo-prescripteurs d'AOD.

- Par ailleurs une plus forte proportion de primo-prescripteurs apparaît chez les médecins installés depuis plus de 20 ans (75,5%) en comparaison à ceux installés depuis moins de 20 ans (24,4%) ($p=0,02$). Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer, d'une part les jeunes médecins semblent plus prudents dans leurs prescriptions de nouvelles molécules et d'autre part les problèmes posés par l'équilibre du traitement AVK et les contraintes de la surveillance vécues par les médecins plus âgés les conduisent à plus de facilités de prescription.
- Nous constatons de plus, une plus forte proportion, chez les primo-prescripteurs d'AOD versus les « renouvelleurs exclusifs », de médecins ayant déclaré avoir connu ces médicaments par le biais de visiteurs médicaux (76,7% vs 40,5%) ($p<0,001$). Nous pouvons ainsi constater l'impact de l'industrie pharmaceutique sur la prescription des AOD. Dans le travail de thèse de Krieger (60) analysant la perception des médecins généralistes et spécialistes dans leur comportement vis à vis de la prescription des AOD, 77% des cardiologues déclarent avoir reçu une informations de la part des visiteurs médicaux contre seulement 32% pour les médecins généralistes. Ainsi les primo-prescripteurs de notre étude, ont été influencés par les données de la visite médicale.
- Il existe une plus grande proportion de médecins ayant connu les AOD par le biais de formation (DIU/DU, Formation Médicale Continue (FMC)) chez les primo-prescripteurs (48,8% vs 30,4%) ($p=0,014$). « Etonnamment », les formations semblent être un facteur favorisant à la primo-prescription des AOD. Nous pouvons émettre l'hypothèse que, grâce à ces formations, les médecins, connaissant les conditions et les situations à risque de prescription des AOD, sont plus en confiance vis à vis de ces nouvelles molécules. Toutefois il n'est pas à exclure la présence dans ces formations d'intervenants avec conflits d'intérêts favorisant eux-mêmes la prescription de ces nouveaux traitements.
- A l'inverse, les médecins ayant connu les AOD par le biais de prescriptions de confrères sont proportionnellement plus importants chez les « renouvelleurs » exclusifs (63,7%) que chez les primo-prescripteurs (41,8%) ($p=0,002$).

Ceci confirme le fait qu'il puisse exister 2 types de prescripteurs, d'une part les « suiveurs » qui sont amenés à renouveler les nouvelles molécules introduites par les médecins spécialistes et d'autre part les médecins novateurs qui sont plutôt à l'écoute du message délivré par l'industrie pharmaceutiques et/ou sont enclin à se former.

Par ailleurs une attitude de prescription de certains médecins de notre étude est étonnante. En effet, plus de 13% (39/155) des médecins ayant prescrit des AOD, l'ont fait en prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées de PTH et PTG.

Dans cette indication, les initiateurs d'AOD sont en général les orthopédistes en post-chirurgie. D'autant plus que pour cette indication, la durée de traitement par AOD est de 10 à 14 jours en post-PTG et de 28 à 38 jours en post-PTH.

Ces durées de traitement sont relativement courtes ce qui limite la possibilité de renouvellement des AOD par les médecins traitants. Cette proportion non négligeable de médecins généralistes ayant prescrit des AOD dans cette indication, questionne et ne donne pas de réponse, dans notre étude.

b. Perception vis à vis des AOD

Certains éléments de notre étude montrent que les médecins généralistes ne sont pas parfaitement rassurés vis à vis des AOD pour les raisons suivantes :

(i) L'absence d'antidote.

85% des médecins estiment que l'absence d'antidote spécifique est un frein à la prescription des AOD.

(ii) Le risque hémorragique.

44% des médecins de notre étude pensent que la balance bénéfice-risque des AOD est défavorable. Cette réponse met en évidence la crainte du risque hémorragique des AOD.

Bien que les études de phase III ne montrent pas de surrisque hémorragique par rapport à la warfarine, les médecins généralistes par cette réponse font preuve de méfiance. De surcroît les nombreuses lettres de mise en garde que nous avons évoquées précédemment de l'ANSM et de l'HAS (3) peuvent participer à cette méfiance. Un parallèle peut être fait avec les événements indésirables induits par le Médiator® et la contraception orale 3ème et 4ème génération.

Ainsi les médecins, paraissent douter de l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité qui serait apportés par ces nouveaux traitements.

En effet, ils sont seulement 10,2% (19/185) à penser que les AOD améliorent l'effet anticoagulant, 11,8% (22/185) à penser qu'il y a une amélioration de la sécurité pour les patients.

Ce ressenti est confirmé par les données des Améliorations du Service Médicale Rendu (ASMR) attribuées pour les AOD. Elles sont toutes de niveau V (Absence de progrès thérapeutique) sauf pour l'apixaban et le rivaroxaban dans l'indication de la prévention de la thromboprophylaxie post chirurgie programmée de PTH où elle est de niveau IV (progrès mineure).

Les données récentes de 2 études françaises parues en Juillet 2014 rassurent toutefois la communauté savante:

- L'étude NACORA (51) menée par la CNAM portant sur 71 589 patients (dont 12 403 pour le dabigatran et 10 436 pour le rivaroxaban) sur la période de Juillet 2012 à Décembre 2012, a évalué les événements hémorragiques et thrombotiques du dabigatran et du rivaroxaban en comparaison aux AVK (fluindione et warfarine), dans les 90 jours suivants leur introduction chez des patients naïfs de tout traitement anticoagulant.

Elle ne montre pas de risque hémorragique majoré ni de baisse de l'efficacité aussi bien pour le dabigatran que pour le rivaroxaban versus les AVK.

Ces données sont plutôt rassurantes dans le contexte de confusion vis à vis des AOD connu ces 3 dernières années. Toutefois les auteurs révèlent que ces résultats ne peuvent être valables que sur une courte période (90 jours).

- L'étude épidémiologique NACORA-switch (61) évalue le risque d'événements hémorragiques, thrombotiques et d'infarctus du myocarde lors du changement d'un traitement anticoagulant (AVK vers AOD) dit « switch » versus les patients « non-switch » (AVK). La population était de 24 820 personnes avec 9 520 patients « switch » et 15300 « non-switch ». La durée d'évaluation de la survenue des événements indésirables était de 4 mois après le « switch ». Les indications de traitement anticoagulant étaient l'ACFA non valvulaire et la MTEV.

Elle ne retrouve pas d'augmentation du risque hémorragique (0,5% d'événements hémorragiques pour le groupe « switch » versus 0,6% pour le groupe « non switch »), ni d'augmentation d'événements thrombotiques ou d'infarctus du myocarde. Toutefois d'après les auteurs, ces résultats manquent de puissance et nécessiteraient une durée d'observation plus longue sur une plus grande population.

Ces résultats de ces 2 études françaises sont encourageants et semblent aller dans le sens d'autres études de cohortes tel que le registre danois (42) ou le registre américain (62).

(iii) La modification d'un traitement par AOD.

49% des médecins ayant répondu au questionnaire, ont modifié un traitement par AOD prescrit par un confrère :

- La 1^{ère} raison de modification citée est le risque hémorragique pour 49% (45/91) d'entre eux. Les mésusages et les prescriptions d'AOD dans des situations à risque peuvent être une explication de ces modifications d'AOD.

En effet, selon une étude de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie sur les prescriptions des AOD sur le dernier trimestre 2012 (CNAM) (48), 15% des AOD avaient été prescrits en co-prescription avec un antiagrégant plaquettaire et 21% en co-prescription avec de l'amiodarone qui augmente le risque hémorragique lors de la prise de dabigatran.

D'autre part, 10% des AOD étaient prescrits aux personnes âgées de plus de 80 ans, correspondant à une population nécessitant une adaptation posologique (Tableau 3).

Parmi les médecins ayant modifié un traitement AOD, 11% (10/91) ont déclaré l'avoir fait en changeant la posologie de l'AOD. Cette donnée va dans le sens de la présence de prescription non appropriée d'AOD.

- La présence de contre-indications représente la 2^{ème} raison de modification d'un traitement dans notre étude, avec 38% des médecins interrogés (soit 35 médecins sur 91).

Selon l'étude de la CNAM (48), lors du 2^{ème} trimestre 2012, 5 à 10 % des AOD étaient prescrits hors indication ou dans le cadre de contre-indications tel que l'insuffisance hépatocellulaire, l'insuffisance rénale chronique ou l'ACFA associée à une valvulopathie.

Dans ce sens une lettre de l'ANSM a été adressée aux praticiens en Janvier 2013, rappelant une non-autorisation des AOD chez des patients étant porteurs de valves mécaniques (32). Cette lettre d'information fait suite à une étude de phase II RE-ALIGN (63) comparant le dabigatran 150 mg, 2 fois par jour ou 300 mg, 2 fois par jour à la warfarine chez 252 patients ayant eu un remplacement chirurgical de la valve mitrale.

En raison de l'augmentation significative des événements thrombotiques (AVC ischémique / Thrombose sur valve) et hémorragiques l'étude a été interrompue.

- Le principe de précaution est la 3^{ème} raison pouvant expliquer la modification des médecins généralistes d'une prescription d'AOD d'un confrère.

En effet dans notre étude, 30,8% (28/91) l'ont modifiée par précaution. Cela attire notre attention sur la méfiance de certains médecins généralistes vis à vis à des AOD.

En s'intéressant à la pratique des médecins lors de leur modification d'un traitement par AOD, 91% des médecins l'ont effectué en le remplaçant par un AVK.

Il aurait été intéressant de demander aux médecins généralistes quel relais avait été fait et s'il avait été fait en respectant les recommandations (1).

Le remplacement des AOD par les AVK est standardisée d'après les recommandations de l'ANSM 2014 (1) :

- Pour le dabigatran, l'AVK est introduit :
 - o 3 jours avant l'arrêt du dabigatran si la clairance de la créatinine > 50 mL/min.
 - o 2 jours avant l'arrêt du dabigatran si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 50 mL/min.
 - o Dans les 2 cas, il y a chevauchement de l'AVK avec le dabigatran.
- Pour le rivaroxaban et l'apixaban, un chevauchement s'effectue avec l'AVK. Un INR est mesuré 48 h après le début de l'AVK et juste avant la prise de l'AOD. L'arrêt de l'AOD se fait lorsque l'INR est supérieur ou égal à 2.

Un dosage d'INR doit être fait systématiquement avant un switch de l'AOD par un AVK.

Par ailleurs, 3% (3/91) des médecins ont remplacé les AOD par un antiagrégant plaquettaire sans que l'indication ne soit précisée.

Le remplacement d'un AOD par antiagrégant plaquettaire dans l'indication de l'ACFA, est clairement critiquée par les recommandations de l'ESC (2).

Cette stratégie est réservée uniquement au patient refusant les anticoagulants.

Dans ce cas, le traitement correspond à une bithérapie par (grade B) (2) l'aspirine 75 mg ou 100 mg associé à du clopidogrel 75 mg ou correspond à l'aspirine seule (75-325 mg) avec une efficacité moindre.

Il est à souligner que ces remplacements par des antiagrégants plaquettares ne concernent qu'une partie minime de notre échantillon, ce qui montre que les médecins généralistes suivent les recommandations de la littérature scientifique.

Deux médecins ont remplacé un AOD par un autre AOD sans qu'ils ne soient cités. Cette méthode n'est aucunement validée, et peut amenée à de graves risques hémorragiques surtout s'il y a un chevauchement des 2 traitements.

(iv) Les effets indésirables induits par les AOD.

Ils sont 43,8% à estimer que les effets indésirables aux AOD peuvent être un frein à leur diffusion.

D'après l'ANSM (1), des effets indésirables avec les AOD ont été signalés, avec au premier plan, des troubles digestifs en particulier des dyspepsies et nausées pour le dabigatran et des diarrhées pour le rivaroxaban.

L'étude RE-COVER (17) retrouve une majoration des interruptions de traitement sous dabigatran par rapport à la warfarine significativement (9% sous dabigatran versus 6,8% sous warfarine $p=0,05$), la dyspepsie étant significativement plus présente sous dabigatran que sous warfarine ($p<0,001$).

Cette tendance est confirmée dans l'étude RELY (12), avec une majoration des interruptions de traitement sous dabigatran par rapport à la warfarine ($p<0,001$) avec au premier plan les dyspepsies ($p<0,001$).

Pour le rivaroxaban, il manque des données sur les interruptions de traitement dans l'étude ROCKET-AF (13) mais dans les études EINSTEIN-EP (16) et EINSTEIN (15), les effets indésirables n'apparaissent pas significativement plus importants sous rivaroxaban par rapport aux AVK.

Dans les études de phase III, aucun événement indésirable ne semble avoir été significativement plus important sous apixaban par rapport au traitement de référence.

D'après notre étude, ces effets indésirables des AOD, qui peuvent induire une mauvaise observance, semblent être un frein supplémentaire à leur prescription par les médecins généralistes.

Dans les rapports de pharmacovigilance nationales (49) seul les effets indésirables graves semblent être déclarés pour les AOD. Les effets indésirables « mineurs » tel que la dyspepsie ne sont pas comptabilisés. Il est ainsi difficile d'estimer les effets indésirables « mineurs » dans la « vraie vie » cependant ils semblent être non négligeables au vu des 43,8% des médecins pensant qu'ils sont un frein à leurs prescriptions.

(v) Le coût élevé des AOD

40,5% des médecins remarquent que le coût de ces nouveaux traitements est un inconvénient. En effet pour le cas de l'ACFA ou de la MTEV avec facteur de risque de récurrence, un traitement anticoagulant à vie est le plus souvent nécessaire.

C'est pour cela que le coût direct du traitement associé aux coûts indirects (prévention du risque thrombotique, hospitalisations dues aux effets indésirables des traitements, séquelles des complications des effets indésirables des anticoagulants...) nécessitent d'être étudiés pour trancher sur le bénéfice économique d'un médicament.

A ce jour, le coût d'un traitement par AOD est six fois plus élevé que celui par AVK : 75 euros par mois pour le premier, contre 12,5 euros par mois pour le second (surveillance biologique comprise) (47).

En l'état de la littérature, le rapport coût efficacité est encore très incertain (64) (65).

De plus, Cohen auteur de l'article paru dans le BMJ (66), reproche au laboratoire Boehringer® d'avoir dissimulé des informations concernant la nécessité de contrôler l'activité anticoagulante du dabigatran dans l'étude RELY. Sans cette contrainte, la prescription du dabigatran apparaît dès lors, moins contraignante et donc plus attractive pour sa commercialisation.

Si ces informations sont fondées et confirmées, la question quant au positionnement éthique sur lequel repose le plan marketing du laboratoire est posée.

Notre étude s'est déroulée avant la parution de cette information, les médecins généralistes interrogés n'avaient donc pas eu accès à celle ci, au moment de notre étude.

La diffusion de cette information aurait vraisemblablement eu une incidence sur notre étude aussi, on peut supposer une majoration de la défiance des médecins généralistes à l'égard des AOD.

(vi) Avenir des AOD

Cette méfiance que peuvent ressentir les médecins généralistes vis à vis des AOD se vérifie sur la question « Pensez vous que les AVK seront remplacés à terme par les AOD ? ».

En effet, ils sont 54% à avoir un avis négatif sur la question (37% « plutôt pas d'accord » et 17% « pas d'accord du tout ») et 11% n'ayant pas d'opinion sur la question.

Il semble normal qu'une majorité de médecins généralistes soient réservés au sujet de ces nouveaux traitements pour des raisons diverses, que nous avons vu précédemment.

Un manque de pratique de prescription, un effet d'attente de résultats à long terme, des avis divergents des spécialistes sur la question de sécurité des AOD, sont des raisons identifiées qui conditionnent la méfiance des médecins.

Néanmoins cette question révèle aussi une méfiance à long terme. En effet dans notre étude 54% des médecins interrogés, pensent que les AOD ne sont pas une alternative aux traitements de référence malgré tous leurs inconvénients.

Nous avons effectués un appariement des médecins « pas d'accord du tout » avec les médecins « plutôt pas d'accord » et les médecins « plutôt d'accord » avec les médecins « tout a fait d'accord ».

D'après cet appariement, la proportion de prescripteurs d'AOD est plus grande chez les médecins optimistes en comparaison avec les médecins pessimistes quant à l'avenir des AOD. (96,8% versus 78,1%) ($p < 0,01$). La même tendance est retrouvée chez les médecins primo prescripteurs (63,5% versus 37,2%) ($p = 0,01$). Alors que les médecins ayant modifié un traitement par AOD sont significativement plus pessimistes que les médecins n'ayant jamais modifié un traitement par AOD ($p < 0,01$).

Ces 2 éléments de notre étude, nous amènent à penser qu'il y a 2 profils de médecins qui se dégagent.

D'une part des prescripteurs d'AOD, ayant une réelle confiance envers ces nouveaux traitements et d'autre part des médecins, non primo-prescripteurs d'AOD, modifiant les traitements prescrits par leur confrère.

4. Événements hémorragiques, Pharmacovigilance et AOD :

Nous nous sommes intéressés aux hémorragies sous AOD observées par les médecins généralistes.

29,7% (55/185) des médecins de notre étude ont été le témoin d'un incident hémorragique sous AOD.

Ce chiffre reste difficile à interpréter par l'absence de précision quant au nombre d'hémorragies sous AOD dont chaque médecin a été le témoin.

Parmi les AOD, le rivaroxaban est désigné par 63% (35/55) des médecins généralistes alors qu'ils sont 56,3% (31/55) pour le dabigatran et 1,8% (1/55) pour l'apixaban ayant été cités comme responsable d'hémorragies.

Cette répartition entre les AOD vis à vis des accidents hémorragiques est en accord avec les proportions de prescription de ceux-ci d'après le rapport de l'ANSM 2014 (1).

En effet, depuis avril 2013, le rivaroxaban est l'AOD le plus prescrit devant le dabigatran (0,17% des bénéficiaires du régime général en 2013 sous rivaroxaban versus 0,12% sous dabigatran).

L'apixaban est prescrit de façon marginal du fait de ces indications limitées sur la période de notre étude (prévention thromboembolique post chirurgie PTH ou PTG et l'ACFA l'AMM n'étant disponible que depuis avril 2013). La faible prescription de celui-ci, en explique la faible proportion de médecins l'ayant rendu responsable d'hémorragies dans notre étude.

Ces résultats sont en accord avec les données du comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM fin 2013 (67), un nombre plus important d'hémorragies a été signalé sous rivaroxaban par rapport au dabigatran (895 hémorragies versus 802 hémorragies) entre décembre 2008 et décembre 2013.

Il n'y a pas de données disponibles pour l'apixaban. Cette étude révèle aussi la présence de 175 cas de décès sous dabigatran dont 116 par hémorragies et 127 cas de décès sous rivaroxaban dont 82 par hémorragies. Les décès suites aux hémorragies n'ont pas été pris en compte dans notre étude du fait de leur faible fréquence, notre population étudiée étant trop réduite.

Nous nous sommes intéressés par ailleurs, aux types d'hémorragies déclarées par les médecins généralistes.

Dans notre étude, les hémorragies digestives sont les hémorragies les plus citées avec 22 médecins sur 55.

Cette donnée corrobore les données du comité technique de pharmacovigilance (67) qui retrouve une prédominance d'hémorragies digestives parmi les hémorragies recensées. Sur les 802 hémorragies déclarées pour le dabigatran, 48% étaient des hémorragies digestives alors que pour le rivaroxaban seulement 24%.

Cette tendance est observée dans notre étude, avec 13 médecins ayant déclaré des hémorragies digestives sous dabigatran contre seulement 5 médecins l'ont fait pour le rivaroxaban.

À noter un biais d'information dans cette interprétation, 9 médecins ont déclaré des hémorragies sous 2 AOD à la fois, sans spécifier le type d'hémorragie pour chacun des AOD. Il y a une perte d'information ne permettant pas d'extrapoler ces résultats.

Cette tendance se vérifie dans l'étude RELY (12), où l'on observe une augmentation des hémorragies digestives sous dabigatran par rapport à la warfarine (risque relatif à 1,50 pour le dabigatran 150mg versus 1,36 pour la warfarine $p < 0,001$). Cette tendance est-elle aussi retrouvée pour le rivaroxaban (13), mais de façon moins marquée que pour le dabigatran.

Notre étude, semble valider une faible proportion d'hémorragies cérébrales sous AOD.

En effet, seul 5 médecins ont déclaré des hémorragies cérébrales sans prédominance pour un AOD en particulier.

Ces résultats confirment les données des études de phase III. Pour l'étude RE-LY (12), le taux d'hémorragies intracérébrales par années pour le dabigatran 110mg est de 0,23% et 0,30% pour le dabigatran 150mg tous les 2 significativement plus bas que la warfarine avec un taux de 0,74% ($p < 0,001$).

Ces informations sont identiques dans le rapport de pharmacovigilance de décembre 2013 (67), avec seulement 11% d'hémorragies cérébrales pour le dabigatran et 13% pour le rivaroxaban.

Par ailleurs nous nous sommes intéressés aux déclarations des événements hémorragiques par les médecins généralistes à la pharmacovigilance.

16,3% (9/55) les ont déclarés, bien que la déclaration auprès de la pharmacovigilance fasse partie du code de la santé publique (article R. 5144.19).

Ces signalements restent insuffisamment déclarés par les médecins. L'aspect chronophage de la procédure est l'élément principal cité par les professionnels de santé.

Une étude a montré que si un médecin généraliste déclarait tous les effets indésirables dont il était le témoin, il en déclarerait un tous les 2 jours (68).

La lourdeur de la procédure, le manque de retour aux notificateurs et le mode de notification par voie postale (69) sont, tout autant, des freins identifiés à la pratique des signalements. L'allègement de ces procédures de signalements ne semble pas être connu des médecins.

A noter que depuis 2011, l'ANSM a étendu les notifications des effets indésirables aux patients pour palier à la sous-déclaration des praticiens. Nous avons peu de recul sur ces déclarations des patients, mais elles apparaissent assez proches de celles mentionnées par les médecins (70).

Les déclarations des effets indésirables sont primordiales dans le suivi de ces nouveaux traitements même si effectivement ces déclarations sont ressenties comme contraignantes par les professionnels de santé.

5. Limites de l'étude

L'étude qui a été réalisée a permis de recueillir au début de l'année 2014, 185 questionnaires de médecins généralistes de France métropolitaine. Notre choix d'un questionnaire adressé par internet associé à un appel téléphonique préalable a permis d'obtenir un taux de participation proche de 33%.

Dans les études d'évaluation des pratiques des médecins généralistes par questionnaires adressés par courrier ou par internet de manière « impersonnelle », le taux de participation est en général proche de 5% donc loin du taux obtenu dans notre étude.

D'autre part notre étude s'est attachée à recueillir les avis des médecins généralistes de manière variée au niveau géographique. En effet, nous avons sélectionnés 5 régions différentes tirées au hasard, permettant de limiter les biais de confusion, que peuvent être la sélection d'une localité ou d'une région de médecins influencés par des habitudes d'un service hospitalier ou de spécialistes plutôt « optimiste » à propos de ces nouvelles molécules.

Toutefois, il existe des biais de sélection dans notre étude.

Le premier étant l'exclusion de médecins n'utilisant pas internet (5%) dans leur quotidien. Nous pouvons être amenés à considérer que ces médecins n'ont pas les mêmes recours au formation continue que les médecins ayant internet et donc peut être moins au fait des avancées scientifiques.

Le second biais, est la sélection de médecins étant intéressés par le thème des AOD. Ces médecins sont peut être plus au fait des caractéristiques de ces nouveaux traitements, ce qui se retrouve dans notre étude avec 100% des médecins ayant déclaré « connaître les AOD ». Probablement que les médecins connaissant peu ces nouvelles molécules, ont été amenés à ne pas vouloir participer à notre étude.

Le troisième biais, est la sélection de médecins travaillant en milieu rural. En effet dans notre étude, 77% des médecins sélectionnés étaient issu du milieu rural ou semi-rural ce qui est nettement plus important que dans la population nationale de médecins généralistes. Cependant il reste à prouver que ces médecins ont une pratique et une expérience différentes des médecins dits « urbains ».

Cette étude étant une enquête de sondage, elle repose sur des données déclaratives. Cela suggère un biais de mémoire. Si les connaissances et les opinions peuvent être jugées comme étant valides dans le cadre d'un sondage, les pratiques déclarées ne sont en revanche pas forcément le reflet de la réalité.

6. Perspectives de l'étude

Une proportion importante de prescripteurs (84%) et de primo-prescripteurs (55%) d'AOD ont été retrouvée dans notre étude. Ces données sont déclaratives et non quantitatives, le but étant d'estimer les pratiques des médecins généralistes et non de quantifier leurs prescriptions individuellement. L'objectif étant de simplifier le questionnaire pour espérer obtenir une participation suffisante à notre étude.

Ainsi des études permettant de préciser la prescription des médecins généralistes pourrait être envisagées pour préciser cette tendance de prescription mise en évidence dans notre enquête.

Par ailleurs, nous avons tenté d'approcher le risque hémorragique des AOD ressenti par les médecins généralistes. Notre questionnaire a permis de mettre en évidence une proportion de 29,7% de médecins ayant été les témoins d'hémorragies sous AOD. Par esprit de simplification du questionnaire, les hémorragies déclarées non pas été quantifiées individuellement et ne permettent donc pas de comparer ces résultats à ceux de la pharmacovigilance. Il est à envisager ainsi des études permettant de quantifier le nombre d'hémorragies dont ont été les témoins les médecins dans leur « patientèle ». Ceci permettrait d'obtenir un meilleur aperçu du risque hémorragique dans la vie réelle des AOD. Nous pourrions imaginer nous intéresser également aux autres effets indésirables (thromboses, troubles digestifs, etc...) des AOD en parallèle des hémorragies. D'autant plus que notre étude révèle que 44,8% des médecins jugent l'intolérance des patients aux AOD comme un frein à leur prescription.

CONCLUSION :

Cette enquête transversale par web-questionnaire a interrogé 185 médecins généralistes, libéraux exerçants dans 5 régions métropolitaines françaises, sur leurs usages, leur connaissance, leur perception des AOD en 2014.

Elle nous a permis de mettre en évidence une connaissance des AOD par les médecins généralistes, ils sont en effet 100% à avoir déclaré les connaître. Les connaissances sur le suivi biologique de routine, l'absence d'antidote, le risque dans les populations d'insuffisants rénaux et gériatriques des AOD, sont satisfaisantes de la part de la majorité des médecins généralistes interrogés.

54% des médecins sont pessimistes quant au remplacement des AVK par les AOD à l'avenir, ce qui met en évidence une certaine méfiance vis à vis de ces nouvelles thérapeutiques accessibles actuellement dans la plupart des indications d'anticoagulation. L'absence d'antidote, le risque hémorragique, la tolérance des patients aux AOD et le coût de ces nouveaux traitements, sont les principaux freins cités par les médecins interrogés.

Malgré une perception des AOD négative, notre étude a permis de constater une proportion de 84% de prescripteurs et de 55% de primo-prescripteurs. Cette proportion est supérieure à nos attentes au regard des différentes alertes de l'ANSM et de l'HAS et de la controverse que peuvent avoir les AOD actuellement dans le milieu médical. Les facteurs favorisant de la prescription d'AOD sont les visiteurs médicaux ($p=0,001$), les formations tel que les FMC ou DU/DIU ($p=0,014$), le sexe masculin ($p=0,02$) et l'ancienneté d'installation ($p=0,001$).

Ils sont 29,7% à avoir été les témoins d'hémorragies sous AOD avec une prédominance d'hémorragies digestives et une faible proportion d'hémorragies cérébrales. Cette estimation est en accord avec les données récentes de pharmacovigilance. Seul 16,3% ont déclaré ces événements hémorragiques à la pharmacovigilance. La déclaration à la pharmacovigilance reste un point critique.

Les AOD sont de nouvelles molécules qui prennent une nouvelle place dans l'arsenal thérapeutique des praticiens mais qui soulèvent de nombreuses interrogations quant à leur

utilisation dans les populations dites « à risque » (population gériatrique, insuffisants rénaux et poids extrêmes).

Les médecins par le biais de notre questionnaire, s'inquiètent de l'absence d'antidote et par cette interrogation des stratégies claires à suivre lors d'événements hémorragiques ou nécessitant des interventions urgentes. Les recommandations sont actuellement absentes même si toutefois malgré des propositions empiriques qui restent encore à valider.

BIBLIOGRAPHIE :

1. ANSM : Les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.
2. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov 1;33(21):2719–47.
3. AFSSAPS. L'afssaps rappelle les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire [Internet]. [consulté le 9 Septembre 2014]. Disponible: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/aad6bd253cd72ca72cb44782f0488053.pdf
4. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST J*. 2012 février;141(2_suppl):e120S – e151S.
5. VIDAL pharmacocinétique. Dabigatran etexilate. 2013.
6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2007 Sep;370(9591):949–56.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011 Apr;105(4):721–9.
8. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765–75.
9. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008 Jul;372(9632):31–9.
10. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487–98.

11. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):807–15.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
15. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
16. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799–808.
19. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jönelid B, Steg G, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(22):1670–80.
20. Fitchett D. Potential role of rivaroxaban in patients with acute coronary syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2012 Nov;349.
21. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):513–23.
22. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2167–77.
23. ANSM. Indication et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs [Internet]. 2014 [consulté le 4 Février 2014]. Disponible:

http://ansm.sante.fr/content/download/60229/774671/version/2/file/Anticoagulant-s-Oraux_Indications-Posologie.pdf

24. Noyelle-Mercier de Lacombe C. Médicaments antiviraux spécifiques de la grippe pendant la grippe A(H1N1)2009: Perception et utilisation des médecins généralistes français. [DES de médecine générale]. [Paris]: Université Paris Descartes; 2011.
25. INSEE. Commune rurale [Internet]. [consulté le 10 Octobre 2014]. Disponible: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/commune-rurale.htm>
26. Sicart daniel. Les médecins au 1er janvier 2013. Série statistiques. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES); 2013.
27. INSEE. En France, la croissance retrouvée des espaces ruraux reste limitée à sept régions [Internet]. [consulté le 10 Octobre 2014]. Disponible: http://insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=17&ref_id=15862&page=EL/EL205-206/EL205-206_4.htm
28. EDO sophie. Etude comparative des conditions de vie et d'exercice des femmes médecins généralistes en milieu urbain, semi-urbain et rural en Isère. Faculté de médecine Lyon sud Charles Merieux; 2010.
29. CNGE. Des moyens pour poursuivre les efforts de recrutement et de formation des MSU [Internet]. [consulté le 10 Octobre 2014]. Disponible: http://www.cnge.fr/le_cnge/adherer_cnge_college_academique/cp_cnge_dec_2011_des_moyens_pour_poursuivre_les_ef/
30. 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*. 2013 Oct;32(10):691–700.
31. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS. Point d'information sur les nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire: ce qu'il faut savoir. 2012.
32. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et aux produits de santé ANSM. PRADAXA: contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. 2013.
33. ANSM. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques. 2014.
34. Rosier F. Le mirage des nouveaux anticoagulants. *Le Monde*. LE MONDE SCIENCE ET TECHNO. 2013 Jul 8;
35. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results

- for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan;9(1):226–8.
36. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010 Apr;103(4):815–25.
37. Grottke O, van Ryn J, Spronk HM, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(2):R27.
38. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013 Apr;19(4):446–51.
39. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011 Oct 4;124(14):1573–9.
40. Vavra KA, Lutz MF, Smythe MA. Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother.* 2010 Apr;44(4):718–26.
41. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013 Jun;26(2):215–24.
42. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 4;61(22):2264–73.
43. Haper P, Young L. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *NEJM N Engl J Med.* 2012 Mar;366(9):864–6.
44. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012: Etat des lieux et surveillance. 2012.
45. HAS. Commission de la Transparence. Pradaxa®. [Internet]. 2012 [consulté le 8 septembre 2014]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf
46. MacCallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(9):e003343.
47. Bouvenot G, Bounhoure J, Montastruc J, Vacheron A. Les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés “nouveaux anticoagulants oraux” ou NACO). Académie Nationale de Médecine; 2014.

48. Caisse Nationale d'Assurance Maladie CNAM. Nouveaux anticoagulants-oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. 2013.
49. ANSM. Compte rendu de réunion du 26 novembre 2013. Commission du rapport bénéfice/risque des produits de santé. 2013.
50. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012 Jun;107(6):1172-9.
51. Département des Études en Santé Publique, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Étude "en vie réelle" du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutants un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. 2014 Jun.
52. Barcellona D, Contu P, Sorano GG, Pengo V, Marongiu F. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thromb Haemost.* 2000 Jan;83(1):49-53.
53. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med.* 1991 Oct;151(10):1944-9.
54. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J.* 2014 Jun;167(6):810-7.
55. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost.* 2013 février;11(2):390-4.
56. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.* 2006 May;129(5):1155-66.
57. 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.* 2008 Nov 11;118(20):2029-37.
58. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296-310.
59. Frappé P, Liébart S. [New oral anticoagulants in primary care: The general

practitioner's point of view]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Sep;42(9 Pt 1):1267–73.

60. Krieger C. Les médecins face aux nouveaux anticoagulants. [DES de médecine générale]. [Strasbourg]: Université de Strasbourg; 2013.

61. ANSM. Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament AVK vers un AOD chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme en conditions réelles d'utilisation. Étude NACORA-Switch. 2014.

62. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jul;30(7):1317–25.

63. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012 Jun;163(6):931–7.e1.

64. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011;343:d6333.

65. Wisløff T, Hagen G, Klemp M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jun;32(6):601–12.

66. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*. 2014;349:g4670.

67. Direction de la surveillance ANSM. Suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux: PRADAXA® (Dabigatran), XARELTO® (Rivaroxaban). 2013 Dec.

68. Grange J-C. A general practitioner's one year record of adverse drug reactions. *Thérapie*. 2012 Jun;67(3):237–42.

69. Bensadon A, Marie E, Morelle A. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. Inspection générale des affaires sociales; 2011 Juin.

70. Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2012 Oct 1;35(10):807–18.

ANNEXE : QUESTIONNAIRE

Nouveaux Anticoagulants oraux (Pradaxa®, Xarelto® Eliquis®)

*Obligatoire

Population étudiée:

1. **votre âge ***

.....

2. **votre adresse e-mail ***

(questionnaire reste anonyme mais cela me permet de vous renvoyer les résultats du questionnaire)

.....

3. **Votre sexe ***

Une seule réponse possible.

- Homme
 Femme

4. **Votre début d'activité ***

Une seule réponse possible.

- moins de 10ans
 entre 10 et 20ans
 entre 20 et 30ans
 plus de 30ans

5. **Votre type d'exercice ***

plusieurs réponses possibles

Une seule réponse possible.

- en cabinet de groupe
 cabinet seul
 activité mixte (hôpital/libéral)
 activité médicale autre > 50% (homéopathie, acupuncture...)
 responsable enseignement en médecine générale ou maître de stage

6. Vous exercez en milieu? *

Plusieurs réponses possibles.

- rural
- semi-rural
- urbain

Place des nouveaux anticoagulants oraux dans votre pratique:

7. Comment avez vous connus les nouveaux anticoagulants oraux? *

plusieurs réponses possibles

Plusieurs réponses possibles.

- Par les prescriptions de vos confrères
- Par la presse grand public
- Par la presse professionnelle
- Par une formation (FMC, DIU/DU...)
- Par des visiteurs médicaux
- Par les recommandations officielles (HAS...)
- Je ne connais pas les nouveaux anticoagulants oraux
- Autre :

8. En avez vous déjà prescrit? *

Une seule réponse possible.

- oui
- non *Passez à la question 11.*

Page sans titre

9. Si oui, quel type de prescription?

plusieurs choix possibles

Plusieurs réponses possibles.

- Primo-prescription
- Renouvellement

10. Pour quelles indications?

plusieurs choix possibles

Plusieurs réponses possibles.

- Thrombose veineuse profonde ou Embolie pulmonaire
- ACFA
- Thromboprophylaxie post opération Prothese totale genoux ou hanche
- AVC ischémique
- Autre :

Page sans titre**11. Avez vous déjà modifié une prescription de nouveaux anticoagulants oraux prescrite par un de vos confrères? ****Une seule réponse possible.*

- oui
- non *Passez à la question 15.*

Page sans titre**12. Pour quelles raisons l'avez-vous modifié?**

plusieurs choix possibles

Plusieurs réponses possibles.

- présence de contre indications
- risque hémorragique
- événements thromboemboliques (récidives...)
- par précaution
- Autre :

13.

.....

14. Si vous l'avez modifié, comment avez-vous fait?

plusieurs choix possibles

Plusieurs réponses possibles.

- arrêt sans remplacement par autres anticoagulants
- relais par AVK ou HBPM
- Autre :

Page sans titre

Que pensez vous de ces affirmations à propos des nouveaux anticoagulants oraux?

15. Ils ne nécessitent pas de surveillance biologique (type INR comme pour les AVK) *

Une seule réponse possible.

- Pas d'accord du tout
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord
- Ne sait pas

16. Il n'existe pas d'antidote en cas d'hémorragie *

Une seule réponse possible.

- Pas d'accord du tout
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord
- Ne sait pas

17. Il n'y pas de risque a les prescrire pour les personnes âgées *

Une seule réponse possible.

- Pas d'accord du tout
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord
- Ne sait pas

18. Il n'y a pas de risque à les prescrire chez les insuffisants rénaux *

Une seule réponse possible.

- Pas d'accord du tout
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord
- Ne sait pas

19. Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse et alimentaire **Une seule réponse possible.*

- Pas d'accord du tout
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord
- Ne sait pas

Evaluation perception :**20. Les principaux intérêts de l'utilisation des nouveaux anticoagulants sont: ****plusieurs réponses possibles**Plusieurs réponses possibles.*

- la simplicité d'utilisation
- une meilleure observance des patients
- de faibles interactions médicamenteuses ou alimentaires
- une amélioration de l'effet anticoagulant
- le confort du patient
- une meilleure sécurité des patients
- Autre :

21. Vos réserves éventuelles sur ces nouveaux anticoagulants oraux portent sur:*plusieurs réponses possibles**Plusieurs réponses possibles.*

- leur efficacité
- leur tolérance ou leurs effets indésirables
- le rapport bénéfice risque
- leur coût
- l'absence de surveillance biologique
- l'absence d'antidote
- Autre :

22. Pensez-vous que les nouveaux anticoagulants oraux pourraient à terme remplacer les AVK? **Une seule réponse possible.*

- Pas d'accord du tout
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Tout à fait d'accord
- Ne sait pas

Page sans titre

Accident hémorragique

23. **Avez vous eu connaissance d'accidents hémorragiques dans votre pratique avec ces nouveaux anticoagulants oraux? ***

Une seule réponse possible.

- oui *Passez à la question 24.*
- non *Arrêtez de remplir ce formulaire.*

Page sans titre

24. **Si oui, avec quel anticoagulant?**

Plusieurs réponses possibles.

- Pradaxa®
- Xarelto®
- Eliquis®

25. **Quel type d'accident hémorragique?**

(hémorragie digestive, gynéco, ORL, déglobulisation, uro...) + notifier l'Anticoagulant si plusieurs de cités

26. **L'avez vous déclaré a la pharmacovigilance?**

Plusieurs réponses possibles.

- oui
- non

TITRE : ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD):
ENQUÊTE SUR LA PERCEPTION ET L'USAGE DES AOD AUPRÈS D'UN ÉCHANTILLON DE
MÉDECINS GÉNÉRALISTES FRANÇAIS EN 2014.

RÉSUMÉ

Depuis 2008 sont apparus de nouvelles thérapeutiques concernant l'anticoagulation : les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) le dabigatran etexilate (Pradaxa®) anti-IIa direc, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) tous les deux anti-Xa directs. L'absence de consensus sur le dosage de leur activité en cas d'événements hémorragiques et/ou thrombotiques, l'absence de réversibilité rapide de l'effet anticoagulant et les nombreuses alertes de l'ANSM et de l'HAS soulèvent la question de l'utilisation par les médecins généralistes au quotidien.

Notre étude a consisté à interroger par le biais d'un web-questionnaire des médecins généralistes français sur leurs utilisations, la perception et les événements hémorragiques dont ils ont été les témoins chez des patients sous AOD.

185 médecins ont participé à notre étude sur 560 choisis de façon aléatoire parmi 5 régions françaises tirées au sort. Notre étude a permis de mettre en évidence une connaissance respectée des AOD de la part des médecins généralistes, quant à leur absence de suivi biologique de routine, leur absence d'antidote, leurs risques dans les populations d'insuffisants rénaux et gériatriques.

54% des médecins sont pessimistes quant au remplacement des AVK par les AOD à l'avenir, ce qui met en évidence une certaine méfiance vis à vis de ces nouvelles thérapeutiques accessibles actuellement dans la plupart des indications d'anticoagulation. L'absence d'antidote, le risque hémorragique, la tolérance des patients aux AOD et le coût de ces nouveaux traitements, sont les principaux freins cités par les médecins interrogés.

Malgré une perception des AOD négative, notre étude a permis de constater une proportion de 84% de prescripteurs et de 55% de primo prescripteurs. Cette proportion est supérieure à nos attentes au regard des différentes alertes de l'ANSM et de l'HAS et de la controverse que peuvent avoir les AOD actuellement dans le milieu médical. Les facteurs favorisant de la prescription d'AOD sont les visiteurs médicaux ($p=0,001$), les formations tel que les FMC ou DU/DIU ($p=0,014$), le sexe masculin ($p=0,02$) et l'ancienneté d'installation ($p=0,001$).

À propos des hémorragies sous AOD, 29,7% des médecins généralistes ont été les témoins d'hémorragies sous AOD, avec une prédominance concernant le rivaroxaban en comparaison au dabigatran explicable par un volume de prescriptions de rivaroxaban plus important en 2013. Seul 16,3% des médecins les ont déclarés à la pharmacovigilance qui reste un levier important dans la sécurité des nouvelles molécules.

MOTS CLÉS : Anticoagulants Oraux Directs, Dabigatran etexilate, Rivaroxaban, Apixaban, Médecine Générale

RESUME

Orally active small molecules that selectively and specifically inhibit coagulation have been developed for clinical use since 2008. For some patients these oral direct inhibitors (ODIs) offer substantial benefits over oral vitamin K antagonists (VKA). Dabigatran etexilate (Pradaxa®), a prodrug of the direct thrombin inhibitor dabigatran and 2 direct inhibitors of factor Xa, rivaroxaban and apixaban are now routinely used. However, although routine coagulation monitoring is not required, the lack of consensus on their monitoring in bleeding and/or thrombotic circumstances, the poor understanding of which assays are appropriate for each ODI, the absence of specific antidotes and the numerous alerts issued by agencies (ANSM and HAS) raise the question of their daily uses by General Practitioners (GP). Our study, through a web questionnaire analyses knowledge, uses, management of bleeding events of French GPs in patients receiving ODI.

Of 560 physicians randomly selected from five French regions 185 participated in our study. Results highlighted a good knowledge of ODI by the GPs: the lack of biological monitoring and antidote, the higher risk of bleeding in renal insufficiency and in geriatric populations are well understood.

54% of physicians are pessimistic about the replacement of VKA by ODI in the future, which highlights some suspicion with respect to these new therapies currently available in different indications for anticoagulation. The lack of antidote, the risk of bleeding, tolerance of patients with ODI and the cost of these new treatments, are the main obstacles cited by the physicians. Despite a negative perception of ODI, our study showed 84% of prescribers and 55% of primary prescribers. This is higher than what we expected as answer with regard to the different alerts issued from ANSM and HAS and the controversy about their use in the medical field. Factors encouraging the prescription of ODI are medical representatives ($p = 0.001$), medical formation ($p = 0.014$), male gender ($p = 0.02$) and length of installation ($p = 0.001$). About hemorrhages, 29.7% of GPs have observed bleeding events predominantly for rivaroxaban compared dabigatran explained by a largest prescription of rivaroxaban most in 2013. Only 16.3% of physicians have declared this side effect to the Pharmacovigilance which remains an important lever of drug safety.

MOTS CLÉS ANGLAIS : Oral Direct Inhibitors (ODI), Dabigatran etexilate, Rivaroxaban, Apixaban, General Practice



15 RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE
F-75270 PARIS CEDEX 06
www.medecine.univ-paris5.fr