



HAL
open science

Les nouveaux anticoagulants oraux modifient-ils la prise en charge curative de la thrombose veineuse profonde du membre inférieur ? Étude sur une population de médecins généralistes installés dans les Alpes-Maritimes et le Var

Yannick Lemaire

► **To cite this version:**

Yannick Lemaire. Les nouveaux anticoagulants oraux modifient-ils la prise en charge curative de la thrombose veineuse profonde du membre inférieur ? Étude sur une population de médecins généralistes installés dans les Alpes-Maritimes et le Var. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01165142

HAL Id: dumas-01165142

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165142>

Submitted on 18 Jun 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.

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

ANNEE 2013/2014

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN MEDECINE

**Les nouveaux anticoagulants oraux modifient-ils la prise en charge curative de
la thrombose veineuse profonde du membre inférieur ?**

**Etude sur une population de médecins généralistes installés
dans les Alpes-Maritimes et le Var.**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Mars 2014

Par Yannick LEMAIRE

Né le 11 Novembre 1984 à Jakarta

Composition du jury

Président du jury : Pr Jean-Baptiste SAUTRON

Assesseurs : Pr Jean-Pierre CAMOUS

Pr Jacques LEVRAUT

Dr Philippe BLANC

Membre invité : Dr Yves MANEZ

Directeur de thèse : Dr Frédéric SUAVET

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

ANNEE 2013/2014

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN MEDECINE

**Les nouveaux anticoagulants oraux modifient-ils la prise en charge curative de
la thrombose veineuse profonde du membre inférieur ?**

**Etude sur une population de médecins généralistes installés
dans les Alpes-Maritimes et le Var.**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Mars 2014

Par Yannick LEMAIRE

Né le 11 Novembre 1984 à Jakarta

Composition du jury

Président du jury : Pr Jean-Baptiste SAUTRON

Assesseurs : Pr Jean-Pierre CAMOUS

Pr Jacques LEVRAUT

Dr Philippe BLANC

Membre invité : Dr Yves MANEZ

Directeur de thèse : Dr Frédéric SUAVET

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HÉBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAPALUS Philippe
M. BOQUET Patrice	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOURGEON André	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE BAS Pierre
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE FICHOUX Yves
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DAR COURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELMONT Jean	M. MOUIEL Jean
M. DEMARD François	Mme MYQUEL Martine
M. DOLISI Claude	M. OLLIER Amédée
M. FREYCHET Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. SCHNEIDER Maurice
M. GILLET Jean-Yves	M. SERRES Jean-Jacques
M. GRELLIER Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. HAR TER Michel	M. TRAN Dinh Khiem
M. INGLES AKIS Jean-André	M. ZIEGLER Gérard
M. LALANNE Claude-Michel	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
----	-------------	------------------------------

M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)

M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M.	MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M.	PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNÉ Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les membres du jury :

Président du jury : Pr SAUTRON. Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, je suis très honoré par votre présence et je tenais sincèrement à vous en exprimer toute ma gratitude. Je tenais également à vous remercier pour votre implication auprès de la faculté dans la formation des internes afin de nous permettre de nous améliorer dans notre discipline.

Assesseur : Pr CAMOUS. Merci de votre présence et de me faire l'honneur de juger ce travail. J'ai effectué mon premier stage d'interne dans votre service, stage durant lequel j'ai appris énormément en cardiologie. Je vous remercie de m'y avoir si bien accueilli et de votre gentillesse. Veuillez croire en mon profond respect et en mon infinie gratitude.

Assesseur : Pr LEVRAUT. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Je suis très honoré par votre présence et par l'intérêt que vous portez à mon travail. Je vous remercie également de votre implication dans la formation hospitalière des internes. Je vous en suis infiniment reconnaissant et je vous témoigne tout mon profond respect.

Assesseur : Dr BLANC. Merci de votre présence et d'accepter de juger ce travail. Je tenais à votre présence dans le jury. J'ai eu le plaisir d'effectuer mon premier stage d'interne dans votre aile. Pendant ces 6 mois, vous m'avez transmis votre vision de la médecine pour devenir le médecin que je suis. Merci de tous vos conseils durant mon stage.

Membre invité : Dr MANEZ. Merci de votre présence et de juger mon travail. Je vous remercie également de tous vos conseils, de votre disponibilité et de votre gentillesse. Vous m'avez beaucoup appris durant les GEASP et durant nos discussions en SASPAS. Vos conseils m'ont été très précieux et je vous en serai toujours reconnaissant.

Directeur de thèse : Dr SUAVET. Un très grand merci mon ami pour ton aide durant cette thèse, de tous tes précieux conseils, de ta disponibilité et de ton implication. Tu as également été l'un des premiers internes avec qui j'ai travaillé et à m'avoir aidé dans mes premiers pas, je suis vraiment content de t'avoir eu comme directeur de thèse et je t'en suis reconnaissant.

Je souhaite remercier tous mes maîtres et chefs que j'ai eu l'occasion de rencontrer durant cet internat :

- Mes maîtres de stage de médecine générale : Dr BAROGHEL, Dr DE CINTAZ, Dr GARDON, Dr HOGU, Dr MANEZ. Je vous remercie sincèrement de m'avoir si bien enseigné la médecine générale avec autant de patience et de gentillesse.
- Mes chefs hospitaliers : Dr ABOUDAHER, Dr ABBYAD, Dr BAILET, Dr BANAIGS, Dr BERTAUX, Dr BERTORA, Dr BECUWE, Dr BLANC , Dr BOISSIE, Dr BOISSIER, Dr BONNET, Dr CADET, Dr CERBONI , Dr CORDERO, Dr DEBUNNE, Dr DOUKHAN, Dr ESCOFFIER, DR LE GALLO, Dr GRANON, Dr LE MOINE, Dr LEURENT, Dr MARKARIAN, Dr MENEGUZ, Dr MONCHAUX, Dr NGUYEN, Dr OULDMOUSSA , Dr PINCEMAILLE, Dr RAFIDINIAINA, Dr REAU, Dr TAMKO, Dr THEODORE, Dr THIRY, Dr TOMMASI, Dr VOISIN. Merci de votre bienveillance et de votre aide dans la gestion de mes patients, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A mes amis niçois :

- Tout d'abord celui que je considère comme mon frère : Damien, avec notre connexion FO 200Go, Jazziat, le binôme maléfique de l'AT, Chauss-Yeth, l'égérie, le rieur du nez, mon futur associé, et Charlotte. Je ne compte plus tous les bons moments passés ensemble mes amis. J'ai toujours pu compter sur vous dans les bons moments comme dans les moments difficiles. Vraiment merci, j'ai de la chance de vous avoir comme amis. Maintenant Jazz la thèse c'est ton tour avant de préparer le Wanted East Tour.
- A la team Pasteur, Fréjus & Geasp : David, Florian (*Floflo merci mon ami pour tous ces énormes fous rires, ces frappes imanooolesques, ce 6 au dé d'anthologie, et surtout de ta sincère amitié, tu nous manques beaucoup depuis ton départ, bises viriles*), Grégory, Marion, Maxime et Sophie (*hophophop merci mes amis pour tous ces excellents moments passés ensemble vivement que vous veniez habiter à Mandelieu j'ai hâte, grand merci Max de tes bons conseils pour la thèse*), Mylène (*AT my-long, tu pourras dire fièrement que ton nom est cité dans une thèse de parisien, merci pour les citrons et ces petites soirées*), Sébastien (*tu veux détroner ? toujours opérationnel pour les virées niçoises*), Vanessa (*merci ma nunusse pour ta gentillesse, ton sourire, tes analyses pertinentes et ta bonne humeur. J'aimerais qu'on arrive à se voir plus souvent*), Yona.

- A mes co-internes durant ces différents stages : Alaa, Anca, Anne-lyse, Caroline, Chérine, Elodie, Emilie, Fabien (*la famille, rythmologue niveau champions league, je sais que tu iras loin mon ami malgré ta dyspnée stade 3 NYHA et ton pied gauche défaillant, j'espère que tu reviendras très vite dans le sud, tu nous manques ici*), Frédéric (*28 secondes aux 100m, 5m20 à la perche, stade 2 fort, coop division 1. Vraiment merci mon ami lardon de ton aide, de ces organisations de foots à s'arracher les cheveux et de ce canapé orange mythique*), Irina, Laura, Maud, Mélanie, Pierre-André (*allias PAV, et Christine, incollable sur les 12 coups au CHM, roi du bladder, coéquipier de gaming, soirée Champions League bientôt ramène toi, merci pour ces bons moments mon ami*).
- A tou(te)s les externes, étudiant(e)s, IDE, IADE, EIDE, AS, ASH, secrétaires, brancardiers avec qui j'ai eu la chance de travailler en cardiologie à Nice, dans mes stages en cabinet de ville, aux urgences d'Antibes, au Centre hélio marin Vallauris et en pédiatrie à Grasse. Je ne ferai pas de liste exhaustive étant donné le nombre de personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer mais je vous remercie tous de votre accueil et de votre aide.
- A ces personnes qui m'ont apporté leurs conseils pour la thèse ou pour la pratique future : Dr CANOLLE, Dr SEGURA. Merci également aux médecins ayant participé à l'étude et à Mme Virginie LACROIX-HUGUES du département de Santé publique du CHU pour son aide en Statistiques.

A mes amis de PARIS XI – KB, du lycée et d'enfance :

Anne-Laure et Nikolai, Ante (*mon élève de toujours*), Antoine, Benoit (*frère, AT, merci de ton soutien, de tes conseils dans les décisions importantes personnelles, professionnelles et également dans cette thèse, et merci de ton amitié dans tous les moments, à dimanche pour le staff, encoria, ISISI ?*), Danièle, $E=mc^2$, Guillaume (*tchak soldat*), Irène, Jason (*réfèrent mondial en PCP mon pote, on les aura*), Jérémy, Julie (*shoupette merci pour tout ce cursus passé ensemble*) et Grégory, Ludivine et Valentin, Marc et Maureen (*Vous m'avez fait grand honneur à me nommer témoin de votre union. Je vous souhaite plein de bonheur dans votre vie. Viens dans le sud mon ami. Merci d'avoir été là pour moi et de ton aide pour la thèse*), Nicolas, Pascal, Patrice, Sébastien (*les barodes, la baule et la surprise de fin d'exam pour toujours dans ma mémoire*), Vincent (*fiston, partenaire de babyfoot « droite droite », ramène toi dans le sud qu'on remette des grosses JJ*).

A ma famille et mes proches :

- **En indonésie** : Terima kasih keluarga sayang ku. Saya selalu kangen degan DjB kel. Terima kasih atas semua doa dan support. Saya bangga punya keluarga seperti anda semua. Terima kasih atas semua kebaikan setiap saya ke Indonesia. Uwa Yaya (alm), Uwa Ika (alm), Uwa Uung Uwa Atang, Uwa Lid (alm) Uwa Aliah, Mang Wawan Tante Ana, Mand Diding Tante Dewi, Mang Cucu Tante Tini, Ce Lely&kel, A Aip&kel, Ce Nina&kel, A Luki&kel, A Erik&kel, A Novian&kel, A Eca&kel, Ce Popi&kel, A Deni&kel, Ce pica&kel, Ce Ane&kel, A Upi&kel, Ce Ima&kel, A Dita&kel, A Deden, Ce Ari&kel, Wisnoe&kel, Andre, Ega, Lala, Aldi, Ami, Kiky. Bunda, Uwa Imun (alm), Uwa Thamrin&kelbsr, A Deni&kel, Aat&kel.
- **En france** : Pierre-Henri Monique, Marie-Paule Yasid, Veronique Marc et leurs enfants, Pierre-Philippe Murielle, Bénédicte, Isabelle, Oriane. David, Sam, T.Elly, T.Gerda, T.Nenny, Veronique S, Yakin.

A mes grands-parents qui ne sont plus là pour voir ma réussite dans mes études. J'espère vous faire honneur et de vous rendre fier de là où vous êtes. MEME, NINI, PEPE, YAHI, merci de veiller sur moi chaque jour.

Terima kasih TUHAN yang selalu menjagai saya dan keluarga saya. Saya minta terus di kasih kesehatan, kehamanan dan jalan yang baik untuk saya dan keluarga saya amien.

Enfin, un immense merci à mes parents : je vous cite en dernier car si je n'avais qu'un seul remerciement à faire ce serait pour vous, car vous êtes les deux personnes les plus importantes pour moi : MAMA et PAPA. Merci du fond du cœur de tout ce que vous avez fait pour moi, de votre éducation, de tout votre soutien, de votre aide, de vos prières, de tous vos sacrifices et de tout l'amour que vous m'avez donné. Si j'en suis là c'est grâce à vous, ma réussite je vous la dois, j'ai tellement de chance de vous avoir à mes côtés ; je vous en serai toujours infiniment reconnaissant. Vous êtes les meilleurs parents et les meilleures personnes qui existent et j'espère que vous êtes aussi fiers de moi que je suis fier de vous. MAMA, PAPA, je vous aime.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	15
GENERALITES.....	17
A. GENERALITES SUR LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP).....	17
1) ANATOMIE VEINEUSE DU MEMBRE INFERIEUR.....	17
2) MECANISME ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TVP.....	19
3) EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES.....	22
4) STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.....	23
5) TRAITEMENT CURATIF AMBULATOIRE ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES	27
B. GENERALITES SUR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO).....	30
1) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.....	31
2) ETUDES REALISEES EN RAPPORT AVEC LA TVP.....	34
MATERIELS ET METHODES.....	37
A. REVUE DE LA LITTERATURE.....	37
B. CRITERES DE JUGEMENT.....	37
1) CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	37
2) CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	37
C. TYPE D'ETUDE ET POPULATION CIBLE.....	38
1) TYPE D'ETUDE.....	38
2) CRITERES D'INCLUSION.....	38
3) CRITERES DE NON-INCLUSION.....	38
D. LE QUESTIONNAIRE.....	38
1) CONTENU DU QUESTIONNAIRE.....	38
2) REDACTION DU QUESTIONNAIRE.....	40
3) VALIDATION DU QUESTIONNAIRE.....	41
E. RECUEIL DE DONNEES.....	41
1) INCLUSION DES MEDECINS.....	41
2) DISTRIBUTION DU QUESTIONNAIRE.....	41
F. ANALYSES STATISTIQUES.....	43
RESULTATS.....	44
A. CARACTERISTIQUES SOCIO-PROFESSIONNELLES.....	44

1) AGE.....	44
2) SEXE.....	45
3) DEPARTEMENT D'EXERCICE.....	45
4) ANCIENNETE D'INSTALLATION.....	46
5) TYPE D'ACTIVITE.....	47
6) PARTICIPATION A UNE FORMATION MEDICALE CONTINUE (FMC).....	48
B. LA TVP DU MEMBRE INFERIEUR EN MEDECINE GENERALE.....	49
1) ESTIMATION DU NOMBRE DE TVP.....	49
2) ATTITUDE DES MEDECINS EN FONCTION DU CONTEXTE CLINIQUE.....	49
C. PLACE DES NACO EN MEDECINE GENERALE.....	54
1) PROPORTION DE MEDECINS AYANT DEJA PARTICIPES A UNE FMC SUR LES NACO.....	54
2) PRESCRIPTION INITIALE DE NACO DANS LA TVP DU MEMBRE INFERIEUR.....	55
3) LES NACO ONT-ILS MODIFIES LE TRAITEMENT CURATIF DES TVP DU MEMBRE INFERIEUR.....	59
4) AVANTAGES A LA PRESCRIPTION DES NACO.....	62
5) FREINS A L'UTILISATION DES NACO.....	63
DISCUSSION.....	65
A. INTERET DE L'ETUDE.....	65
1) CHOIX DE L'ETUDE.....	65
2) CHOIX DE LA POPULATION CIBLE.....	65
B. COMMENTAIRES DE L'ETUDE.....	66
1) REPRESENTATIVITE DE L'ECHANTILLON.....	66
2) PRISE EN CHARGE DE LA TVP.....	66
3) PLACE DES NACO EN MEDECINE GENERALE.....	67
C. LIMITES DE L'ETUDE ET PRESPECTIVES D'ETUDES A VENIR.....	73
1) LIMITES DE L'ETUDE.....	73
2) PERSPECTIVES D'ETUDES A VENIR.....	75
CONCLUSION.....	76
ANNEXES.....	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	85
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	90
RESUME.....	92

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sureté du médicament

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AT III : Antithrombine III

AVK : Antivitamine K

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

FMC : Formation médicale continue

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

INR : International normalized ratio

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

PACA : Provence alpes côte d'azur

PPSB : Prothrombin proconvertin Stuart factor antihemophilic factor B

TIH : Thrombopénie induite par héparine

TVP : Thrombose veineuse profonde

URPS : Union régionale des professionnels de santé

VPN : Valeur prédictive négative

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), est un groupe de pathologies qui comprend la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire et la maladie post-thrombotique. Il s'agit d'une affection fréquente et potentiellement mortelle.

On estime en France l'incidence de la TVP de 124 /100 000 habitants/an ¹ ce qui la place au 3eme rang des maladies cardiovasculaires ². L'incidence de la MTEV augmente avec l'âge, ainsi avec le vieillissement de la population, on peut supposer que le nombre absolu des MTEV augmentera dans les prochaines années ³⁵.

D'après une étude de 2005, un médecin généraliste est en effet confronté en moyenne dix fois par an à une suspicion de TVP ³.

Le risque principal est la migration du thrombus dans la circulation pulmonaire entraînant une embolie pulmonaire qui peut être responsable d'une mortalité pouvant atteindre 11 à 12 % ^{4,5}. Chaque année en France, on estime entre 5 000 et 10 000 décès/an par embolie pulmonaire ⁶.

La prise en charge de la TVP s'effectue de nos jours le plus souvent en ambulatoire de manière aussi sûre et efficace qu'en milieu hospitalier ^{7,8,9}, depuis l'utilisation d'Héparine de bas poids moléculaires (HBPM). Le médecin généraliste intervient donc en première ligne dans le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie.

La stratégie thérapeutique actuelle consiste en un traitement parentéral initial par héparine suivi d'un relai précoce d'entretien par une antivitamine K (AVK) dont la dose est adaptée à l'International normalized ratio (INR) ^{10,11,12}. Le traitement anticoagulant est ensuite poursuivi pour une durée comprise habituellement entre 3 et 12 mois ou maintenu au long cours dans certains cas ¹⁰.

Cependant, les AVK sont en tête de la iatrogénie par leur risque hémorragique, favorisé par une variabilité pharmacocinétique d'un individu à l'autre. On estime environ 18 000 hospitalisations et plus de 5 000 accidents mortels hémorragiques liés à la consommation de ces molécules chaque année ¹³.

De plus cette grande variabilité entraîne des difficultés d'adaptation. En effet il a été montré que l'INR était en dehors des cibles dans 40 % des cas ⁸⁵ ce qui explique la nécessité d'un monitoring biologique régulier.

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont été développés afin d'améliorer le rapport bénéfices/risques (diminution des événements hémorragiques et thrombotiques). Ils disposent d'une variabilité biologique importante mais d'un intervalle thérapeutique large permettant leur administration sans contrôle biologique ¹⁴ ce qui a pour effet de simplifier la prise en charge et d'améliorer l'observance ¹⁵.

Les molécules faisant pour l'instant partie des NACO sont : le dabigatran étexilate (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'édoxaban (Lixiana®).

Elles ont été testées dans le traitement curatif des MTEV. Ces études montrent une non-infériorité en termes d'efficacité et permettent une diminution significative des hémorragies majeures ou cliniquement significatives comparativement aux AVK ^{16,17,18,19}.

Dans notre étude, nous essaierons de répondre à :

La question : les médecins généralistes ont-ils modifié leur prise en charge curative des TVP du membre inférieur depuis l'apparition des NACO ?

L'objectif principal sera de déterminer sous quelles proportions ils estiment avoir modifié leur traitement par rapport aux HBPM et AVK jusqu'alors la référence.

Les objectifs secondaires seront de déterminer :

- la stratégie thérapeutique préférentielle dans le traitement curatif de la TVP du membre inférieur.
- la proportion de médecins ayant initié un traitement par NACO dans cette indication.
- les principaux avantages et freins ressentis à l'utilisation de ces molécules.

GENERALITES

A. GENERALITES SUR LA TVP DU MEMBRE INFERIEUR

1) Anatomie veineuse du membre inférieur

On distingue le réseau veineux profond, drainant plus de 90% du sang du membre inférieur, et le réseau veineux superficiel. La communication entre les deux réseaux est assurée par les veines perforantes (figure 1)^{20,21}.

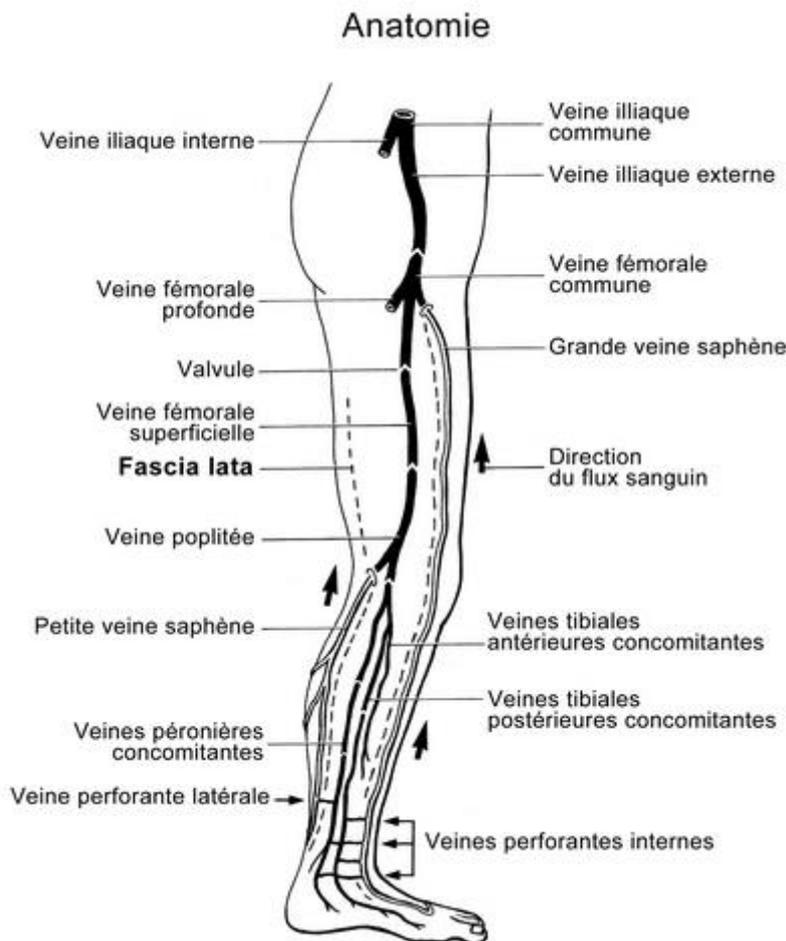


Figure 1 : Anatomie veineuse du membre inférieur²¹

a. Le réseau veineux profond

Le réseau veineux profond du membre inférieur désigne les veines accompagnant les artères du même nom.

- Ce réseau profond est constitué de veines :
 - tibiales antérieures prenant leur origine sur la face dorsale du pied entre les malléoles et montant à la face antéro-externe du tibia.
 - tibiales postérieures cheminant en ligne droite de la gouttière calcanéenne au creux poplité.
 - péronières cheminant dans le compartiment profond de la loge postérieure et rejoignant la veine tibiale postérieure pour former le tronc veineux tibio-péronier.
 - musculaires du triceps sural comprenant les veines soléaires et gastrocnémiennes médiales et latérales.
- L'ensemble des veines du réseau profond à l'étage jambier conflue et donne naissance à la veine poplitée le plus souvent unique.
- La veine fémorale superficielle fait suite après le canal des adducteurs à la veine poplitée : cet ensemble forme le système tronculaire fémoro-poplité, axe unique drainant la quasi-totalité du sang du membre inférieur.
- La veine fémorale superficielle est rejointe par la veine fémorale profonde qui draine les muscles de la cuisse, pour former la veine fémorale commune.
- La veine fémorale commune devient après que la veine saphène l'ait rejointe la veine iliaque externe.
- Cette dernière forme après avoir reçu la veine iliaque interne la veine iliaque commune dont la réunion avec la veine controlatérale du même nom donne naissance à la veine cave inférieure.

b. Le réseau veineux superficiel

Le réseau superficiel comprend deux veines principales qui drainent les tissus sus-aponévrotiques : la veine saphène interne et la veine saphène externe.

- La veine saphène interne passe en avant de la malléole interne puis monte sur la face interne jusqu'à l'aîne pour se jeter dans la veine fémorale commune en formant une crosse.

- La veine saphène externe naît en arrière de la malléole externe, gagne la face postérieure du mollet puis se jette dans la veine poplitée

2) Mécanisme et physiopathologie de la thrombose veineuse

a. Le retour veineux

La pression sanguine existante au niveau des veines est faible. Le retour veineux est favorisé par²² :

- Des valves présentes à différents niveaux des veines empêchant le reflux sanguin en distalité (*figure 2*)²³
- La contraction musculaire comprimant les veines distales (*figure 3*)²⁴
- La pompe plantaire lors de la marche²⁵.

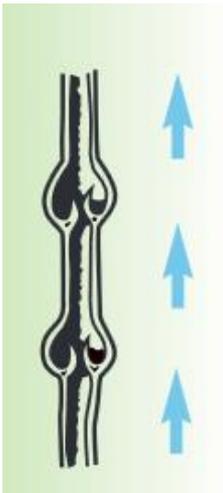


Figure 2: valvules veineuses²³

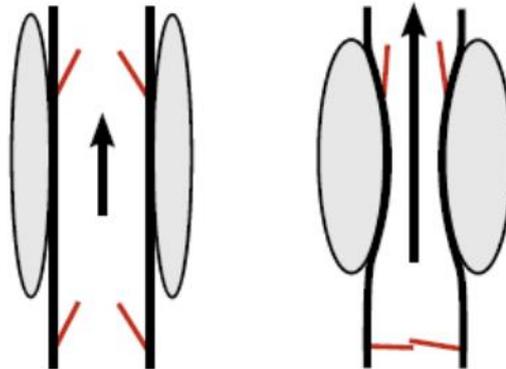


Figure 3 : Action de la contraction musculaire²⁴

b. Histoire naturelle de la TVP

Mécanisme de la formation d'un thrombus : la triade de Virchow

Les mécanismes physiopathologiques de genèse d'un thrombus veineux ont été décrits par Virchow²⁶ (*figure 4*) :

- La stase veineuse ou la turbulence sanguine : il s'agit du facteur prédominant. Elle est principalement induite par l'immobilisation (alitement, plâtre) ou par une compression extrinsèque.
- Dysfonctionnement ou altération de l'endothélium dans le cadre de traumatismes locaux ou de foyers septiques jouant un rôle mineur dans la formation du thrombus.
- L'hypercoagulabilité : il s'agit de troubles de l'hémostase acquis (cancer) ou constitutionnels.

Sous l'influence de l'un ou plusieurs de ces facteurs, dont l'importance varie en fonction de la cause, le thrombus se forme.

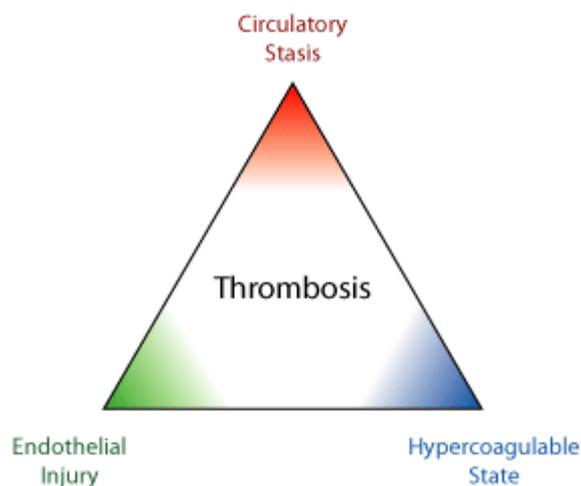


Figure 4 : La triade de Virchow²⁶

Origine de la TVP

La TVP se développe le plus souvent dans les veines distales des membres inférieurs au niveau de zone de bas débit ^{27,28,29}.

La stase veineuse favorise la formation de tourbillons au niveau des valvules veineuses pouvant favoriser la déposition de plaquettes et l'activation locale de la coagulation. L'apparition des premières traces de thrombine contribue à l'agrégation plaquettaire et à l'amplification de l'activation de la coagulation. Cette première étape a lieu dans le "nid" formé par une valvule et conduit à la formation de la tête du thrombus, adhérente à la paroi vasculaire et source secondairement de turbulences.

La propagation du thrombus se fait ensuite de proche en proche, avec à chaque étape l'apparition de stries de Zahn, alternant thrombus blanc riche en plaquettes dû aux turbulences, et rouge riche en fibrine dû à la stase ; cette partie forme le corps du thrombus. La queue, exclusivement rouge, constitue le thrombus "d'extension", consécutif à la coagulation du sang stagnant dans le vaisseau et pouvant se faire en amont ou en aval du thrombus initial (*figure 5*).³⁰

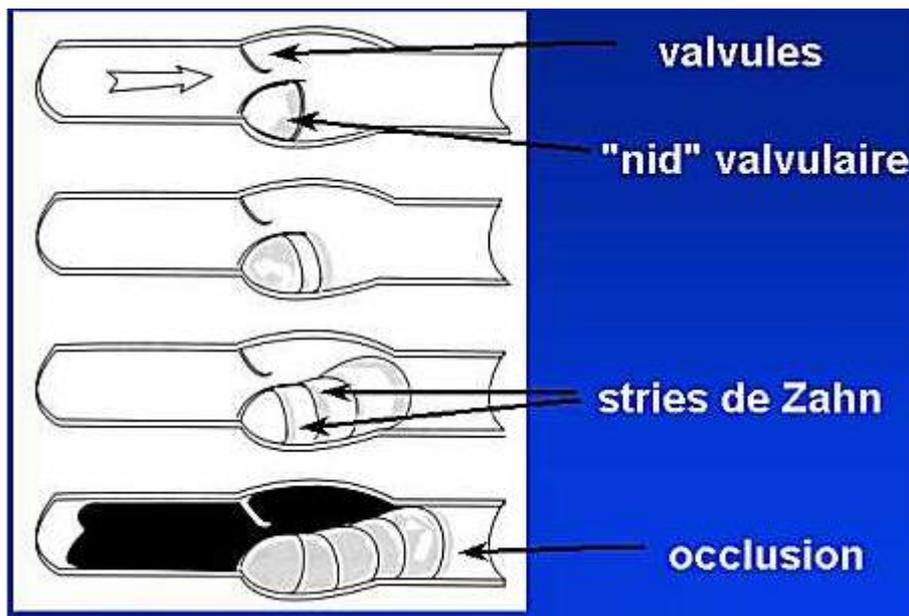


Figure 5 : Schéma de Sevitt³⁰

Evolution naturelle du thrombus

L'évolution du thrombus est diverse, elle peut conduire soit à une :

- Lyse spontanée par l'intermédiaire de mécanismes fibrinolytiques physiologiques lorsque le thrombus est de petite taille, débutant et que le facteur déclenchant est transitoire³¹
- Extension du thrombus²⁷ lorsque les mécanismes de fibrinolyse physiologique sont insuffisants, provoquant une majoration de la taille du thrombus de proche en proche.
- Migration embolique²⁷ responsable d'une embolie pulmonaire. Plus de 90% des embolies pulmonaires proviennent d'une TVP et, à l'inverse, en présence d'une TVP proximale, une embolie pulmonaire, le plus souvent asymptomatique, est retrouvée dans au moins 50% des cas.

La recanalisation progressive laisse parfois place à une thrombose résiduelle plus ou moins importante, à une destruction des valvules et un épaissement pariétal. L'ensemble des troubles peut causer une hypertension veineuse d'amont responsable d'un syndrome post thrombotique. Ce syndrome complique environ 20 à 50% des TVP malgré un traitement efficace et se manifeste cliniquement par un tableau d'insuffisance veineuse chronique : œdème du membre inférieur, douleurs, trouble trophique, ulcère ³².

3) Epidémiologie et facteurs de risques

a. Epidémiologie

L'incidence de la MTEV dans le monde est estimée entre 0.7 et 2 pour 1 000 habitants/an ce qui en fait la 3^e cause d'atteinte cardiovasculaire après l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux ³³.

Les proportions sont 2/3 de TVP et 1/3 d'embolies pulmonaires. En France l'incidence de la TVP est de 124/100 000 habitants/an et 60/100 000 habitants/an pour les embolies pulmonaires ¹.

Dans les études d'autopsie la prévalence des MTEV serait de 33% ³⁴

Lorsqu'elle se complique d'embolie pulmonaire, la TVP peut être responsable d'une mortalité pouvant atteindre 11 à 12% ^{4,5}. Chaque année en France, on estime un nombre compris entre 5 000 et 10 000 décès/an par embolie pulmonaire ⁶.

b. Facteurs de risques

Il existe des facteurs de risques constitutionnels et acquis :

Les facteurs de risques constitutionnels

- Le principal facteur de risque est l'âge. En effet à partir de 75 ans l'incidence annuelle est estimée à 5 pour 1 000 ³⁵.
- La thrombophilie, un déficit en antithrombine, en protéine C ou S, une résistance à la protéine C activée (= mutation du facteur V Leyden), d'une mutation du facteur II, anomalie du fibrinogène et syndrome des antiphospholipides ³⁶.
- L'hyperhomocystéinémie ³⁷

Les facteurs de risques acquis³⁵

- La chirurgie qui en fonction de sa nature représente un risque faible (arthroscopie du genou), modéré (fracture de la diaphyse fémorale), élevé (prothèse totale de hanche)³⁸.
- L'existence d'un cancer multiplie le risque de TVP d'un facteur 4 à 6³⁹.
- Une réduction de l'autonomie (institutionnalisation, immobilisation ou paralysie)⁴⁰
- L'existence d'un antécédent personnel thrombotique veineux
- Pathologies cardiovasculaires à potentiels thrombogènes tels que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et l'accident vasculaire cérébral⁴¹.
- Chez les femmes, les facteurs hormonaux (grossesse, contraception orale et oestrogénothérapie orale de la ménopause) sont responsables de la majorité des thromboses veineuses⁴².
- D'autres facteurs sont controversés tels que obésité, tabagisme et varices³⁵.

4) Stratégie diagnostique

a. Arguments cliniques

Signes cliniques

Les signes cliniques classiquement décrits dans cette pathologie (*tableau 1*) sont d'une sensibilité et spécificité inconstantes.

Signe clinique	Sensibilité	Spécificité
Douleur	75%	20%
Tension	78%	34%
Signe de Homans	40%	55%
Œdème unilatéral	45%	63%
Dilatation veineuse	25%	81%
Chaleur cutanée	85%	20%

Tableau 1 : D'après Bounameaux^{43,44}

Score de Wells

Pour améliorer les performances diagnostiques et rationaliser la prescription d'examens complémentaires, des scores de probabilité clinique ont été élaborés.

Le score de Wells ⁴⁵ est le plus utilisé, celui-ci a été développé dans une étude prospective de 1997 portant sur 593 patients ⁴⁶. Il a l'avantage d'être applicable en ville mais aussi à l'hôpital.

Ce score comporte 9 items cotés +1 sauf le diagnostic différentiel coté -2 (*tableau 2*) dont la somme détermine une probabilité clinique de TVP

- Un score inférieur ou égal à 0 définit une faible probabilité clinique
- Un score de 1 ou 2 définit une probabilité intermédiaire
- Un score supérieur ou égal à 3 définit une probabilité élevée.

Le pourcentage de thrombose retrouvé après contrôle échographique est de 3% si probabilité clinique faible, de 16.6% si probabilité clinique modérée, et de 74,6% si probabilité clinique élevée ⁴⁷.

Score de Wells	
Cancer actif (traitement en cours ou dans les 6 derniers mois ou palliatif)	+1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente d'un membre inférieur	+1
Alitement \geq 3 jours ou chirurgie majeure de moins de 4 semaines	+1
Sensibilité le long d'un trajet veineux profond	+1
Tuméfaction du mollet (différence de circonférence entre les mollets \geq3 cm)	+1
Œdème unilatéral prenant le godet (sur le membre symptomatique)	+1
Veines superficielles dilatées (non variqueuses)	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable	-2

Tableau 2 : d'après Wells

b. Les examens paracliniques

L'examen clinique ne permet en aucun cas d'affirmer ou d'exclure une TVP. Celle-ci doit être confirmée ou exclue à l'aide d'examens paracliniques.

Les D-Dimères^{48,49,50}

Les D-Dimères sont les produits de dégradation de la fibrine issus de la formation puis de la lyse d'un thrombus évolutif.

Ils sont dosés à partir de tests immunologiques utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques. Leur taux est normalement inférieur à 500µg/l.

Cette méthode permet une sensibilité de 94%, et une spécificité de 53%⁵¹. Cette sensibilité élevée signifie que lors de la présence d'un thrombus, l'élévation des D-Dimère s'observe systématiquement. En revanche sa spécificité est faible dans la mesure où son taux peut être élevé dans de nombreuses circonstances autres que la thrombose telles que l'âge supérieur à 70 ans, la grossesse, le cancer actif ou la période postopératoire.

L'intérêt de ce test réside en sa valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 94%. Cette VPN varie en fonction du score de probabilité clinique pour atteindre une VPN de 100% lorsque le score de probabilité clinique est faible⁵². En d'autres termes, lorsque le dosage est inférieur au seuil limite, nous pouvons exclure l'existence d'une TVP.

L'Echo-Doppler veineux du membre inférieur

L'échographie s'est imposée comme l'examen de référence pour affirmer ou exclure le diagnostic de TVP. Cet examen s'est révélé sensible et spécifique pour la TVP plus particulièrement pour les veines proximales⁴⁵.

Cet examen a une sensibilité de 95% et une spécificité de 97% pour les TVP proximales et une sensibilité variant de 50 à 75 % et une spécificité de 90% pour les TVP distales⁵³.

Les principaux signes recherchés sont :

- La visualisation directe du thrombus

- L'incompressibilité de la veine à la pression de la sonde
- Une modification du signal Doppler. L'opérateur recherchera en effet une diminution ou une abolition du signal spontané ou provoqué par les manœuvres dynamiques

c. *Algorithme décisionnel*

L'examen clinique ne permet jamais à lui seul d'affirmer ou d'exclure le diagnostic de TVP. Le diagnostic n'est vérifié que dans 30% des cas de TVP suspectées. Les signes cliniques habituellement décrits ont des sensibilités et spécificités variables. Des scores de probabilité clinique et des algorithmes décisionnels (*figure 6*) ont donc été établis afin de guider au mieux les praticiens dans le choix des examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic ⁵⁴.

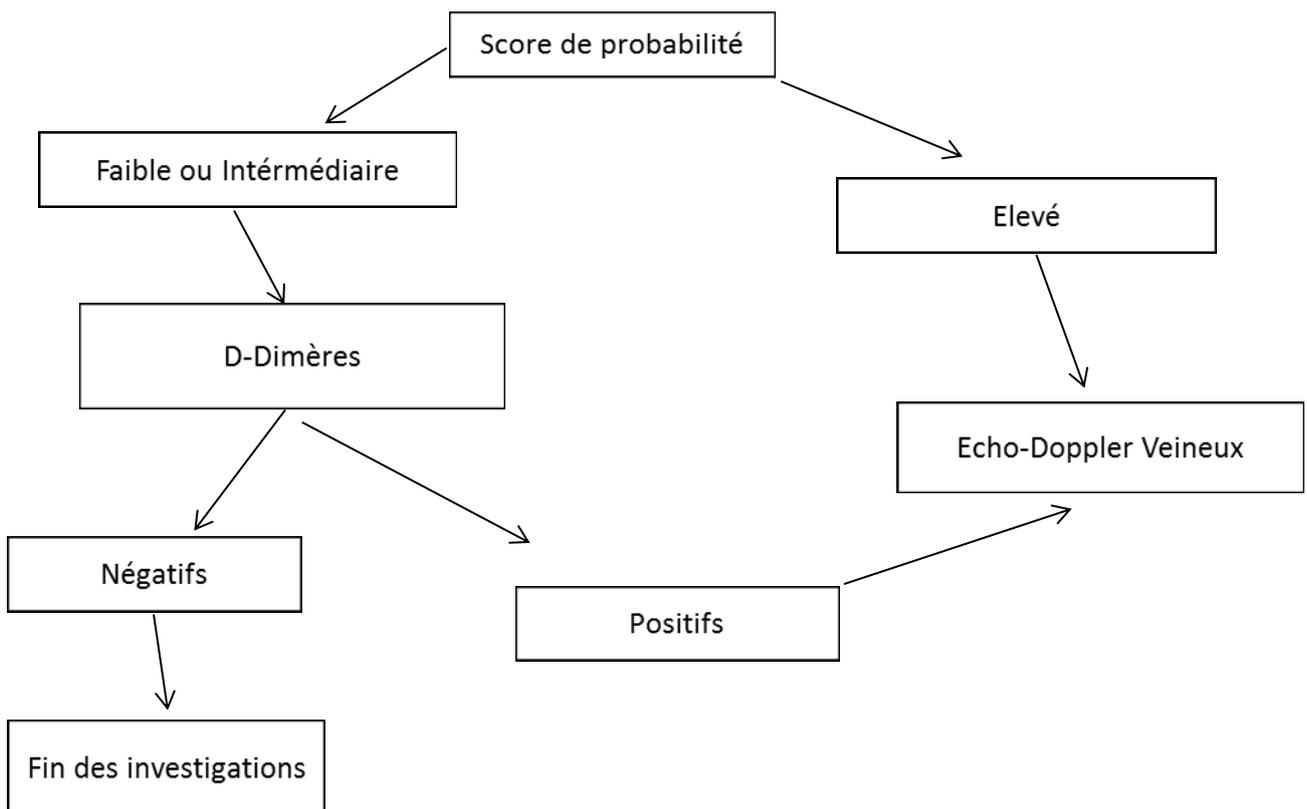


Figure 6 : Algorithme diagnostic de la TVP ⁵⁴

Score de probabilité faible ou intermédiaire

- Etape 1 : Dosage des D-Dimères
- Etape 2 :
 - Si D-Dimères Négatifs : fin des investigations
 - Si D-Dimères Positifs : Echo-Doppler veineux des membres inférieurs pour confirmer ou infirmer le diagnostic

Score de probabilité élevé

- Echo-Doppler d'emblée pour confirmer ou infirmer le diagnostic

5) Traitement curatif ambulatoire et recommandations actuelles ^{10,11}

a. La contention élastique

Le but de la contention élastique dans le traitement des TVP proximales est double :

- A court terme il permet de soulager les symptômes et de limiter le risque de récurrence
- A long terme de réduire significativement le risque de survenue d'un syndrome post thrombotique.

L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et la haute autorité de santé (HAS) recommandent le port d'une contention élastique de classe 3 de la classification française dès que possible et qui doit être maintenue pour une durée minimale de deux ans. Il a en effet été montré une diminution de 58% de l'incidence du syndrome post thrombotique avec des bas de contention délivrant une pression à la cheville de 40 mmHg ⁵⁵ et de 48% avec des bas de contention délivrant une pression de 30 mmHg ^{56,57}.

b. Les HBPM

Il s'agit d'une molécule issue de l'héparine non fractionnée par dépolymérisation enzymatique. Elle peut être administrée avant confirmation diagnostique par échodoppler si suspicion clinique élevée.

Son activité anticoagulante est liée à une structure pentasaccharide se fixant avec une haute affinité sur l'anti-thrombine III (AT III) ce qui entraîne un changement conformationnel de celle-ci. Il en résulte une accélération de sa capacité d'inactivation de la thrombine (IIa), du facteur Xa, et d'autres facteurs de la coagulation. L'héparine se lie également à un 2^{ème} cofacteur pour inactiver la thrombine⁵⁸ (figure 7).

Son mode d'action est donc une inhibition indirecte du facteur Xa.

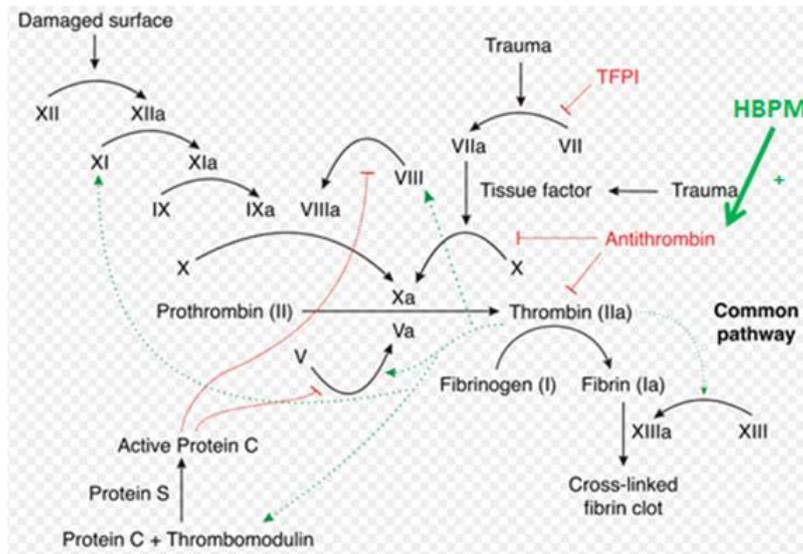


Figure 7 : Le mécanisme d'action des HBPM⁵⁸

Cette classe thérapeutique comporte : la daltéparine (Fragmine®), l'énoxaparine (Lovenox®), la nadroparine (Fraxiparine®) et la tinzaparine (Innohep®).

L'administration est sous-cutanée à raison de :

- 2 injections / 24h pour : la daltéparine, l'énoxaparine et la nadroparine (selon le dosage).
- 1 injection / 24h pour : la nadroparine (selon le dosage) et la tinzaparine.

Elle nécessite une surveillance plaquettaire 2 fois par semaine jusqu'au 21^{ème} jour afin de surveiller l'apparition de thrombopénie induite par héparine (TIH).

La durée du traitement par HBPM se poursuit jusqu'à l'obtention d'une anticoagulation efficace par les AVK^{10,11,12}.

c. Les AVK

Le traitement au long cours de la MTEV repose sur les AVK per os. Ils ont effectivement largement démontré leur efficacité et leur prescription concerne plus de 1 million de personnes par an en France ¹³.

Cette classe comporte : l'acénocoumarol (Sintrom®), la fluindione (Préviscan®) et la warfarine (Coumadine®).

Son mode d'action est complexe et indirect. La vitamine K intervient sous sa forme réduite dans la synthèse par le foie de 4 molécules de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X, et de 2 inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et la protéine S. Les AVK ont donc une activité anticoagulante en inhibant la formation de ces facteurs ⁵⁹ (Figure 8).

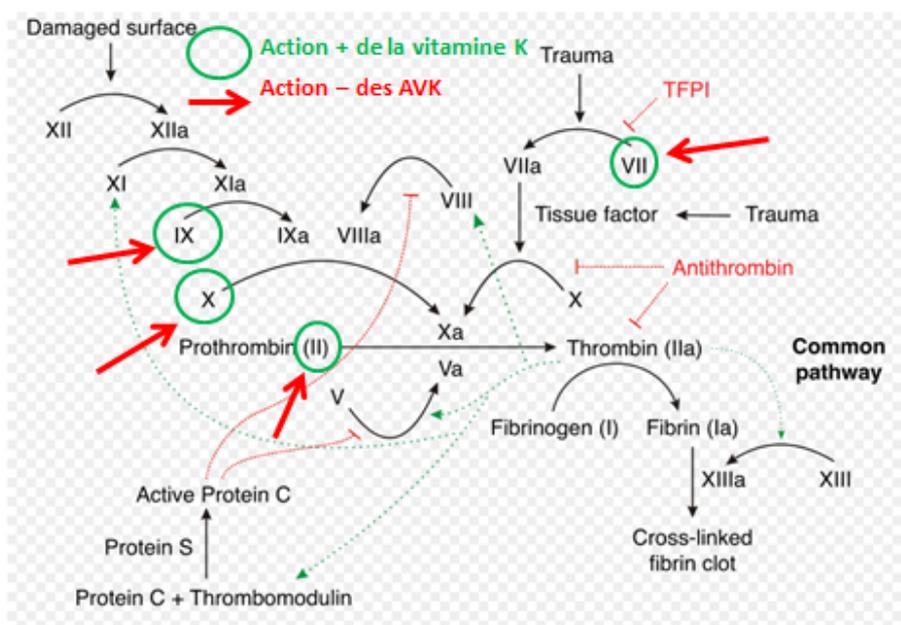


Figure 8 : Le mécanisme d'action des AVK ⁵⁹

Leur introduction doit avoir lieu précocement pour réduire au maximum l'utilisation d'HBPM et donc minimiser le risque de TIH. Il est préférable de privilégier des AVK à demi-

vie longue (warfarine), qui a par ailleurs fait l'objet d'un plus grand nombre d'essais cliniques^{10,11,12}.

L'équilibre et la surveillance se fait aux moyens de l'INR, qui doit être compris entre 2 et 3 dans cette indication. Une fois cette cible atteinte sur deux dosages successifs à 24h d'intervalle, les HBPM pourront être stoppé pour laisser place au traitement par AVK seuls. Initialement rapprochée, la fréquence du dosage pourra être espacée si les variations sont faibles et si l'INR reste dans la cible⁶⁰.

La durée du traitement est variable selon le contexte clinique⁶¹:

- En cas de facteur déclenchant extrinsèque ou facteur de risque identifié réversible (immobilisation plâtrée), la durée recommandée est de 3 mois
- En cas d'absence de facteur déclenchant réversible identifié, la durée recommandée est supérieure à 6 mois. Celle-ci sera d'autant plus prolongée en fonction du contexte en cas de cancer actif ou d'anomalie de la coagulation.

B. GENERALITES SUR LES NACO

Les AVK restent la référence du traitement des MTEV. Pourtant, ils sont à la tête de la iatrogénie avec environ 18 000 hospitalisations et plus de 5 000 accidents mortels hémorragiques chaque année¹³. Ce risque est lié aux propriétés anticoagulantes de ces molécules qui ont une importante variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi qu'un intervalle thérapeutique étroit, rendant complexe l'adaptation de ces traitements.

Les NACO ont été développés afin de limiter cette iatrogénie tout en gardant une efficacité similaire. L'objectif étant d'améliorer le rapport bénéfices/risques, de simplifier la prise en charge par l'absence de monitoring et d'améliorer l'observance¹⁵.

Les critères de l'anticoagulant idéal sont d'après Bounoumeaux⁶² :

- Une administration orale, en une prise
- Une bonne action sur les affections thrombotiques

- Une réponse et une pharmacocinétique semblables d'un sujet à l'autre
- Un faible taux d'évènements hémorragiques
- Absence de nécessité de surveillance
- Une fenêtre d'action thérapeutique large
- Absence d'ajustement nécessaire
- Faibles interactions médicamenteuses et alimentaires
- Faibles interactions avec d'autres cibles aspécifiques
- Inhibition des facteurs circulants de la coagulation et des facteurs constitutifs du thrombus
- L'existence d'un antidote
- Absence de toxicité
- Un prix raisonnable

Les principales molécules sont le dabigatran étexilate (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'édoxaban (Lixiana®) ⁶³.

1) Propriétés pharmacologiques

a. Propriétés pharmacodynamiques ⁶⁴

Contrairement aux AVK, les NACO agissent de façon spécifique et directe sur les facteurs de la coagulation activés (*figure 9*). Il n'y a donc pas de délai d'action. Deux cibles font l'objet d'une inhibition spécifique : la thrombine activée (facteur IIa) et le facteur X activé (Xa).

- Les inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran étexilate) inhibent la transformation du fibrinogène en fibrine.
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban et édoxaban) empêchent la transformation de la prothrombine en thrombine.

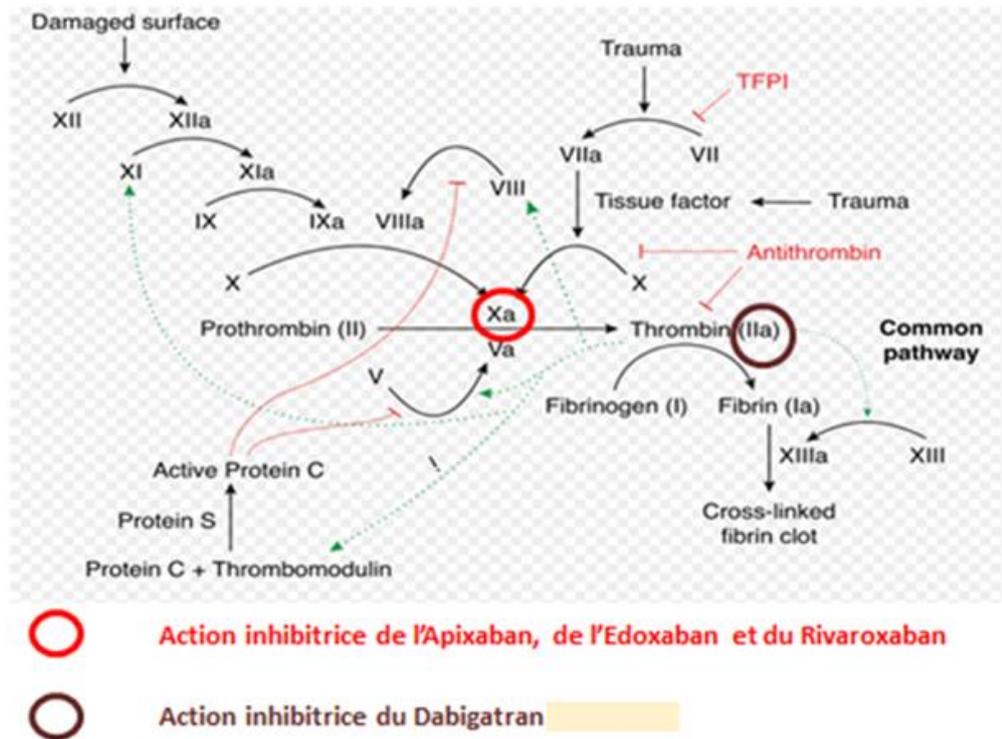


Figure 9 : Le mécanisme d'action des NACO ⁶⁴

Ces molécules disposent d'une variabilité biologique importante mais d'un intervalle thérapeutique large permettant une administration sans contrôle biologique.

b. Propriétés pharmacocinétiques ⁶⁴

Le dabigatran éxexilate est une prodrogue, rapidement hydrolysée en dabigatran. Le rivaroxaban et l'apixaban sont directement actifs. Ces molécules se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs et un mécanisme hépatique sous l'action des cytochromes P450 pour certains d'entre eux ^{65,66,67,68,69}.

Tous les NACO sont des substrats de glycoprotéine P. Cette glycoprotéine membranaire appartient à la famille des transporteurs ATP-binding cassette. Elle joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers les différentes barrières de l'organisme. On la retrouve au niveau intestinal, en particulier où elle limite l'absorption du dabigatran éxexilate mais aussi au niveau du rein où elle joue un rôle dans l'élimination du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'édoxaban. Contrairement au

dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban subissent une dégradation métabolique au niveau hépatique par le CYP3A4/3A5. Le rivaroxaban est aussi métabolisé par le CYP2J2. Le métabolisme hépatique ne constitue pas une voie d'élimination exclusive. L'élimination se fait majoritairement sous forme active pour le dabigatran et sous forme mixte de métabolites ou active pour le rivaroxaban et l'apixaban.

c. Principales populations à risque⁶⁴

Les recommandations chez les patients à risque concernant le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban (les études étant pour le moment insuffisantes concernant l'édoxaban) sont :

Patients insuffisants hépatiques

- Pour le dabigatran, le mécanisme hépatique est très partiel : l'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétique du dabigatran⁷⁰.
- Pour le rivaroxaban, l'élimination hépatique partielle et l'accumulation hépatique observée chez l'insuffisant hépatique (Child-Pugh B) justifie une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère⁶⁴.
- Pour l'apixaban, il existe une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique associant une coagulopathie et un risque hémorragique. Une prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B). Aucune adaptation de posologie n'est cependant proposée⁶⁴.

Patients insuffisants rénaux

- Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 ml/min) et justifie une réduction des doses pour les patients insuffisants rénaux modérés (110mg x 2 au lieu de 150mg x 2 en curatif)⁶⁴.
- Pour le rivaroxaban et l'apixaban, l'élimination rénale est partielle. Ils sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux sévères (clairance inférieure à 15 ml/min). Une

réduction de dose est proposée au-delà : 15mg/j au lieu de 20 mg pour le rivaroxaban et 5mg au lieu de 10mg pour l'apixaban ⁶⁴.

Patients âgés

L'âge constitue un risque hémorragique plus élevé quel que soit l'anticoagulant administré du fait d'une polymédication, ou de comorbidités associées. D'une manière générale, une prudence à l'utilisation des NACO est nécessaire à partir de 75 ans avec une adaptation de posologie requise pour le dabigatran ⁶⁴.

d. Prise en charge spécifique des hémorragies

Contrairement aux AVK qui ont un antidote spécifique en cas de surdosage ou d'accident hémorragiques majeurs, les NACO n'en possèdent pas.

L'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (PPSB) simple ou activé ou de facteur VII activé recombinant pourrait être envisagée. L'utilisation de ces antidotes non spécifiques reste peu documentée et entraîne un coût important. La possibilité d'avoir recours à des techniques épuratrices notamment l'hémofiltration reste une possibilité pour le dabigatran malgré les difficultés de mise en place pour les patients instables ⁶⁴.

Aujourd'hui des antidotes spécifiques sont en cours d'évaluation (phase I et II) :

- Pour le dabigatran, il s'agit d'un anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran ⁷¹
- Pour le rivaroxaban et l'apixaban, il s'agit d'une protéine recombinante qui se fixe par compétition sur le facteur Xa et restaure ses fonctions ⁷².

2) Etudes réalisées en rapport avec la TVP ⁶⁴

Les principales études sont détaillées ci-dessous et résumées dans le *Tableau 3*.

Molécule étudiée	Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Résultats
Dabigatran	RE-COVER ⁷² et RE-COVER II ¹⁷	Traitement d'entretien versus warfarine	Efficacité : non-infériorité Sécurité : diminution des hémorragies majeures ou cliniquement significatives
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ¹⁶	Doses majorée pendant 21 jours puis traitement d'entretien versus traitement conventionnel (enoxaparine + warfarine)	
Apixaban	AMPLIFY ⁷⁴	Doses majorée pendant 7 jours puis traitement d'entretien versus traitement conventionnel (enoxaparine + warfarine)	
Edoxaban	HOKUSAI ⁷⁵	Traitement d'entretien versus warfarine	

Tableau 3 : NACO, principales études en rapport avec la TVP

a. Dabigatran étexilate et TVP

Le dabigatran a été évalué dans le traitement d'entretien de la MTEV par le programme RE-COVER, se déclinant dans deux études jumelles : RE-COVER⁷³ et RE-COVER II¹⁷ en le comparant à la warfarine.

L'étude a retrouvé :

- Une non-infériorité pour le traitement d'entretien par dabigatran par rapport à la warfarine
- Une diminution des hémorragies majeures ou cliniquement significatives.

b. Rivaroxaban et TVP

Le rivaroxaban a été étudié dans le traitement de la TVP dans le programme EINSTEIN-DVT¹⁶

Une dose majorée de rivaroxaban pendant les 21 premiers jours suivie d'une dose d'entretien a été comparée au traitement conventionnel (énoxaparine puis warfarine).

L'étude a retrouvé :

- Une non-infériorité du bras rivaroxaban par rapport au traitement conventionnel
- Une diminution d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives

c. Apixaban et TVP

L'apixaban a été étudié dans le cadre de la MTEV dans le programme AMPLIFY⁷⁴

L'apixaban a été administrée à une dose majorée durant 7 jours suivi d'un traitement d'entretien de 6 mois et a été comparé à un traitement conventionnel par énoxaparine puis warfarine.

L'étude a retrouvé :

- Une non-infériorité pour le traitement d'entretien par apixaban par rapport au traitement conventionnel
- Une diminution des hémorragies majeures ou cliniquement significatives.

d. Edoxaban et TVP

L'édoxaban a été testé dans le traitement d'entretien de la MTEV dans le cadre du programme HOKUSAI⁷⁵ en le comparant à la warfarine.

L'étude a retrouvé :

- Une non-infériorité pour le traitement d'entretien par édoxaban par rapport à la warfarine
- Une diminution des hémorragies majeures ou cliniquement significatives.

MATERIELS ET METHODES

A. REVUE DE LA LITTERATURE

La revue de la littérature a été effectuée principalement sur PUBMED en accédant par l'intermédiaire du site de la faculté de Nice Sophia-Antipolis. Nous avons également effectué nos recherches sur le site des sociétés savantes (HAS, AFFSAPS, et SOCIETE FRANCAISE DE CARDIOLOGIE), sur les sites des revues de médecine générale PRESCRIRE et EXERCER, et sur les sites de cardiologie THE HEART et MEDSCAPE FRANCE CARDIOLOGY.

Les mots clés utilisés étaient : deep veinous thrombosis, anatomy of lower limb, new oral anticoagulant, vitamin K antagonist, heparin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, hemostasis, pharmacology, thromboembolic disease, family practice, primary care, D-Dimer, index normalized ratio, epidemiology, bleeding management.

Les articles ont été choisis en fonction de la pertinence de la recherche et aucune barrière temporelle ou de langage n'a été fixée.

B. CRITERES DE JUGEMENT

1) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la proportion de médecins généralistes ayant modifié leur prise en charge curative de la TVP du membre inférieur depuis l'apparition des NACO.

2) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- la stratégie thérapeutique privilégiée dans le traitement curatif de la TVP du membre inférieur selon des situations cliniques précises et courantes.

- la proportion de médecins ayant initiés les NACO pour une TVP.
- les avantages et les freins à la prescription de NACO les plus fréquemment cités.

C. TYPE D'ETUDE ET POPULATION CIBLE

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale réalisée grâce à des questionnaires adressés par courrier postal et par email aux médecins généralistes des Alpes-Maritimes et du Var.

2) Critères d'inclusion

L'étude concerne les médecins généralistes installés dans les départements des Alpes-Maritimes et du Var.

3) Critères de non-inclusion

Pour ne pas fausser l'interprétation des données, l'étude ne concerne pas les médecins ayant une formation complémentaire d'angiologie ou de médecine vasculaire.

Donc, n'entrent pas dans l'étude, les médecins détenteurs des diplômes suivants :

- Le diplôme d'étude spécialisée complémentaire de médecine vasculaire
- La capacité d'angiologie

D. LE QUESTIONNAIRE

1) Contenu du questionnaire

Le questionnaire (*annexes 2 et 3*) est rempli anonymement.

Il est constitué de trois parties :

- Caractéristiques socioprofessionnelles
- La TVP du membre inférieur en médecine générale
- Position des médecins généralistes vis-à-vis des NACO

Caractéristiques socioprofessionnelles

Nous nous sommes inspirés de certains questionnaires précédemment réalisés ⁷⁶. Les médecins généralistes ont été interrogés sur les caractéristiques suivantes :

- Age
- Sexe
- Département d'exercice
- Ancienneté d'installation
- Type d'activité : ville, semi-rural ou rural
- Participation ou non à une formation médicale continue (FMC)

La TVP du membre inférieur en médecine générale

Nous avons d'abord interrogé notre population cible sur une estimation du nombre de TVP diagnostiquées chaque année.

Puis nous les avons soumis à quatre situations cliniques courantes et spécifiques afin de connaître leur prise en charge dans chacun des cas :

- Patient de 50 ans sans antécédents consultant en début de semaine : cas de référence, fréquent, pour lequel le médecin n'est pas influencé par les comorbidités ou par le jour de la semaine pour choisir le traitement.
- Patient de 50 ans sans antécédents consultant en fin de semaine. Dans ce cas courant en médecine générale, deux problèmes se posent : la surveillance et l'administration du traitement sous-cutané par une infirmière durant le week-end.
- Patient âgé avec donc un sur risque hémorragique et pour lequel une précaution d'emploi est nécessaire.

- Patient insuffisant rénal modéré, avec une clairance de la créatinine à 40ml/min qui ne contre-indique pas l'usage des NACO.

D'autres situations n'ont pas été traitées :

- La TVP chez le patient jeune qui n'est pas un motif courant en consultation
- L'insuffisant rénal sévère dont la prise en charge est plutôt hospitalière

La position des médecins généralistes vis-à-vis des NACO

Nous interrogeons les praticiens sur :

- Leur formation
- Leur initiation de NACO
- Le fait que ces molécules ont modifié le traitement curatif de la TVP.
- Les avantages et les freins que les médecins éprouvent concernant les NACO

Les items proposés ont été définis à partir d'études antérieures^{77,78} et interrogation de deux médecins généralistes, un cardiologue et un médecin urgentiste. Les items ont ensuite été adaptés après ces premières réponses.

2) Rédaction du questionnaire

Le questionnaire se décline sous deux formes de contenu identique. Une version papier (*annexe 2*) et une version email (*annexe 3*) ont été réalisées afin de permettre une meilleure participation.

La version papier a été rédigé à l'aide du logiciel Microsoft Word 2010, la version email a, quant à elle, été rédigée via Google Documents ©.

3) Validation du questionnaire

Le questionnaire initial a été sujet à quelques modifications suites aux suggestions de la cellule thèse de médecine générale du 12 septembre 2013.

Il a par la suite été soumis pour test à deux cardiologues hospitaliers et huit médecins généralistes issus d'une base de données, sans qu'ils n'aient apporté de modifications, avant d'être distribué.

E. RECUEIL DE DONNEES

1) Inclusion des médecins

Les médecins sont sélectionnés de manière aléatoire à partir du site du conseil national de l'ordre des médecins.

Nous avons sélectionné 262 médecins des Alpes-Maritimes et 262 médecins du Var, soit 524 médecins généralistes au total, en espérant initialement un minimum de 80 réponses (objectif fixé par la cellule thèse de médecine générale du 12 septembre 2013) en estimant un taux de réponse minimal de 15 %.

Les coordonnées ont été mise à jour par l'intermédiaire des Pages jaunes©.

Nous avons également sollicité l'aide de l'union régionale des professionnels de santé (URPS) de la région Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) qui n'a pas pu être obtenue.

2) Distribution du questionnaire (*figure 10*)

Les questionnaires ont été distribués sur une période de 2 mois (du 8 octobre au 8 décembre 2013).

Les 524 médecins sélectionnés ont dans un premiers temps été contacté par téléphone pour les informer sur le sujet et l'intérêt de l'étude. Parmi eux, 58 médecins n'ont pas pu être joints (absence de réponse au téléphone) et 24 ont refusé de participer, donc 442 questionnaires ont finalement été distribués.

Les motifs de refus sont :

- Manque de temps pour 15 médecins soit 71,4 % des refus
- Manque d'intérêt par l'étude pour 7 médecins soit 33,3 % des refus
- Manque de connaissances pour 2 médecins soit 8,3 % des refus

Afin d'obtenir le meilleur taux possible de participation, nous leur avons proposé un questionnaire sous deux formats possibles : format papier adressé par courrier postal + enveloppes timbrées (après avoir confirmé leur adresse postale), ou email (après nous avoir fourni leur adresse email).

Les médecins n'ayant pas répondu au questionnaire sont recontactés au bout de 14 jours.

Nous avons obtenu grâce à cette méthode 103 réponses. Une d'entre elle ayant été mal remplie a été considérée inexploitable, l'étude a donc été réalisée sur les 102 réponses exploitables.

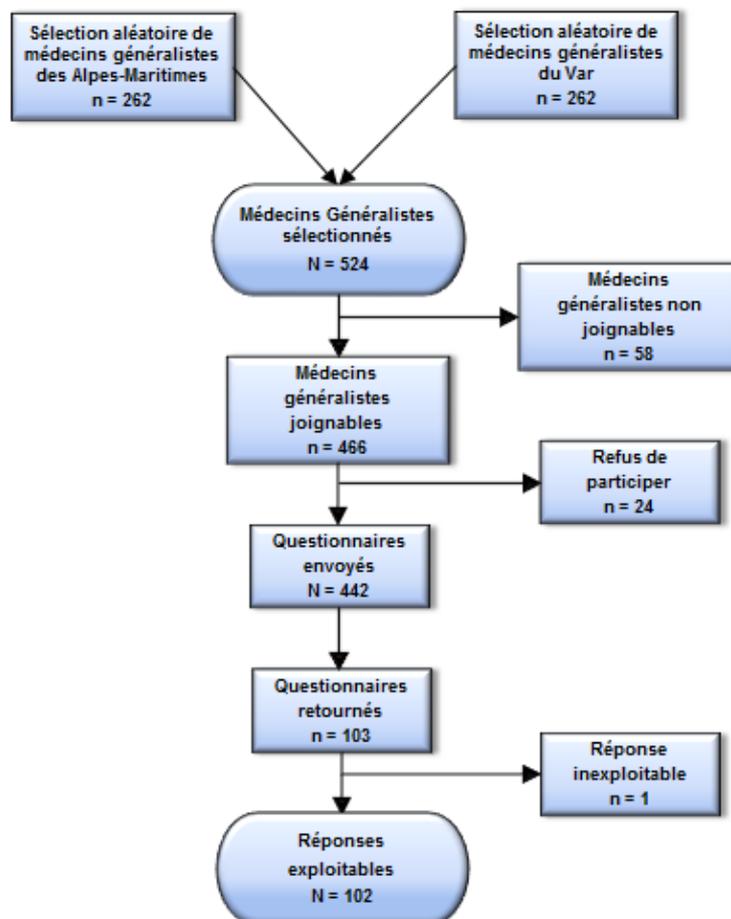


Figure 10 : Protocole d'inclusion

F. ANALYSES STATISTIQUES

Les données ont été recueillies dans une base de données Microsoft Excel 2010 et ont été confiées à un médecin du département de Santé publique du Centre hospitalo-universitaire de Nice afin d'effectuer l'ensemble des analyses statistiques.

Les calculs ont été réalisés grâce au logiciel SPSS v 11.0.1. Un seuil de significativité de 5% a été retenu pour l'ensemble des comparaisons.

Les différents tests statistiques utilisés sont :

- le test Z de comparaison de moyenne
- le test exact de Fisher
- le test du χ^2
- le test du χ^2 non paramétrique
- la régression logistique binaire pour les analyses multivariées.

RESULTATS

Nous avons retenu 102 questionnaires exploitables parmi les 442 questionnaires distribués soit un taux de réponse de 23,1 %.

A. CARACTERISTIQUES SOCIO-PROFESSIONNELLES

1) Age

L'âge moyen est de 49 ans, les valeurs vont de 27 à 68 ans. La médiane est de 51 ans.

L'âge moyen des hommes est de 49,5 ans, l'âge moyen des femmes est de 48 ans.

La répartition est représentée en *figure 11*.

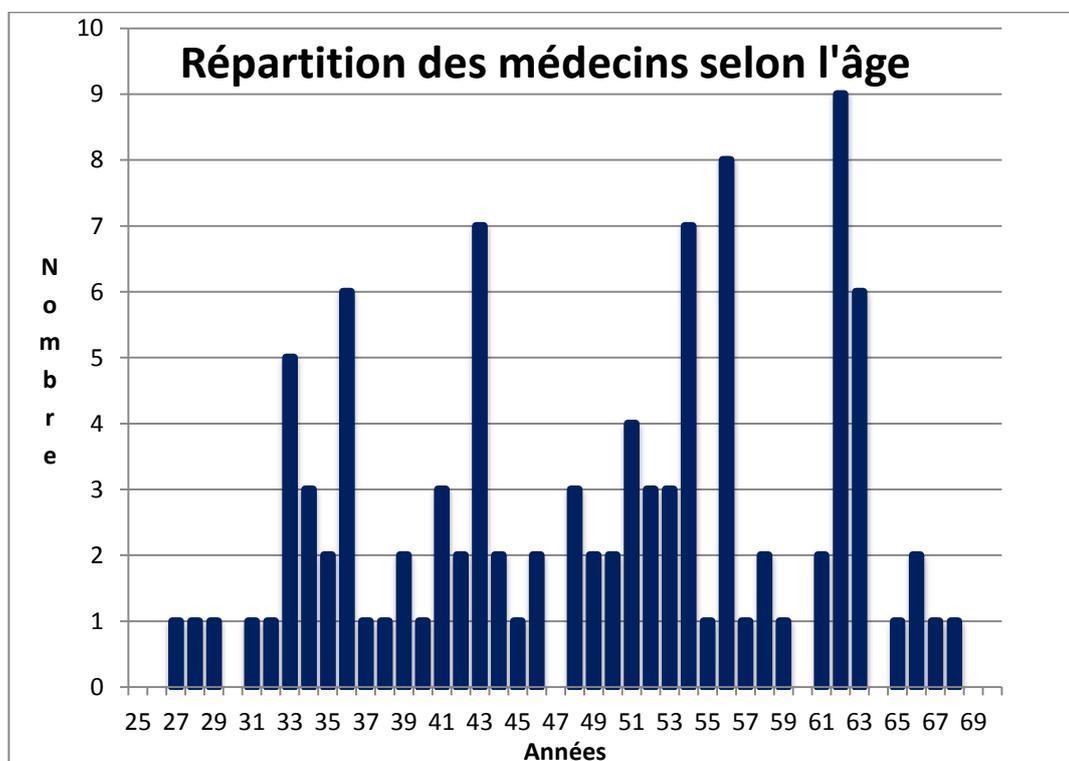


Figure 11 : Répartition des médecins selon l'âge

L'âge moyen des médecins généralistes en France étant de 52 ans ⁸⁰, la population étudiée est plus jeune $p < 0,01$.

2) Sexe

Les médecins participants sont pour 31,4 % des femmes et 68,6 % des hommes (*figure 12*).

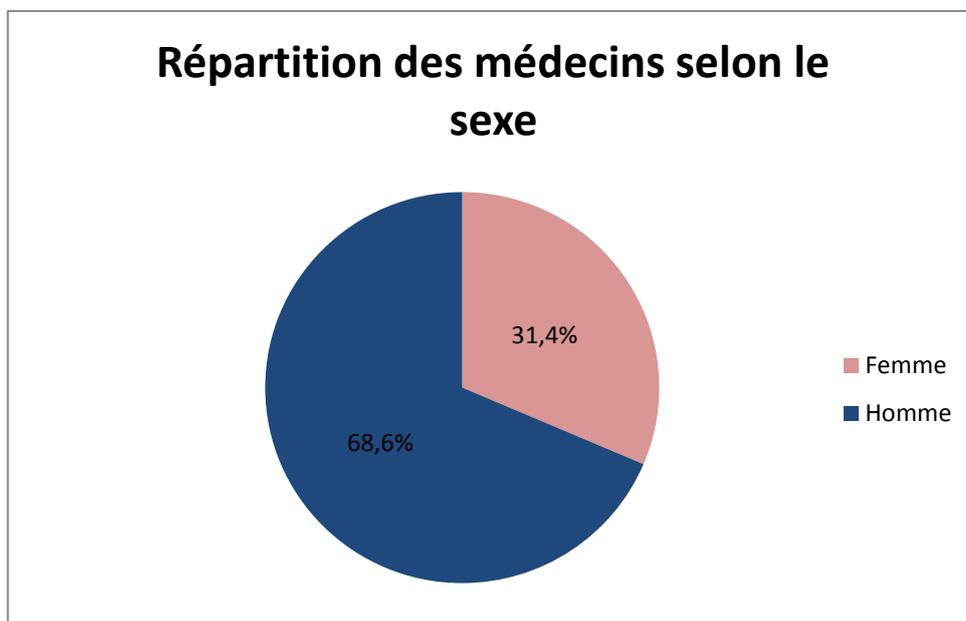


Figure 12 : Répartition des médecins selon le sexe

3) Département d'exercice

Parmi les réponses, 60 médecins (soit 58,8 %) exercent dans le département des Alpes-Maritimes alors que 42 (soit 41,2 %) exercent dans le Var (*Figure 13*).

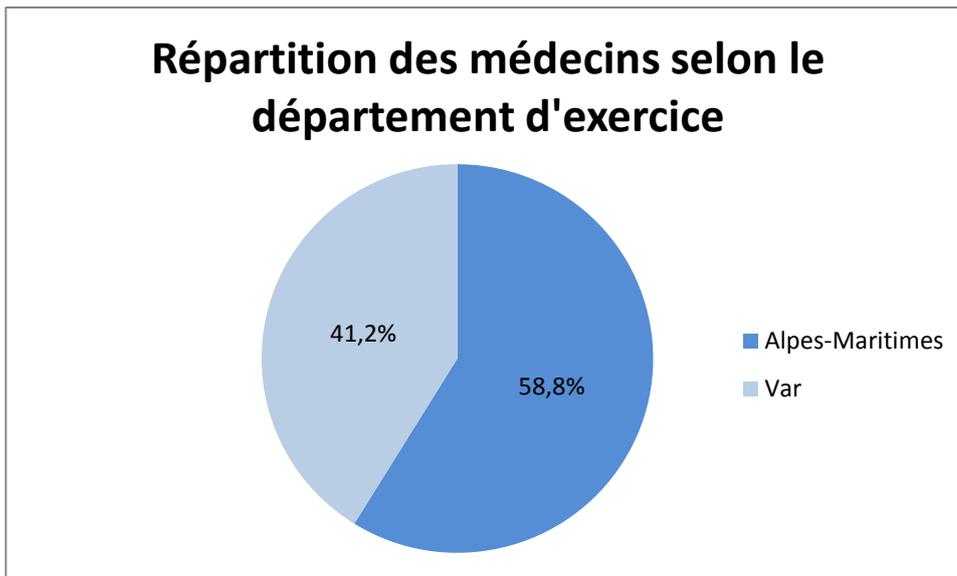


Figure 13 : Répartition des médecins selon le département d'exercice

4) Ancienneté d'installation

L'ancienneté moyenne d'installation est de 18,2 ans avec des valeurs comprises entre 1 et 40ans. La médiane étant de 20 ans.

La répartition est représentée en *figure 14*.

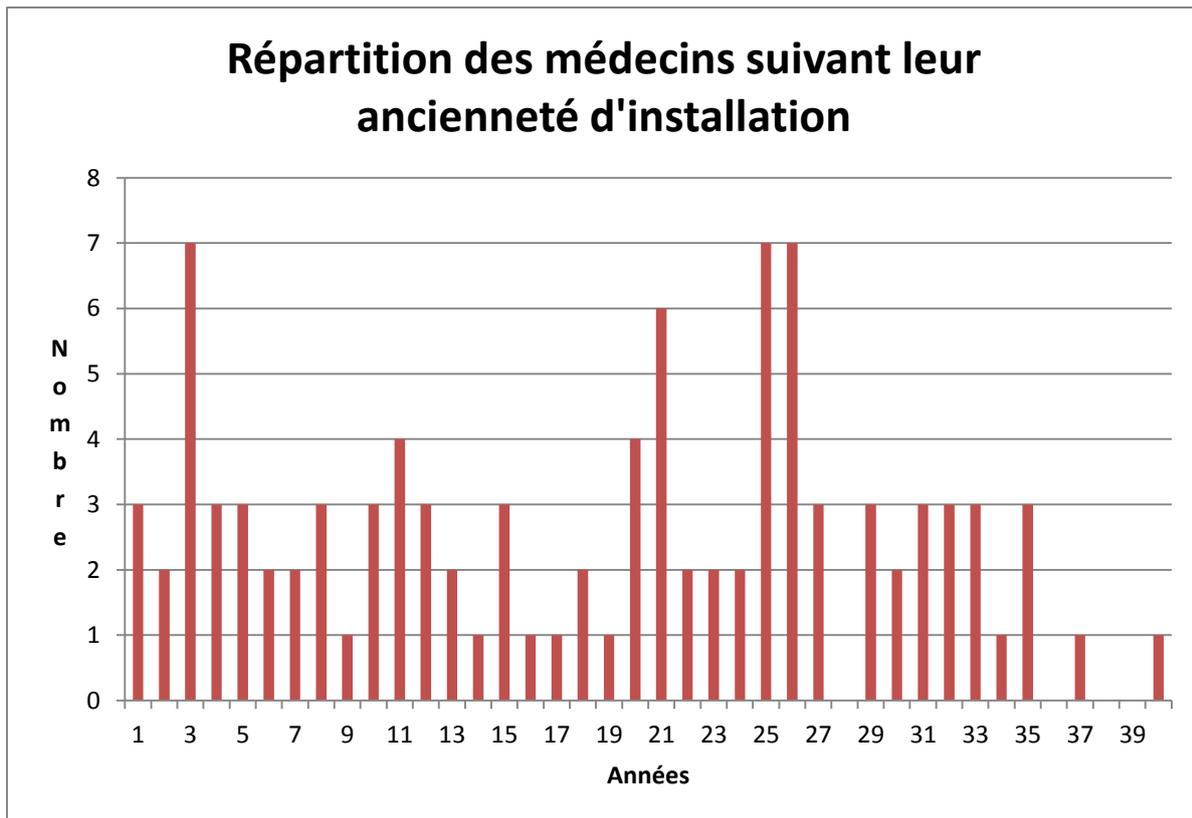


Figure 14 : Répartition des médecins selon l'ancienneté d'installation.

5) Type d'activité

Parmi les 102 médecins participants, 69 exercent en ville (67,6 %), 26 exercent en milieu semi-rural (25,5 %) et 7 exercent en milieu rural (6,9 %) (figure 15).

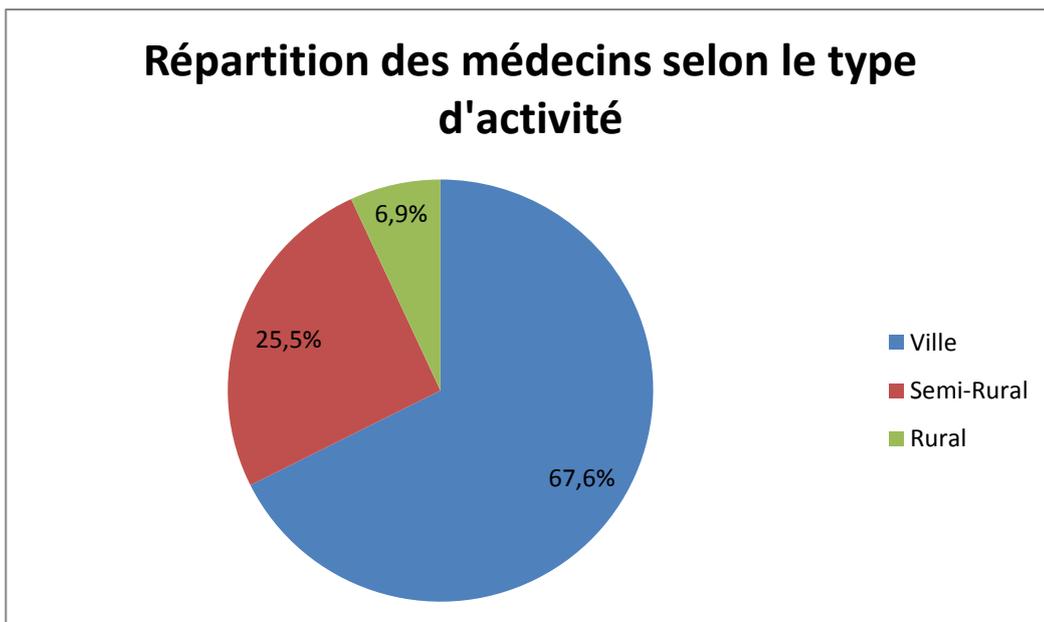


Figure 15 : Répartition des médecins selon le type d'activité

6) Participation à une FMC

Parmi les réponses obtenues, 84 médecins (82,4 %) déclarent faire partie d'une FMC (figure 16).

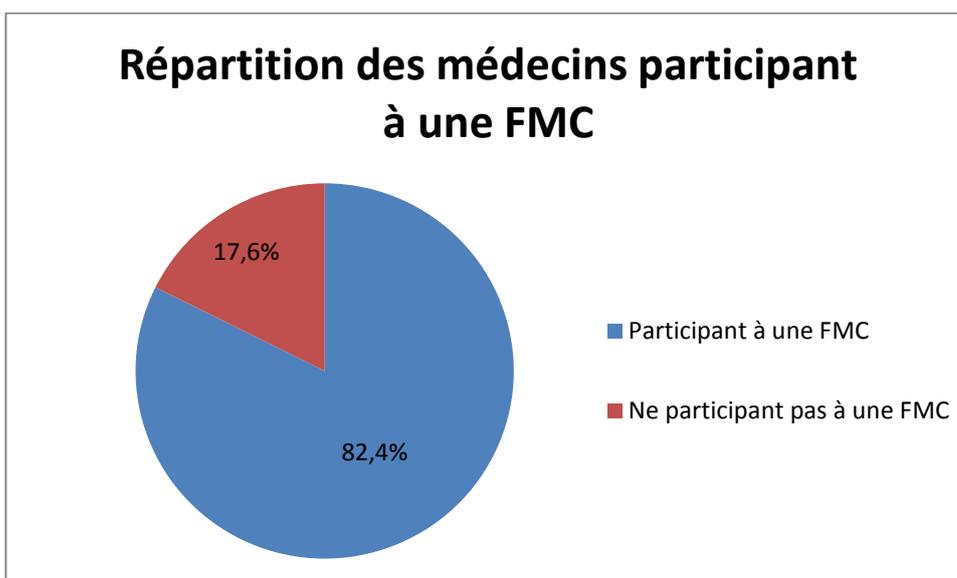


Figure 16 : Répartition des médecins déclarant faire partie d'une FMC

B. LA TVP DU MEMBRE INFERIEUR EN MEDECINE GENERALE

1) Estimation du nombre de TVP

Parmi les 102 réponses obtenues, 27 médecins (26,5 %) déclarent prendre en charge moins de 5 TVP par an, 69 (67,6 %) en diagnostiquent entre 5 et 15, 6 (5,9 %) entre 15 et 25 chaque année et aucun d'entre eux n'en rencontre plus de 25 par an.

La répartition est représentée en *figure 17*.

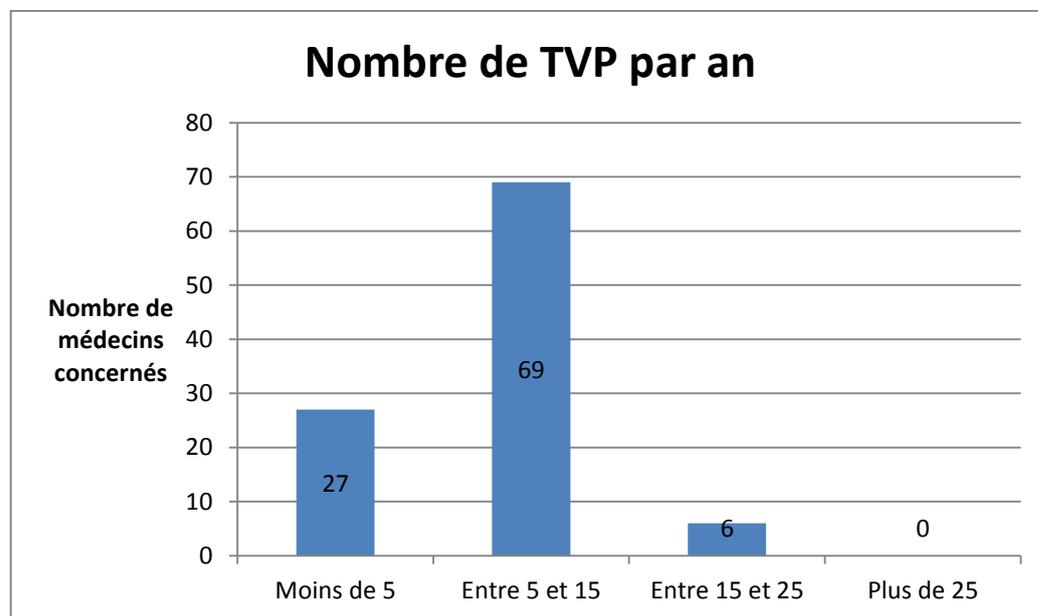


Figure 17 : Estimation du nombre de TVP par an

2) Attitudes des médecins en fonction du contexte clinique

a. Analyses descriptives

Le cas de référence

Pour ce cas, 17 (16,6 %) des médecins interrogés adressent le patient à un confrère, 78 (76,5%) utilisent un traitement conventionnel séquentiel par HBPM avec relai AVK, aucun n'utilise les AVK seuls, et 7 (6,9 %) utilisent les NACO.

La répartition est représentée en *figure 18*.

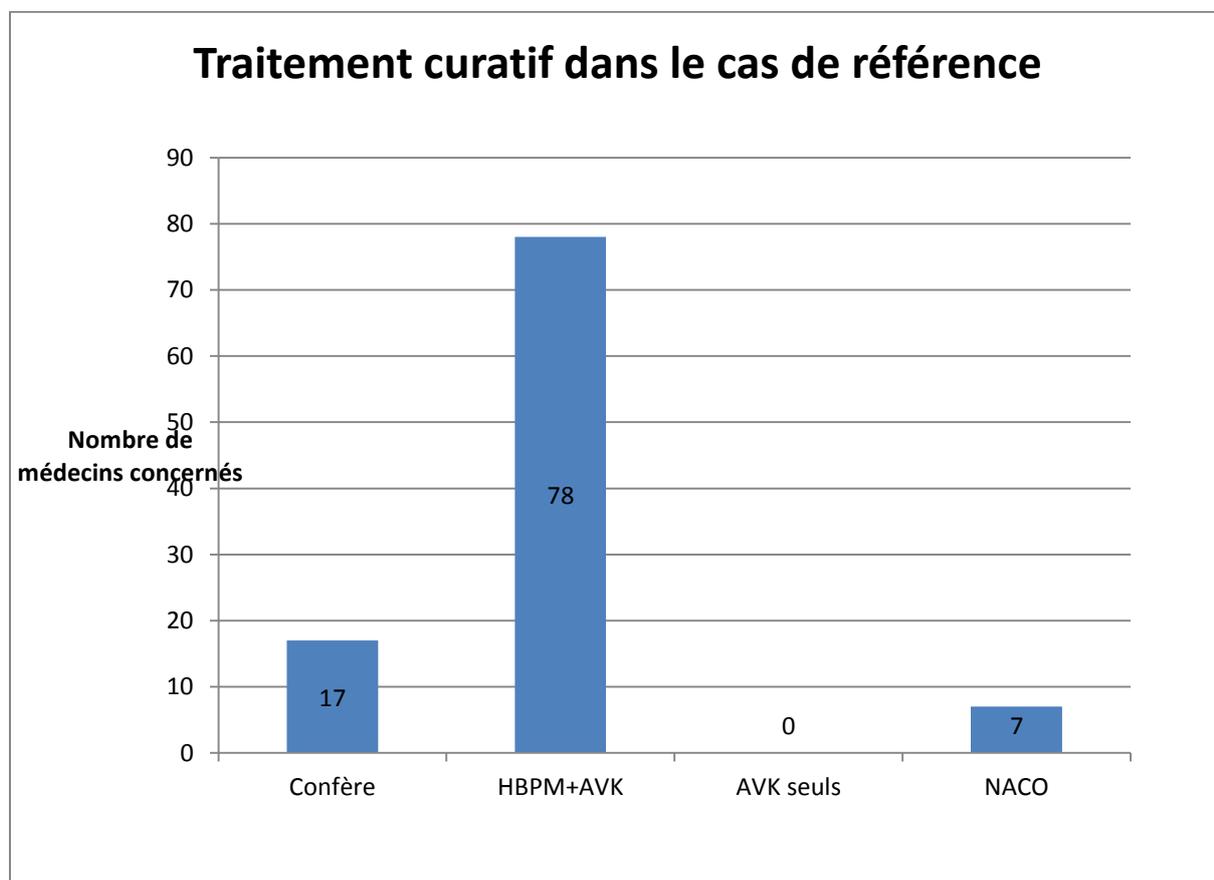


Figure 18 : Traitement curatif dans le cas de référence

Le patient consultant en fin de semaine

Pour ce cas, 9 (8,8 %) des médecins interrogés adressent le patient à un confrère, 70 (68,6 %) utilisent un traitement conventionnel séquentiel par HBPM avec relai AVK, aucun n'utilise les AVK seuls, et 23 (22,5 %) utilisent les NACO.

La répartition est représentée en *figure 19*.

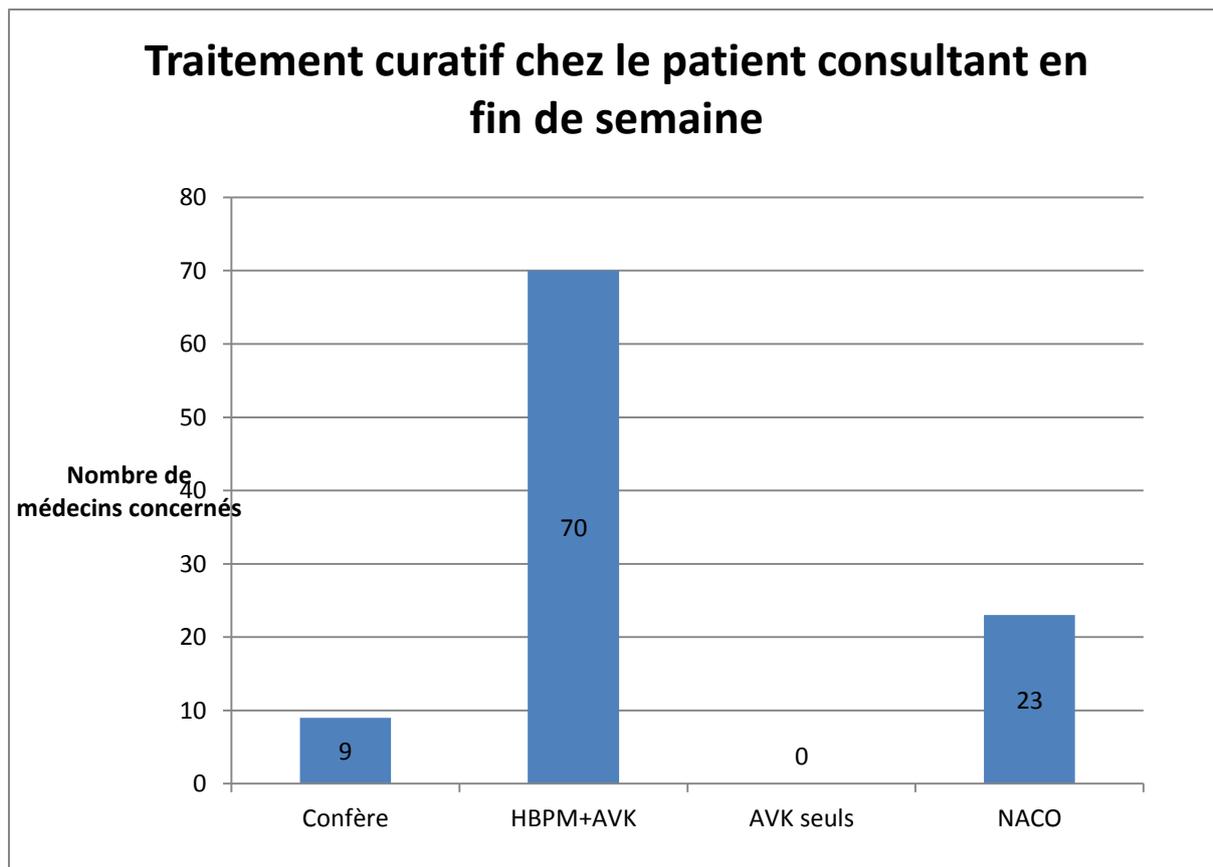


Figure 19 : Traitement curatif chez le patient consultant en fin de semaine

Le sujet âgé

Pour ce cas, 35 (34,4 %) des médecins interrogés adressent le patient à un confrère, 64 (62,7%) utilisent un traitement conventionnel séquentiel par HBPM avec relai AVK, aucun n'utilise les AVK seuls, et 3 (2,9 %) utilisent les NACO.

La répartition est représentée en *figure 20*.

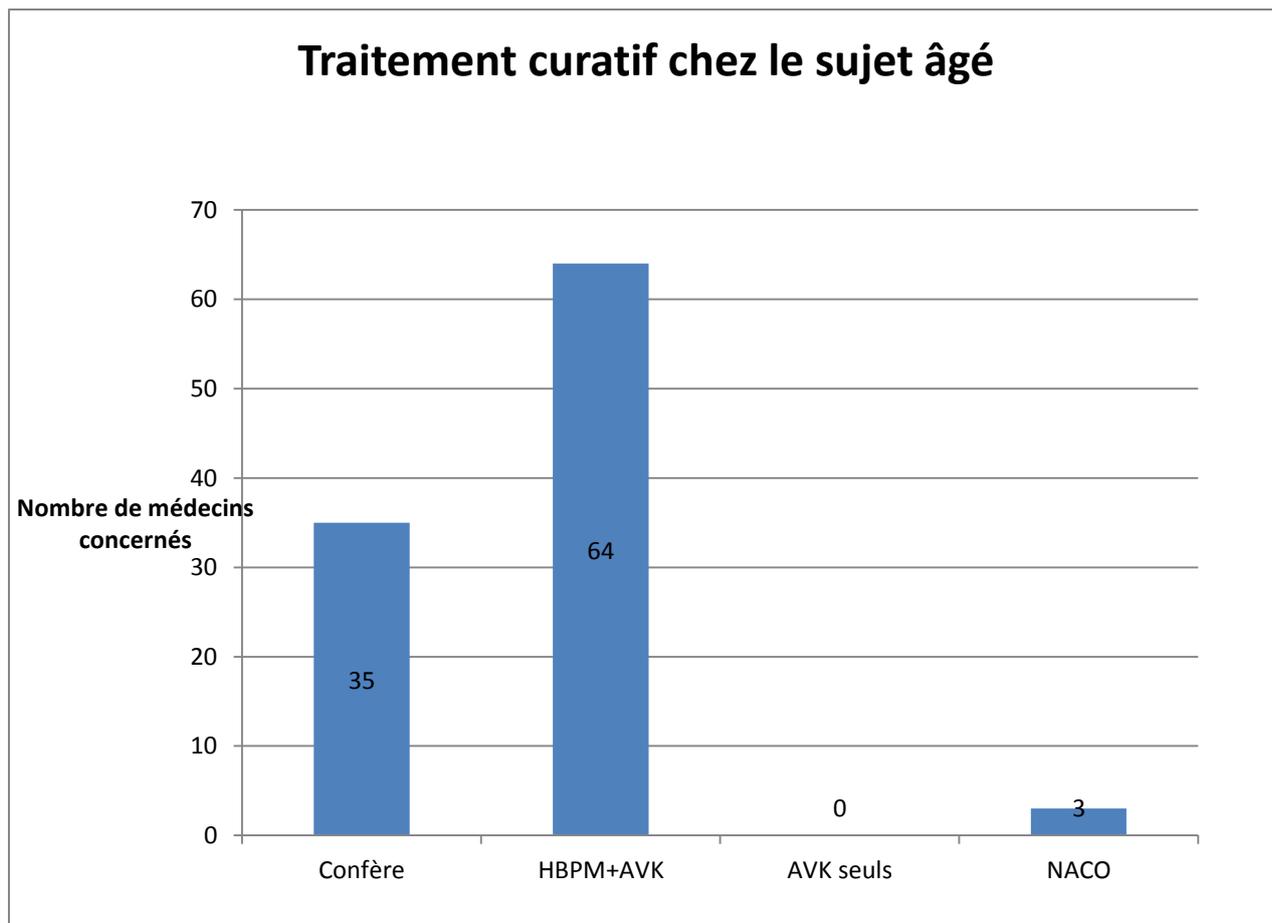


Figure 20 : Traitement curatif chez le sujet âgé

Le sujet insuffisant rénal modéré

Pour ce cas, 39 (38,2 %) des médecins interrogés adressent le patient à un confrère, 62 (60,8%) utilisent un traitement conventionnel séquentiel par HBPM avec relai AVK, aucun n'utilise les AVK seuls, et 1 (1,0%) utilisent les NACO.

La répartition est représentée en *figure 21*.

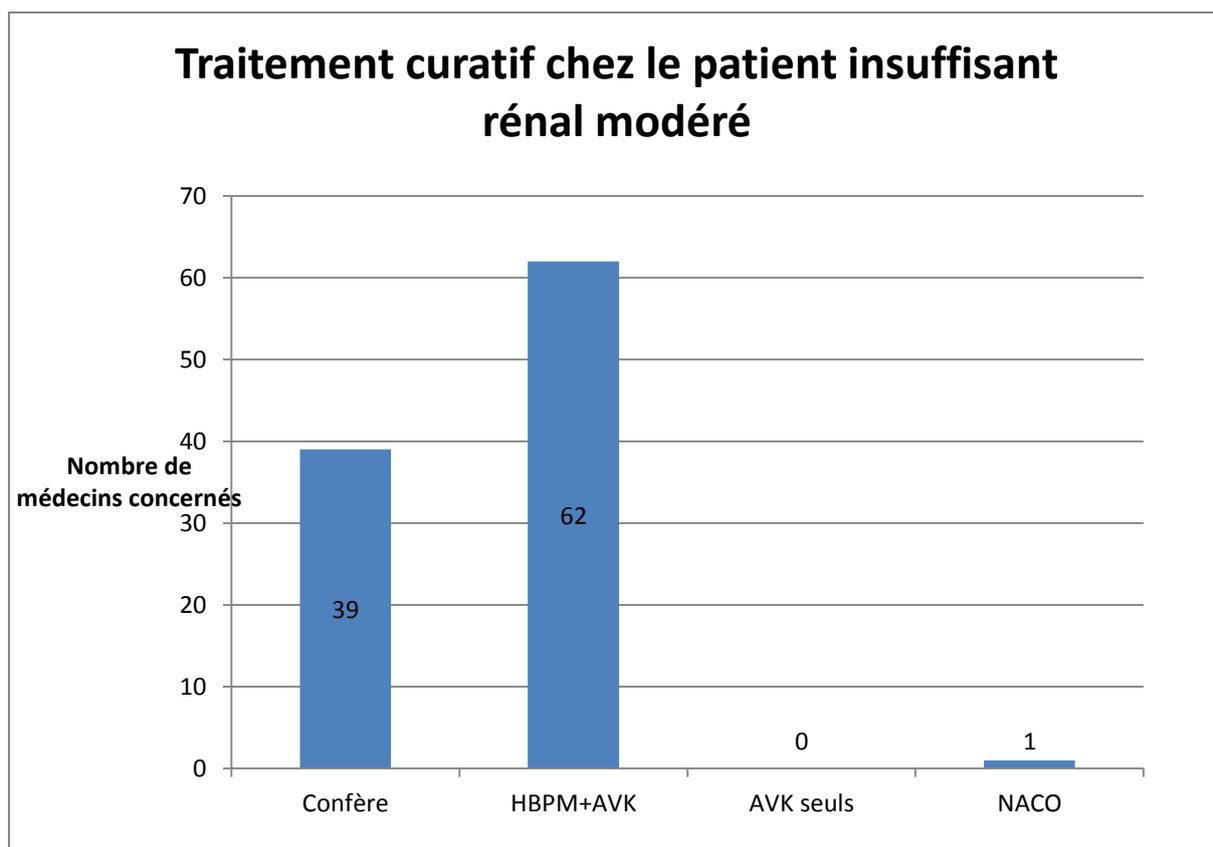


Figure 21 : Traitement curatif chez le sujet insuffisant rénal modéré

b. Analyses comparatives univariées

L'ensemble des données sont comparées à la situation de référence (TVP du membre inférieur effectué en début de semaine chez un patient de 50 ans sans antécédents).

L'ensemble des résultats est disponible dans le *Tableau 4*.

Prise en charge d'une thrombose veineuse du membre inférieur				
Prescription	NACO (effectif)	confrère (effectif)	HBPM + AVK (effectif)	p
situation de référence	7 (6,9%)	17 (16,6%)	78 (76,5%)	-
fin de semaine	23 (22,5%)	9 (8,8%)	70 (68,6%)	p < 0,01
sujet âgé	3 (2,9%)	35 (34,4%)	64 (62,7%)	p < 0,01
insuffisant rénal	1 (1,0%)	39 (38,2%)	62 (60,8%)	NA

Tableau 4 : Analyse de la stratégie thérapeutique en fonction du contexte clinique

La situation de fin de semaine

Le fait de se trouver en fin de semaine a une influence significative sur la prise en charge des médecins ($p < 0,01$). En effet les médecins adressent 2 fois moins souvent leur patient à un confrère (8,8 % vs 16,6 %) et ils sont 3 fois plus nombreux à prescrire des NACO en fin de semaine (22,5 % vs 6,9 %).

Le sujet âgé

L'âge des patients influe également la prise en charge de manière significative ($p < 0,01$). Dans ce cas les médecins adressent 2 fois plus souvent leurs patients à un confrère (34,4 % vs 16,6 %) et sont 2 fois moins nombreux à prescrire des NACO (2,9 % vs 6,9 %).

L'insuffisant rénal (clairance de la créatinine = 40ml/min)

Chez les sujets insuffisants rénaux, la faiblesse des effectifs ayant prescrit des NACO rend inutilisable les tests statistiques usuels. Cependant on constate dans cette situation une tendance chez les médecins à adresser plus souvent leur patient à un confrère (38,2 % vs 16,6 %) et à moins prescrire les NACO (1,0 % vs 6,9 %).

C. PLACE DES NACO EN MEDECINE GENERALE

1) Proportion de médecins ayant déjà participé à une FMC sur les NACO

Soixante-sept participants (65,7 %) ont déjà abordé les NACO lors d'une FMC (figure 22).

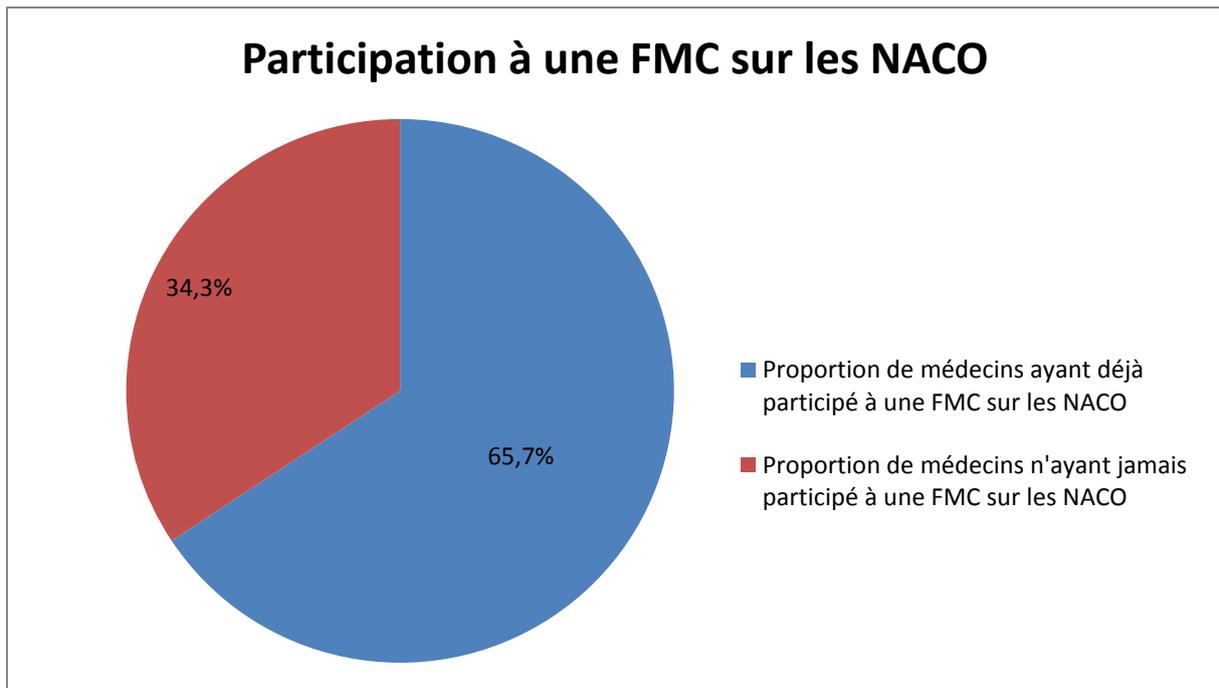


Figure 22 : Participation à une FMC sur les NACO

2) Prescription initiale de NACO dans la TVP du membre inférieur

a. Proportion des médecins ayant déjà initié les NACO

Parmi les 102 réponses obtenues, 34 (33,3 %) ont déjà prescrit cette classe thérapeutique (figure 23).

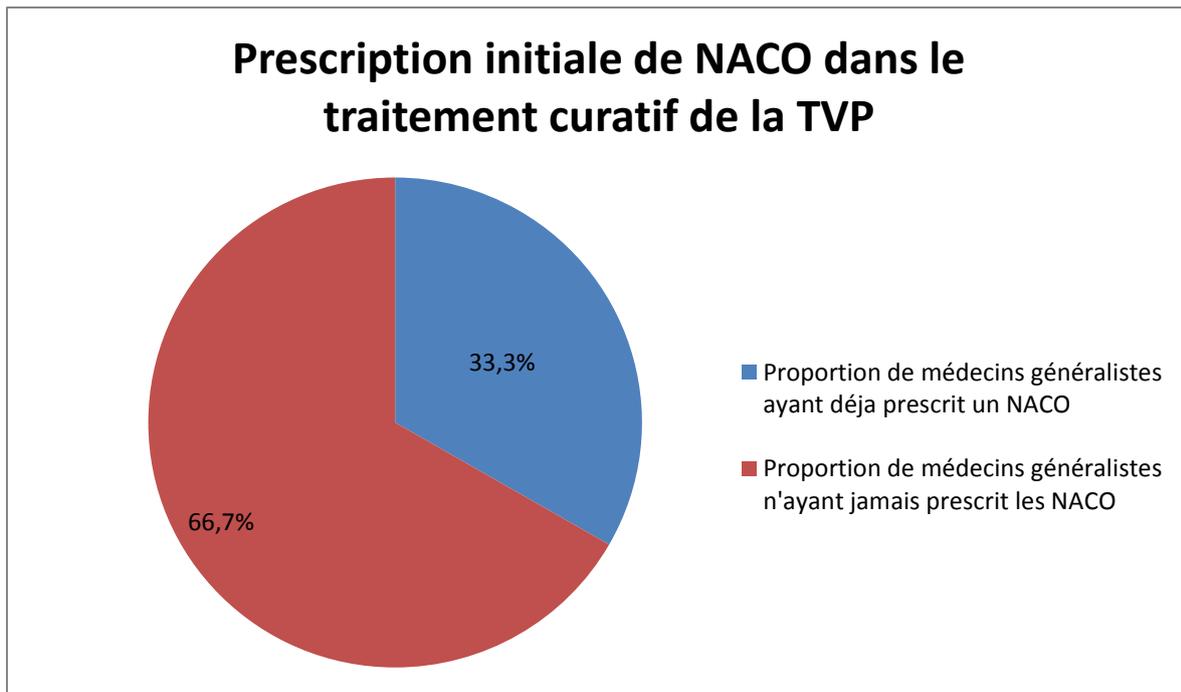


Figure 23 : Prescription initiale de NACO dans le traitement curatif de la TVP

b. Analyses comparatives univariées

L'ensemble des résultats est disponible dans le *Tableau 5*.

D'une façon générale, les médecins généralistes ne prescrivent pas de NACO dans le traitement initial des TVP du membre inférieur ($p < 0,01$).

Prescription de NACO				
		non % (effectif)	oui % (effectif)	p
de façon générale		66,7% (68)	33,3% (34)	p < 0,01
selon le sexe	femmes	71,9% (23)	28,1% (9)	p = 0,50
	hommes	64,3% (45)	35,7% (25)	
selon département exercice	06	66,7% (40)	33,3% (20)	p ~1
	83	66,7% (28)	33,3% (14)	
selon type d'activité	rural et semi-rural	75,8% (25)	24,2% (8)	p = 0,26
	ville	62,3% (43)	37,7% (26)	
membres d'une FMC	non	77,8% (14)	22,2% (4)	p = 0,41
	oui	64,3% (54)	35,7% (30)	
NACO abordé lors d'une FMC	non	85,7% (30)	14,3% (5)	p = 0,004
	oui	56,7% (38)	43,3% (29)	
ancienneté	0 - 9 ans	46,2% (12)	53,8% (14)	p = 0,01
	10 - 19 ans	60,9% (14)	39,1% (9)	
	20 - 29 ans	86,1% (31)	13,9% (5)	
	30 - 40 ans	64,7% (11)	35,3% (6)	
âge médecin	< 40 ans	40,0% (10)	60,0% (15)	p = 0,003
	40 - 49 ans	65,2% (15)	34,8% (8)	
	50-59 ans	87,5% (28)	12,5% (4)	
	≥ 60 ans	68,2% (15)	31,8% (7)	

Tableau 5 : Prescriptions initiales de NACO en analyses univariées

Sexe du médecin sur la prescription initiale de NACO

Le sexe des médecins n'a pas d'influence sur le fait qu'ils aient initié un traitement par NACO dans cette indication ($p=0,50$).

Département d'exercice du médecin sur la prescription initiale de NACO

Le département des médecins n'a pas d'influence sur le fait qu'ils aient initié un traitement par NACO dans cette indication ($p \sim 1$).

Type d'activité du médecin sur la prescription initiale de NACO

Le type d'activité des médecins n'a pas d'influence sur le fait qu'ils aient initié un traitement par NACO dans cette indication ($p = 0,26$).

Participation à une FMC sur la prescription initiale de NACO

Le fait d'être membre d'une FMC n'augmente pas de manière significative la prescription de NACO ($p = 0,41$). Par contre les médecins ayant abordé cette classe thérapeutique lors d'une FMC sont 3 fois plus nombreux à prescrire des NACO (43,3 % vs 14,3 %, $p < 0,004$).

Age et ancienneté du médecin sur la prescription initiale de NACO

L'âge des médecins et leur ancienneté influent sur leur prise en charge car plus de la moitié des jeunes médecins initient un traitement par NACO ($p < 0,003$). En effet, 60 % des médecins de moins de 40 ans ont déjà initié un traitement par NACO, alors que 79,6 % des médecins de plus de 50 ans n'ont jamais initié ce traitement. De même 53,8 % des médecins exerçant depuis moins de 10 ans ont déjà initié ce traitement alors qu'ils ne sont que 20,8 % chez les médecins installés depuis plus de 20 ans.

c. Analyses multivariées

En analyse multivariée (*tableau 6*) les médecins ayant abordé les NACO lors d'une FMC sont 4,5 fois plus nombreux à prescrire cette nouvelle classe thérapeutique ($p < 0,009$). Quant à l'âge, s'il reste globalement significatif ($p < 0,01$), la seule classe d'âge prescrivant

significativement moins de NACO est celle des 50-59 ans (9,8 fois moins nombreux $p < 0,001$).

Prescription de NACO			
	OR	IC à 95%	p
NACO abordé lors d'une FMC	4,53	1,46 - 14,03	0,009
âge médecin			0,01
< 40 ans (référence)	-	-	-
40 - 49 ans	0,49	0,14 - 1,71	0,26
50 - 59 ans	0,10	0,03 - 0,40	0,001
≥ 60 ans	0,33	0,10 - 1,17	0,08

Tableau 6 : Prescription initiale de NACO en analyse multivariée

3) Les NACO ont-ils modifié le traitement curatif des TVP du membre inférieur

a. Proportion de médecins ayant modifié leur prise en charge

Parmi les 102 médecins ayant participé à l'enquête, 30 (29,4 %) estiment que les NACO ont modifié leur prise en charge curative des TVP (figure 24).

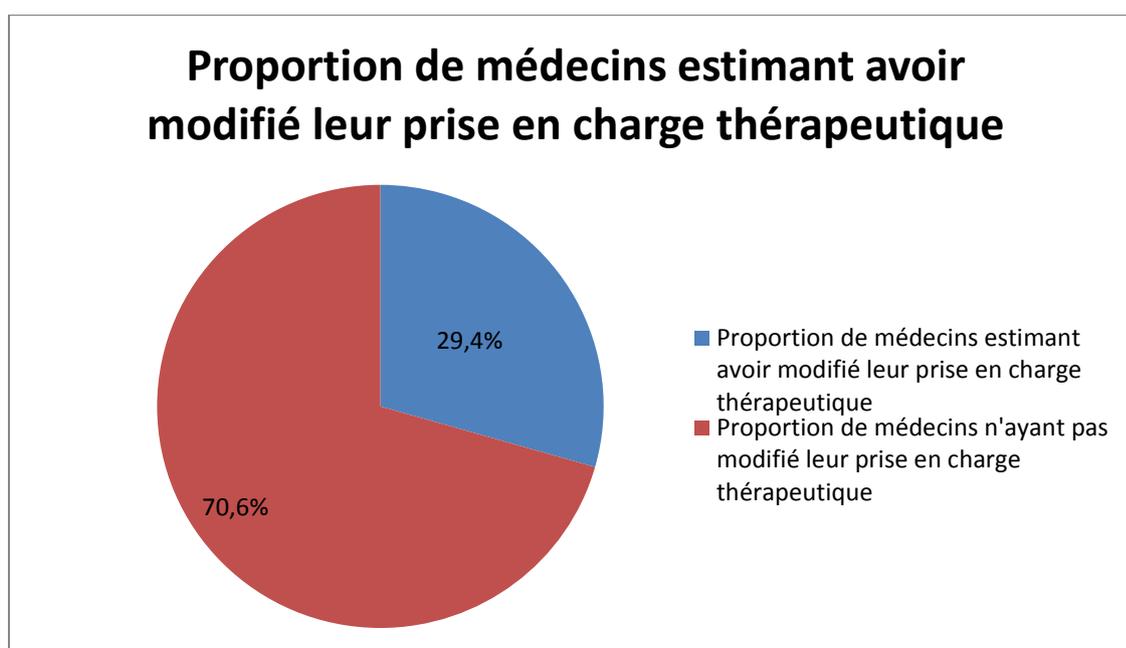


Figure 24 : Proportion de médecins estimant avoir modifié leur prise en charge thérapeutique.

b. Analyses comparatives univariées

L'ensemble des résultats chiffrés est disponible dans le *Tableau 7*.

D'une façon générale, les médecins estiment que l'arrivée des NACO n'a pas modifié leur prise en charge des TVP du membre inférieur ($p < 0,001$).

Modification de la prise en charge			
	non % (effectif)	oui % (effectif)	p
de façon générale	70,6% (72)	29,4% (30)	p < 0,001
selon le sexe			p ~ 1
femmes	71,9% (23)	28,1% (9)	
hommes	70,0% (49)	30,0% (21)	
selon département exercice			p = 0,83
06	71,7% (43)	28,3% (17)	
83	69,0% (29)	31,0% (13)	
selon type d'activité			p = 0,25
rural et semi-rural	78,8% (26)	21,2% (7)	
ville	66,7% (46)	33,3% (23)	
membres d'une FMC			p = 0,02
non	94,4% (17)	5,6% (1)	
oui	65,5% (55)	34,5% (29)	
NACO abordé lors d'une FMC			p < 0,001
non	94,3% (33)	5,7% (2)	
oui	58,2% (39)	41,8% (28)	
ancienneté			p = 0,02
0 - 9 ans	50,0% (13)	50,0% (13)	
10 - 19 ans	69,6% (16)	30,4% (7)	
20 - 29 ans	86,1% (31)	13,9% (5)	
30 - 40 ans	70,6% (12)	29,4% (5)	
âge médecin			p = 0,007
< 40 ans	44,0% (11)	56,0% (14)	
40 - 49 ans	73,9% (17)	26,1% (6)	
50-59 ans	84,4% (27)	15,6% (5)	
≥ 60 ans	77,3% (17)	22,7% (5)	

Tableau 7 : Modification de la prise en charge des TVP en analyse univariée

Sexe du prescripteur sur la modification de prise en charge

Le sexe des médecins n'a pas d'influence sur le fait qu'ils aient modifié ou non leur prise en charge ($p \sim 1$).

Département d'exercice du prescripteur sur la modification de prise en charge

Le département des médecins n'a pas d'influence sur le fait qu'ils aient modifié ou non leur prise en charge ($p=0,83$).

Type d'activité du prescripteur sur la modification de prise en charge

Le type d'activité des médecins n'a pas d'influence sur le fait qu'ils aient modifié ou non leur prise en charge ($p=0,25$).

Participation à une FMC sur la modification de prise en charge

Le fait d'être membre d'une FMC et à fortiori d'avoir abordé les NACO lors d'une FMC modifie l'utilisation de ces nouveaux médicaments. En effet les membres d'une FMC sont 6 fois plus nombreux à estimer que les NACO ont modifié leur prise en charge des TVP ($p<0,03$) et ceux ayant abordé les NACO lors d'une FMC sont 7 fois plus nombreux ($p<0,001$).

Age et ancienneté du prescripteur sur la modification de prise en charge

L'âge des médecins et leur ancienneté influent sur leur prise en charge car plus de la moitié des jeunes médecins estiment avoir modifié leur prise en charge depuis l'arrivée des NACO ($p<0,01$). En effet 56 % des moins de 40 ans ont modifié leur prise en charge depuis l'arrivée des NACO alors qu'ils ne sont que 21,3 % pour les plus de 50 ans. De même les médecins installés depuis moins de 10 ans sont 50 % à avoir modifié leur traitement alors qu'ils ne sont que 18,9 % parmi les médecins installés depuis plus de 20 ans.

c. Analyses comparatives multivariées

En analyse multivariée (*tableau 8*) les médecins ayant abordé les NACO lors d'une FMC sont 11,6 fois plus nombreux à estimer avoir modifié leur prise en charge ($p < 0,002$). Quant à l'âge il reste globalement significatif ($p < 0,034$) et les médecins ayant 50 ans et plus sont significativement moins nombreux à estimer avoir modifié leur prise en charge (6,4 fois moins nombreux pour les 50-59 ans $p < 0,006$ et 4,3 fois moins nombreux pour les plus de 60 ans $p < 0,037$).

Modification de la prise en charge			
	OR	IC à 95%	p
NACO abordé lors d'une FMC	11,62	2,46 - 54,80	0,002
âge médecin			0,034
< 40 ans (référence)	-	-	-
40 - 49 ans	0,40	0,10 - 1,55	0,185
50 - 59 ans	0,16	0,04 - 0,58	0,006
≥ 60 ans	0,23	0,06 - 0,91	0,037

Tableau 8 : Modification de la prise en charge des TVP en analyse multivariée

4) Avantages à la prescription des NACO:

Parmi les 102 réponses, 38 médecins (37 %) n'ont pas exprimé d'avantage en faveur des NACO.

La *figure 25* résume les avantages que les médecins généralistes retrouvent en faveur des NACO. Les principales réponses retrouvées pour les 64 médecins ayant répondu :

- Absence d'INR : 55 médecins soit 86 % des réponses
- Facilité d'emploi: 39 médecins soit 61 % des réponses
- Observance : 22 médecins soit 34 % des réponses

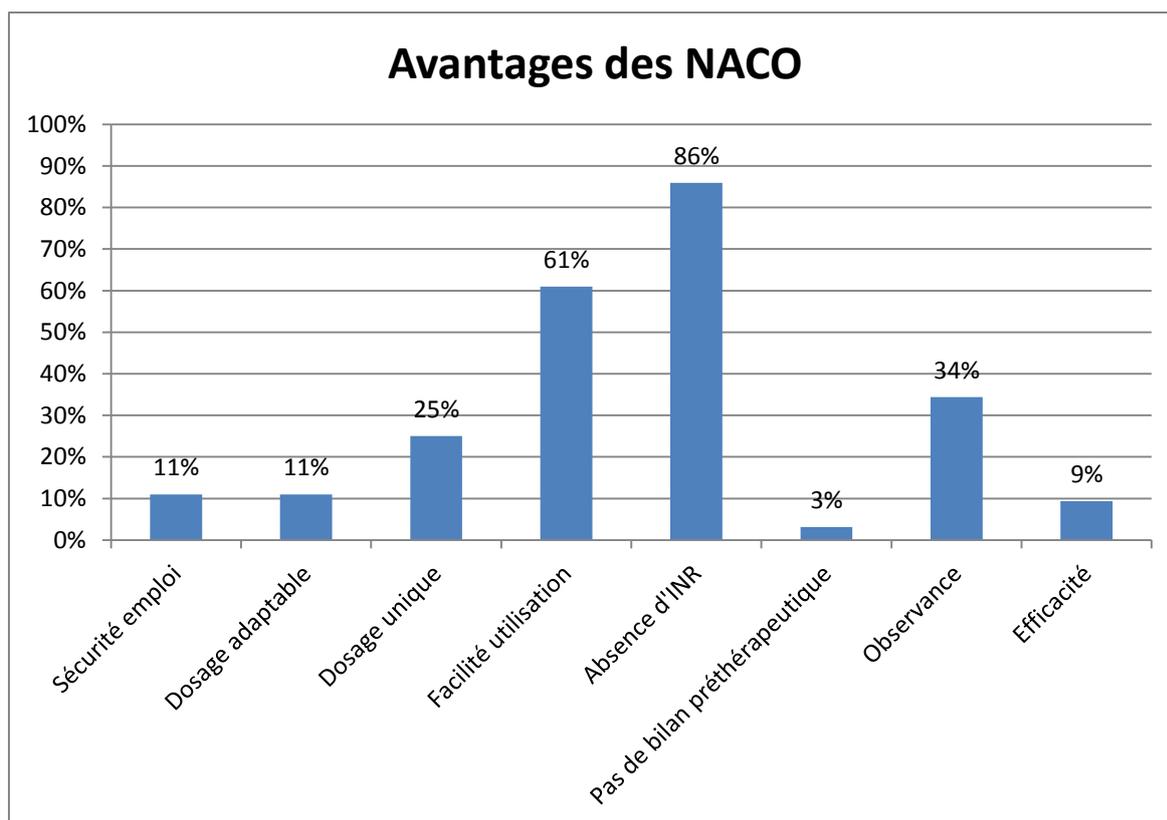


Figure 25 : Avantages retrouvés en faveur des NACO

5) Freins à l'utilisation des NACO :

Les principaux freins pour les médecins généralistes à la prescription des NACO sont :

- Absence d'antidote : 89 médecins soit 87 % des réponses
- Absence de recul : 88 médecins soit 86 % des réponses
- Risque hémorragique : 58 médecins soit 57 % des réponses

La répartition est résumée en *figure 26*

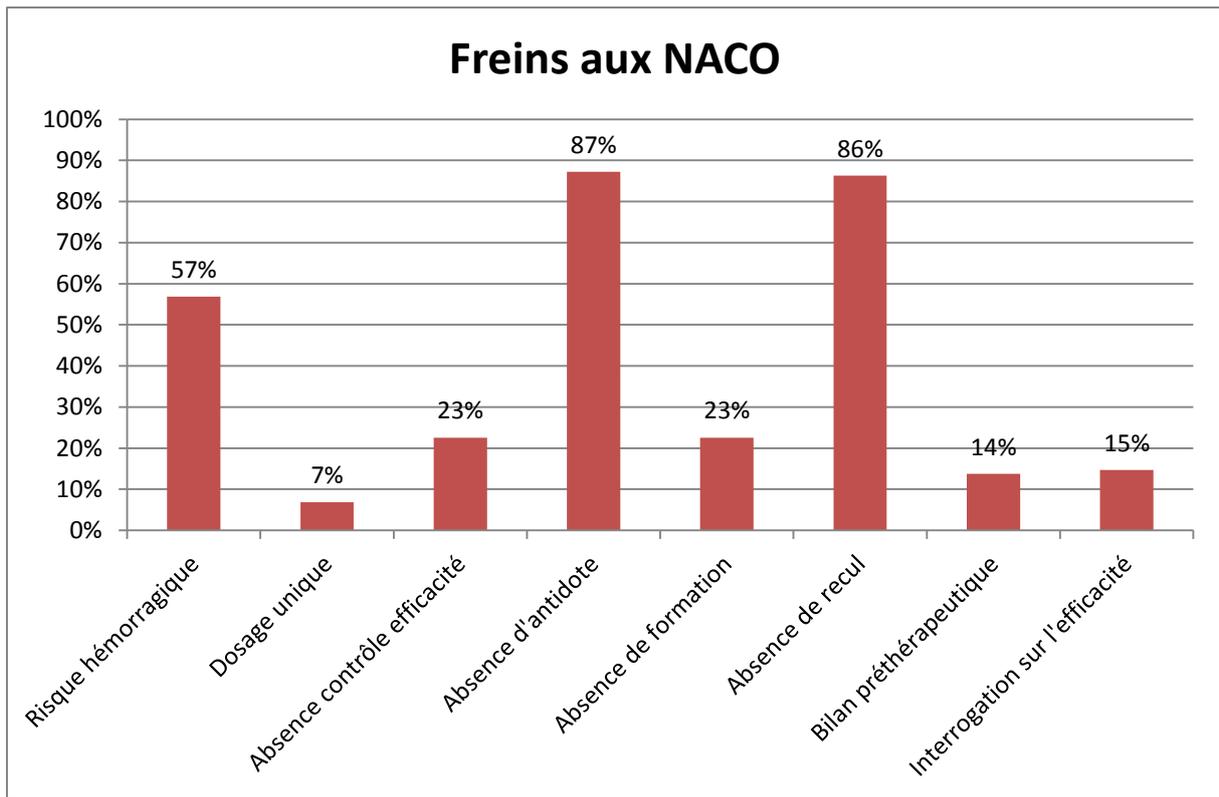


Figure 26 : Freins à l'utilisation des NACO

DISCUSSION

A. INTERET DE L'ETUDE

1) Choix de l'étude

La TVP est une maladie fréquente et potentiellement grave ^{1,2,3,4,5,6}.

Une enquête récente réalisée par Medscape France⁷⁹ en décembre 2012 portant sur 432 médecins de toutes spécialités sous forme de questionnaire montre que 86,4 % des médecins étaient en attente de nouveaux traitements anticoagulants leur permettant de simplifier la prise en charge.

Les problèmes exposés étant la difficulté à maintenir l'INR cible du patient pour 72,5 % des médecins interrogés et un temps trop important à la surveillance de l'INR pour 66,8 % d'entre eux. De plus 72,5% des médecins interrogés ont des patients se plaignant de la répétition des INR ⁷⁹.

De plus, l'INR reste en dehors de la cible thérapeutique dans 40 % du temps ⁸⁵ et les AVK restent la première cause de iatrogénie¹³.

Les NACO semblent donc permettre de répondre aux attentes des praticiens.

Nous les avons donc interrogés afin d'évaluer s'ils ont modifié leurs habitudes concernant le traitement de la TVP.

2) Choix de la population cible

Le choix de la population cible s'est logiquement porté sur les médecins généralistes ^{7,8,9}.

La prise en charge de la TVP est majoritairement réalisée par le médecin généraliste comme l'attestent les résultats de l'étude. En effet, seuls 16,6 % adressent le patient à un confrère dans le cas de référence.

Ceux-ci sont amenés à traiter en moyenne 10 TVP par an et sont donc les premiers prescripteurs potentiels de NACO dans cette indication ³.

B. COMMENTAIRES DE L'ETUDE

1) Représentativité de l'échantillon

D'après le conseil national de l'ordre des médecins (CNOM), l'âge moyen des médecins généralistes en France est de 52 ans en janvier 2013, représenté par 56 % d'hommes âgés en moyenne de 54 ans et de 44 % de femmes âgées en moyenne de 49 ans ⁸⁰.

Notre population étudiée est plus jeune (49,5 ans) ce qui peut s'expliquer par un intérêt plus grand des jeunes médecins concernant ces nouvelles thérapeutiques.

2) Prise en charge de la TVP

a. Nombre de TVP

Dans notre étude 68 % des médecins diagnostiquent entre 5 et 15 TVP par an, ces chiffres sont semblables aux études antérieures estimant une moyenne de 10 TVP par an se présentant en cabinet de médecine générale ³.

b. Stratégie de prise en charge

L'étude montre bien que les médecins généralistes traitent seuls les TVP du membre inférieur quelle que soit la situation clinique. Ils ne sont que 16,6 % à adresser leurs patients à un confrère dans le cas de référence.

La stratégie conventionnelle associant l'injection d'HBPM avec relai précoce par AVK est encore la plus répandue (76,5 % dans le cas clinique de référence). Il s'agit encore à ce jour des recommandations de l'AFSSAPS ¹¹. La commission de transparence de l'HAS en 2012 a par ailleurs conclu en une ASMR V (pas d'amélioration du service médical rendu) pour les NACO dans la TVP ⁸¹ ce qui peut expliquer l'attitude conservatrice des médecins généralistes.

c. Situation clinique favorisant l'utilisation de NACO

L'étude montre bien que les NACO sont peu utilisés en routine mais plutôt prescrits dans des circonstances particulières. En effet ceux-ci sont deux fois plus prescrits dans le cas d'un patient vu en fin de semaine.

Plusieurs éléments peuvent expliquer cette attitude :

- la facilité d'administration qui entraîne une meilleure observance. En effet, l'injection sous-cutanée d'HBPM nécessite la présence d'une infirmière plus difficilement joignable durant le week-end.
- la surveillance des AVK est plus difficile durant le week-end

Il est par ailleurs plus difficile d'adresser le patient à un confrère, attitude trois fois moins souvent proposée dans ce cas.

3) Place des NACO en médecine générale

a. NACO : peu de prescripteur initial et peu de modification de comportement chez le généraliste

Notre étude a donc réussi à montrer qu'à ce jour, les NACO sont encore peu utilisés par le médecin généraliste, comme le suggéraient certaines revues⁸⁶. Seulement 33,3 % d'entre eux ont déjà initié ce traitement et seuls 29,4 % d'entre eux ont modifié leur prise en charge thérapeutique.

Selon de récentes études, l'initiation de la prescription a été faite dans 59 % des cas par un cardiologue et dans 41 % dans un service hospitalier toutes indications confondues⁷⁹.

Outre les freins qui seront développés ci-dessous, les médecins généralistes souhaitent une information objective sur ces traitements⁸⁸.

D'une manière générale l'arrivée des NACO n'a statistiquement pas modifié la prise en charge des médecins généralistes dans cette indication.

b. Profil de prescripteurs de NACO

Nous avons observé que le sexe des médecins, leur département et type d'activité n'ont pas d'influence sur la prescription de NACO.

En revanche l'âge des médecins et leur ancienneté influent sur leur prise en charge. En effet, les jeunes médecins ont statistiquement plus tendance à initier un traitement par NACO et à estimer avoir modifié leur prescription depuis leur arrivée. Cela peut s'expliquer par le fait que les jeunes médecins soient plus sensibles à l'arrivée de nouvelles molécules dans leur pratique future. Les médecins plus anciens ayant déjà leurs habitudes et restent donc plus prudents lors de la sortie de nouvelles molécules.

De même le fait d'être membre d'une FMC et à fortiori d'avoir abordé les NACO lors d'une FMC modifie leur utilisation. Ces FMC informent les médecins généralistes sur les indications, contre-indications, bénéfices et risques de ces traitements en présentant les résultats des principales études.

Le profil de prescripteur de NACO est donc le jeune médecin récemment installé et ayant déjà abordé le sujet lors d'une FMC.

Ces résultats laissent présager que la prescription de NACO pourrait augmenter d'ici les prochaines années étant donné l'installation de jeunes médecins, le départ en retraite des plus âgés, le développement des FMC et un meilleur recul sur les molécules.

c. Les avantages

Les avantages à l'utilisation des NACO retrouvés dans notre étude correspondent aux attentes décrites dans les précédentes études⁷⁹.

Absence d'INR 86%

L'un des avantages majeurs cité est l'absence de nécessité d'adaptation de dose selon l'INR. En effet son équilibre est à la responsabilité du médecin traitant et rajoute une charge de travail supplémentaire, répétitive et chronophage. Les médecins doivent reconstituer la

cinétique de l'INR et se remémorer les posologies antérieures. Ceci entraîne une interruption de consultation dans la mesure où l'adaptation des INR est parfois gérée par téléphone.

Facilité d'utilisation 61 %, dosage unique selon protocole 25 %

Ces items sont fréquemment évoqués par la population étudiée. Ils reposent sur un intervalle thérapeutique large permettant leur utilisation selon un protocole bien défini sans contrôle biologique d'efficacité.

Cette posologie reproductible d'un patient à l'autre constitue un gain de temps considérable pour les médecins généralistes.

Meilleure observance 34 %

Certaines études ont bien montré une meilleure observance¹⁵ chez le patient grâce à une plus grande simplicité des NACO. En revanche, du fait de l'absence de suivi biologique régulier, l'observance au traitement ne peut pas être surveillée.

Sécurité d'emploi 11 %

La faible proportion de médecins évoquant cet argument montre que les médecins généralistes restent pour le moment incertains quant à cette sécurité d'emploi retrouvée dans les essais cliniques. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons : l'absence de recul dans leur prescription en ville, l'absence d'antidote permettant d'assurer cette sécurité d'emploi et les diverses controverses médiatiques.

Efficacité 9 %

L'efficacité n'est pas un argument fréquemment mentionné en faveur de la prescription des NACO par les médecins interrogés. Cela peut s'expliquer par l'efficacité prouvée des AVK dans le traitement d'entretien des TVP et que cela ne justifiait pas à leur

sens le développement de nouvelles molécules. De plus, les études réalisées sur les NACO n'ont pas montré de meilleure efficacité comparativement aux AVK.

d. Les freins

Les études précédentes ont montré que 28,8 % des praticiens interrogés n'ont jamais parlé des NACO à leurs patients malgré le fait que 72,5 % d'entre eux ont des patients se plaignant de la répétition des INR ⁷⁹.

Dans notre étude, les principaux freins à la prescription de NACO sont l'absence d'antidote (87 %), l'absence de recul (86 %) et le risque hémorragique (57 %).

L'absence d'antidote 87 %

Contrairement aux AVK qui possèdent un antidote spécifique (vitamine K), il n'en existe pas pour les NACO ⁶⁴. Il s'agit d'une problématique que les médecins mentionnent en priorité. En effet, le risque d'accident hémorragique existe et augmente avec l'âge. Les médecins se sentent donc moins bien armés à prévenir et traiter ce risque.

De plus l'absence d'antidote spécifique pose également problème en cas d'intervention chirurgicale urgente.

Absence de recul 86 %

Cet item fait partie de ceux les plus fréquemment cités par les médecins de l'étude.

L'expérience de plusieurs médicaments retirés à ce jour du marché montre que par principe de précaution, il est préférable de donner du recul à certains traitements avant de les administrer.

Cela est d'autant plus valable pour la classe des NACO qui modifie radicalement les habitudes de prescription et de monitoring des médecins.

Le risque hémorragique 57 %

Il s'agit du principal risque lié au traitement anticoagulant.

Dans les études antérieures, 81,4 % des médecins interrogés ont déjà rencontré des accidents hémorragiques ⁷⁹.

Ce frein concerne donc la tolérance au traitement. Cet item est beaucoup cité par les médecins de notre étude bien que les études réalisées concernant les NACO retrouvent une plus grande sécurité d'emploi par rapport aux AVK.

Absence de formation reçue / posologie inconnue 26 %

Cet élément développé par la suite peut logiquement être considéré comme un frein à la prescription de NACO. Ceci explique l'influence de la participation à FMC dans les résultats de l'étude.

Le doute sur l'efficacité 15 %, le contrôle d'efficacité 23 %, le dosage unique 7 %

Contrairement aux AVK, il n'existe pas de dosage sanguin spécifique pour surveiller l'efficacité. Cela peut donc constituer un frein pour le médecin habitué à maîtriser et adapter lui-même le traitement en fonction de l'INR. Nous pouvons donc supposer que le fait d'avoir un monitoring régulier constitue une sécurité pour le praticien.

Des études sont en cours pour mettre au point un dosage permettant une surveillance biologique des NACO. Cependant cela semble dédié au contexte de l'urgence uniquement.

Nécessité d'un bilan préthérapeutique 14 %

La TVP est une pathologie urgente qui une fois diagnostiquée nécessite un traitement rapide.

Cependant il est obligatoire de connaître la fonction rénale et hépatique des patients avant de pouvoir l'administrer. La réalisation obligatoire de ce bilan pré-thérapeutique avant administration des NACO peut être un frein.

Nous noterons que le traitement conventionnel nécessite également un bilan préthérapeutique.

e. La formation médicale continue

Nous avons retrouvé que 65.7 % des médecins interrogés ont participé à une FMC traitant des NACO. Celle-ci influe sur la prescription initiale de NACO et modifie la prise en charge des médecins généralistes.

L'absence de formation reçue est un frein pour 26 % des médecins de notre étude. Les études antérieures ont montré que 59,2 % d'entre eux ne connaissaient pas l'utilisation des NACO ⁷⁹ ce qui peut expliquer une réticence à leur utilisation.

L'ANSM, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et l'HAS se sont mobilisés pour proposer un programme d'information à l'attention des professionnels de santé au sujet des NACO ⁸⁸.

f. La polémique suscitée

Au cours de notre étude, les NACO ont été sujet à des polémiques médiatiques, certains allant même jusqu'à parler de « scandale sanitaire » ^{82,83,84} les jugeant trop coûteux et risqués.

Le coût

La caisse nationale d'assurance maladie estimerait un coût mensuel cinq fois plus élevé pour les NACO que pour les AVK. Le coût mensuel des AVK serait estimé à 10-15 euros (en incluant la surveillance de l'INR) contre 75 euros par mois pour les NACO ⁸⁸.

Nous ne l'avons pas évoqué dans notre étude car l'objectif n'était pas d'évaluer l'impact médico-économique des NACO. Cela pourra être l'objet d'études à venir.

Le risque hémorragique

Les différentes études réalisées sur les NACO montrent une diminution du risque hémorragique ^{16,17,73,74,75}.

Cependant le débat qui accompagne l'arrivée des NACO en médecine générale place le praticien en position délicate. De nombreuses informations scientifiques sont à intégrer, sur une option thérapeutique dont la pérennité n'est pas encore bien établie et dont il n'est pas souvent l'initiateur ⁷⁸, mais pour laquelle il est aux avant-postes dans la gestion des effets indésirables et la réponse aux questions du patient ⁸⁷.

En effet, dans l'étude de Medscape en 2012, 77,5 % des médecins interrogés disent avoir été exposés à des accidents hémorragiques avec NACO versus 81,4 % pour les AVK qui existent depuis plus longtemps ⁷⁹.

La banalisation du traitement

L'ANSM insiste sur la nécessité d'une information délivrée au patient sur le traitement anticoagulant. En effet, il existe un risque de banalisation du traitement chez les patients traités par NACO du fait de l'absence de suivi biologique et de la simplicité d'utilisation. Une étude tend à confirmer cette tendance puisque 30,7% des médecins interrogés n'ont pas donné de consignes à leur patient notamment sur le risque hémorragique ⁷⁹.

C. LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES D'ETUDES A VENIR

1) Limites de l'étude

Cette étude présente quelques limites.

Biais de sélection

La participation à l'étude étant faite sous forme de questionnaire sur la base du volontariat, cela peut laisser supposer à un biais de sélection. En effet, sur les 442 questionnaires adressés, nous avons obtenu 23,1 % de réponses. Peut-être que certains

médecins n'ayant pas souhaité participer à l'étude se sentaient en difficulté concernant un sujet qu'ils ne maîtrisaient pas.

De plus, la population étudiée est significativement plus jeune. Comme nous avons pu le voir, cela a une importance dans cette étude dans la mesure où l'âge des médecins influe sur la prise en charge.

Limites liées au questionnaire

Le questionnaire est constitué de cinq questions sur la TVP et de cinq questions sur les NACO. De plus les situations cliniques proposées ont été ciblées. Il s'agissait de restreindre le nombre de questions afin d'obtenir un meilleur taux de réponses.

Cela ne permettait donc pas de couvrir l'ensemble des questions du sujet de l'étude. Certains éléments n'ont pas été abordés tels que le coût des NACO, les interactions médicamenteuses, le relai entre AVK et NACO ou bien la position, la demande et les interrogations des patients à ce sujet. Une étude qualitative notamment sous forme de focus group aurait permis une vision plus riche du comportement des médecins généralistes quant à l'utilisation des NACO ainsi qu'une plus grande spontanéité.

Egalement le fait de ne pas poser de questions ouvertes aux médecins interrogés dans le but d'obtenir un meilleur taux de réponse et une interprétation des résultats simplifiée peut avoir entraîné des réponses moins spontanées.

Limites liées à la polémique médiatique

Au cours de l'étude, une polémique médiatique et donc d'ordre publique est apparue en ce qui concerne cette nouvelle génération de molécules. Nous pouvons supposer que les médecins ayant répondu durant cette période répondaient de façon différente ce qui peut constituer un biais de confusion.

2) Perspectives d'études à venir

Cette étude peut être le point de départ d'études à venir.

En effet, nous avons pu montrer qu'un faible pourcentage de médecin estime que les NACO ont changé leur traitement curatif des TVP du membre inférieur.

Nous pourrions mener des études qualitatives, sous forme de focus group ou d'entretiens individuels de médecins généralistes afin de traiter dans la globalité les avantages et les freins liés à la prescription de NACO. Elles permettraient un champ de réponse plus large, plus spontané et permettraient d'aborder des éléments qui n'ont pas été traités dans notre étude tels que :

- le coût des traitements : le coût plus élevé des molécules devant être mis en regard des économies induites par l'absence de monitoring de l'INR
- les attentes, demandes et interrogations des patients
- les interactions médicamenteuses
- le relai AVK- NACO : les indications, le contexte et la mise en place.
- la conduite à tenir en cas de chirurgie urgente
- la conduite à tenir en cas d'accident hémorragique.

CONCLUSION

La TVP du membre inférieur est une pathologie fréquente potentiellement grave et un motif de consultation courant en médecine générale.

Son traitement curatif conventionnel est ambulatoire et associe une héparine suivie d'un relai par AVK.

Cependant les AVK nécessitent une surveillance biologique régulière du fait d'une forte variabilité pharmacocinétique d'un individu à l'autre. Malgré cela, ils sont la première cause de iatrogénie du fait du risque hémorragique et le temps passé en dehors de l'INR cible est de 40%.

La classe des NACO a été développée afin de simplifier la prise en charge et d'améliorer la balance bénéfices/risques. Les études réalisées dans cette indication montrent une non-infériorité en termes d'efficacité et une plus grande sécurité d'emploi.

Notre étude descriptive et transversale réalisée sous forme de questionnaire a permis de montrer que sur les 102 réponses exploitables de médecins généralistes installés dans les Alpes-Maritimes ou le Var, 30 (29,4 %) estiment que les NACO ont modifié leur traitement curatif de la TVP du membre inférieur. L'arrivée de ces nouvelles molécules n'a statistiquement pas modifié leur prise en charge.

Par ailleurs l'étude a permis de montrer que :

- trente-quatre d'entre eux, soit 33,3 %, ont déjà été les prescripteurs initiaux de NACO dans cette indication et qu'ils n'ont statistiquement pas tendance à initier ce traitement.
- le traitement conventionnel associant HBPM et AVK reste le traitement préférentiellement utilisé quelle que soit la situation clinique.
- les principaux avantages apportés par le NACO sont : l'absence d'INR (86%), la facilité d'utilisation (61%) et l'observance (34%).

- les principaux freins à l'utilisation des NACO sont : l'absence d'antidote (87 %), l'absence de recul (86 %) et le risque hémorragique (57 %).

Nous avons enfin pu retrouver dans l'étude que certains éléments favorisent la prescription de NACO :

- le patient consultant en fin de semaine
- un profil de médecin jeune et récemment installé
- la participation à une FMC sur les NACO.

ANNEXES

Annexe 1

Lettre aux confrères

Chers confrères,

Récemment la classe thérapeutique des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) a fait son apparition dans l'industrie pharmaceutique dans le but de simplifier la stratégie thérapeutique actuelle qui consistait à effectuer une héparinothérapie à dose curative avec relai précoce par antivitamines K (AVK) et d'améliorer l'observance. L'intérêt étant de pouvoir administrer des doses curatives suivant un protocole sans nécessité de suivi biologique.

Cette étude porte sur le comportement des médecins généralistes en ce qui concerne cette nouvelle classe thérapeutique dans la prise en charge de la thrombose veineuse profonde. Afin de permettre une première analyse des résultats, les médecins détenteurs d'une capacité d'angiologie ou d'un DESC de médecine vasculaire ne sont pas concernés par cette étude.

Le questionnaire est fait en 3 parties :

- 1) votre situation professionnelle (âge, sexe, département...) : 6 questions
- 2) votre attitude concernant la prise en charge de la thrombose veineuse profonde : 5 questions (case à cocher)
- 3) votre attitude vis à vis des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) dans cette indication : 5 questions (case à cocher)

Je vous remercie de votre aide,

Confraternellement,

Y. LEMAIRE

PS : si cela vous intéresse, je vous enverrai avec plaisir ma thèse en format PDF si vous m'en faites la demande par courriel yannick.lemaire06@gmail.com

Annexe 2

Questionnaire papier

QUESTIONNAIRE

VOTRE SITUATION PROFESSIONNELLE

- 1) Sexe : Femme Homme
- 2) Age :
- 3) Département d'exercice : Alpes Maritimes Var
- 4) Depuis combien d'années êtes-vous installé :
- 5) Type d'activité : Ville Semi-rural Rural
- 6) Faites-vous partie d'une FMC : OUI NON

VOTRE ATTITUDE CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE D'UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE DU MEMBRE INFERIEUR

- 1) Combien de thromboses veineuses profondes du membre inférieur voyez-vous par an ?
 Moins de 5 Entre 5 et 15 Entre 15 et 25 Plus de 25
- 2) Nous sommes en début de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient de 50 ans sans antécédent particulier (la plus souvent utilisée):
- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR
- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)
- 3) Nous sommes en fin de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient de 50 ans sans antécédent particulier (la plus souvent utilisée):
- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR
- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)
- 4) Nous sommes en début de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient **insuffisant rénal (clairance de la créatinine= 40 ml/min)** (la plus souvent utilisée):
- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR

- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)
- 5) Nous sommes en début de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient de 80ans sans antécédents (la plus souvent utilisée):
- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR
- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)

VOTRE ATTITUDE VIS-A-VIS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®) DANS LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE DU MEMBRE INFERIEUR

- 1) Avez-vous déjà utilisé cette classe thérapeutique dans la prise en charge curative d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur en tant que prescripteur initial ?
- OUI NON
- 2) Avez-vous déjà abordé cette classe médicamenteuse lors de FMC ?
- OUI NON
- 3) La mise sur le marché de cette classe thérapeutique a-t-elle modifié votre prise en charge dans cette indication ?
- OUI NON
- 4) Quels sont les principaux avantages que vous retrouvez à utiliser cette classe thérapeutique dans cette indication (plusieurs réponses possibles) :
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> Sécurité d'emploi | <input type="radio"/> Dosage adaptable selon le patient |
| <input type="radio"/> Dosage unique selon protocole | <input type="radio"/> Facilité d'utilisation |
| <input type="radio"/> Absence d'INR | <input type="radio"/> Pas de nécessité de bilan préthérapeutique |
| <input type="radio"/> Meilleure observance | <input type="radio"/> Efficacité |
| <input type="radio"/> Je ne les prescris pas | |
- 5) Quels sont les principaux freins que vous éprouvez quant à leur utilisation (plusieurs réponses possibles) :
- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Risques hémorragiques | <input type="radio"/> Dosage unique selon protocole |
| <input type="radio"/> Absence de possibilité de contrôle d'efficacité | <input type="radio"/> Absence d'antidote |
| <input type="radio"/> Absence de formation reçue / posologie inconnue | <input type="radio"/> Absence de recul quant à leur utilisation |
| <input type="radio"/> Nécessité d'un bilan pré-thérapeutique | <input type="radio"/> Interrogation sur l'efficacité |
| <input type="radio"/> Je n'éprouve aucun frein quant à leur utilisation | |

Annexe 3

Questionnaire email

VOTRE SITUATION PROFESSIONNELLE

Age *

Sexe *

- Femme
- Homme

Département d'exercice (inscrire le numéro de département) *

Depuis combien de temps êtes vous installé ? (en année) *

Votre type d'activité *

- Ville
- Semi-rural
- Rural

Faites-vous partie d'une FMC ? *

- Oui
- Non

VOTRE ATTITUDE CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE D'UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE DU MEMBRE INFÉRIEUR

Combien de thromboses veineuses profondes du membre inférieur voyez-vous par an ? *

- Moins de 5
- Entre 5 et 15
- Entre 15 et 25
- Plus de 25

Nous sommes en début de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient de 50 ans sans antécédent particulier (la plus souvent utilisée): *

- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR
- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)

Nous sommes en fin de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient de 50 ans sans antécédent particulier (la plus souvent utilisée): *

- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR
- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)

Nous sommes en début de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine= 40 ml/min) (la plus souvent utilisée): *

- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR
- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)

Nous sommes en début de semaine, vous diagnostiquez une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez un patient de 80ans sans antécédents (la plus souvent utilisée): *

- Vous adressez le patient à un confrère (cardiologue, angiologue) pour la prise en charge
- Vous le traitez par Héparine avec relai AVK et contrôle INR
- Vous le traitez par AVK seuls et contrôle INR
- Vous utilisez un nouvel anticoagulant oral aux doses recommandées (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®)

VOTRE ATTITUDE VIS-A-VIS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (XARELTO®, PRADAXA®, ELIQUIS®) DANS LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE DU MEMBRE INFÉRIEUR

Avez-vous déjà abordé cette classe médicamenteuse lors de FMC ? *

- OUI
- NON

Avez-vous déjà utilisé cette classe thérapeutique dans la prise en charge curative d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur en tant que prescripteur initial ? *

- OUI
- NON

La mise sur le marché de cette classe thérapeutique a-t-elle modifié votre prise en charge dans cette indication ? *

- OUI
- NON

Quels sont les principaux avantages que vous retrouvez à utiliser cette classe thérapeutique dans cette indication ? (plusieurs réponses possibles) *

- Sécurité d'emploi
- Dosage adaptable selon le patient
- Dosage unique selon protocole
- Facilité d'utilisation
- Absence d'INR
- Pas de nécessité de bilan pré-thérapeutique
- Meilleure observance
- Efficacité
- Je ne les prescris pas

Quels sont les principaux freins que vous éprouvez quant à leur utilisation ? (plusieurs réponses possibles) *

- Risques hémorragiques ⁸⁵
- Dosage unique selon protocole
- Absence de possibilité de contrôle d'efficacité
- Absence d'antidote
- Absence de formation reçue / posologie inconnue
- Absence de recul quant à leur utilisation
- Nécessité d'un bilan pré-thérapeutique
- Interrogation sur l'efficacité
- Je n'éprouve aucun frein quant à leur utilisation

Enfin afin que je ne vous sollicite pas une nouvelle fois, merci d'écrire les 3 premières lettres de votre nom et de votre prénom *

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-
- ¹ Oger E. "Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western france. Epi-getbp study group. Groupe d'etude de la thrombose de bretagne occidentale". *Thromb Haemost.* (2000);83:657-660.
- ² Alexander T Cohen et al., « Venous Thromboembolism (VTE) in Europe. The Number of VTE Events and Associated Morbidity and Mortality », *Thrombosis and Haemostasis* 98, n° 4 (octobre 2007): 756-764.
- ³ Ruud Oudega, Karel G M Moons, et Arno W Hoes, « Ruling Out Deep Venous Thrombosis in Primary Care. A Simple Diagnostic Algorithm Including D-dimer Testing », *Thrombosis and Haemostasis* 94, n° 1 (juillet 2005): 200-205.
- ⁴ L Christiaens, « [Idiopathic venous thromboembolic disease. risk factors for recurrence in 2006] », *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 100, n° 2 (février 2007): 133-138.
- ⁵ Richard H. White, « The Epidemiology of Venous Thromboembolism », *Circulation* 107, n° 23 suppl 1 (17 juin 2003): I-4-I-8.
- ⁶ P. Blanchemaison, « Epidemiologie, physiopathologie et diagnostic des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs », *Phlébologie* 51, n° 1 (s. d.): 87-90.
- ⁷ M M Koopman et al., « Treatment of Venous Thrombosis with Intravenous Unfractionated Heparin Administered in the Hospital as Compared with Subcutaneous Low-molecular-weight Heparin Administered at Home. The Tasman Study Group », *The New England Journal of Medicine* 334, n° 11 (14 mars 1996): 682-687.
- ⁸ M Levine et al., « A Comparison of Low-molecular-weight Heparin Administered Primarily at Home with Unfractionated Heparin Administered in the Hospital for Proximal Deep-vein Thrombosis », *The New England Journal of Medicine* 334, n° 11 (14 mars 1996): 677-681.
- ⁹ G Belcaro et al., « Comparison of Low-molecular-weight Heparin, Administered Primarily at Home, with Unfractionated Heparin, Administered in Hospital, and Subcutaneous Heparin, Administered at Home for Deep-vein Thrombosis », *Angiology* 50, n° 10 (octobre 1999): 781-787.
- ¹⁰ P Mismetti et al., « [Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients] », *Journal des maladies vasculaires* 35, n° 3 (juin 2010): 127-136.
- ¹¹ AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. 2009
- ¹² L. Bertolotti et P. Mismetti, « Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse », *Revue des Maladies Respiratoires* 28, n° 8 (octobre 2011): 1008-1016.
- ¹³ ANSM, Les anticoagulants en France en 2012. Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012.
- ¹⁴ Xavier Delavenne, « Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux », *La Presse Médicale* 42, n° 9 (septembre 2013): 1206-1212.

-
- ¹⁵ Martin Zalesak et al., « Higher Persistence in Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran Versus Warfarin », *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 6, n° 5 (1 septembre 2013): 567-574.
- ¹⁶ EINSTEIN Investigators et al., « Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism », *The New England Journal of Medicine* 363, n° 26 (23 décembre 2010): 2499-2510.
- ¹⁷ « Paper: A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II) », <https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper42341.html>.
- ¹⁸ Giancarlo Agnelli, Cecilia Becattini, et Laura Franco, « New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism », *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 26, n° 2 (juin 2013): 151-161.
- ¹⁹ « Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism », *New England Journal of Medicine* 369, n° 15 (2013): 1406-1415.
- ²⁰ FH Netter, *Atlas d'anatomie humaine*. 5e édition. Elsevier Masson (juillet 2011) : 526-530.
- ²¹ « SERVIER - Atlas d'anatomie des veines des membres inférieurs », <http://www.phlebologia.com/fr/main.asp>.
- ²² Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular Physiology*. 8th Ed. Philadelphia: Mosby 2001.
- ²³ Duris Pascal, 1628, William Harvey découvre le mouvement circulaire du sang, in *La Recherche*, N° 400 - septembre 2006, p.42.
- ²⁴ Klabunde R. E. *Cardiovascular physiology concepts* - 2005 Lippincott Williams & Wilkins
- ²⁵ J. F. Uhl et al., « La pompe veineuse plantaire : Anatomie et hypothèses physiologiques », *Phlébologie* 62, n° 1 (2009): 9-18.
- ²⁶ Virchow RLK. Thrombose und Embolie. Gefässen Entzündung und septische Infektion. In : Virchow RLK, ed. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt : Meidinger Sohn und Co, 1856 : 219-732.
- ²⁷ Clive Kearon, « Natural History of Venous Thromboembolism », *Circulation* 107, n° 23 suppl 1 (17 juin 2003).
- ²⁸ V.V Kakkar et al., « NATURAL HISTORY OF POSTOPERATIVE DEEP-VEIN THROMBOSIS », *The Lancet* 294, n° 7614 (août 1969): 230-233.
- ²⁹ A. N. Nicolaides et al., « The Origin of Deep Vein Thrombosis: a Venographic Study », *British Journal of Radiology* 44, n° 525 (9 janvier 1971): 653-663.
- ³⁰ S. Sevitt, « The Mechanisms of Canalisation in Deep Vein Thrombosis », *The Journal of Pathology* 110, n° 2 (1973): 153-165.
- ³¹ Gallus AS, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost.* (1976) ;2:291-331
- ³² Raphaël Guanella, « Syndrome post-thrombotique : la complication négligée de la maladie thromboembolique veineuse », *Revue médicale suisse* 372, n° 5 (6 février 2013): 321-325.
- ³³ Vicky Tagalakis et al., « Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort », *The American Journal of Medicine* 126, n° 9 (septembre 2013).
- ³⁴ B Lindblad, N H Sternby, et D Bergqvist, « Incidence of Venous Thromboembolism Verified by Necropsy over 30 Years », *BMJ (Clinical Research Ed.)* 302, n° 6778 (23 mars 1991): 709-711.

-
- ³⁵ E. Oger, K. Lacut, et P. Y. Scarabin, « Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis ». *Annales de cardiologie et d'angiologie* volume 51 numéro 3 (2002); 124-128.
- ³⁶ Mary Cushman, « Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis », *Seminars in Hematology* 44, n° 2 (avril 2007): 62-69.
- ³⁷ Denheijer MD, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* (1996) ; 334 : 759-62.
- ³⁸ Stéphane Pelet et al., « The Incidence of Thromboembolic Events in Surgically Treated Ankle Fracture », *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 94, n° 6 (21 mars 2012): 502-506.
- ³⁹ S Noble et J Pasi, « Epidemiology and Pathophysiology of Cancer-associated Thrombosis », *British Journal of Cancer* 102 Suppl 1 (13 avril 2010).
- ⁴⁰ J-L Bosson et al., « A Prospective Observational Study of a Cohort of Outpatients with an Acute Medical Event and Reduced Mobility: Incidence of Symptomatic Thromboembolism and Description of Thromboprophylaxis Practices », *Journal of Internal Medicine* 260, n° 2 (août 2006): 168-176.
- ⁴¹ A S Gallus et al., « Thromboprophylaxis in Non-surgical Patients: Who, When and How? », *Haemostasis* 28 Suppl 3 (1998): 71-82.
- ⁴² Angeles Blanco-Molina et al., « Venous Thromboembolism During Pregnancy or Postpartum: Findings from the RIETE Registry », *Thrombosis and Haemostasis* 97, n° 2 (février 2007): 186-190.
- ⁴³ H Bounameaux, « Deep Venous Thrombosis: An Overview », *VASA. Supplementum* 25 (1988): 1-28.
- ⁴⁴ H Bounameaux et E Zemp, « [The treatment of deep venous thrombosis of the lower limbs] », *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 118, n° 35 (3 septembre 1988): 1225-1229.
- ⁴⁵ P S Wells et al., « A Simple Clinical Model for the Diagnosis of Deep-vein Thrombosis Combined with Impedance Plethysmography: Potential for an Improvement in the Diagnostic Process », *Journal of Internal Medicine* 243, n° 1 (janvier 1998): 15-23.
- ⁴⁶ P S Wells et al., « Value of Assessment of Pretest Probability of Deep-vein Thrombosis in Clinical Management », *Lancet* 350, n° 9094 (20 décembre 1997): 1795-1798.
- ⁴⁷ Philip S Wells et al., « Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis? », *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 295, n° 2 (11 janvier 2006).
- ⁴⁸ H Bounameaux et al., « Plasma Measurement of D-dimer as Diagnostic Aid in Suspected Venous Thromboembolism: An Overview », *Thrombosis and Haemostasis* 71, n° 1 (janvier 1994): 1-6.
- ⁴⁹ Renée A Douma et al., « Using an Age-dependent D-dimer Cut-off Value Increases the Number of Older Patients in Whom Deep Vein Thrombosis Can Be Safely Excluded », *Haematologica* 97, n° 10 (octobre 2012): 1507-1513.
- ⁵⁰ M J Soto et al., « Clinical Significance of a Negative D-dimer Level in Patients with Confirmed Venous Thromboembolism. Findings from the RIETE Registry », *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 9, n° 2 (février 2011): 407-410.
- ⁵¹ M Di Nisio et al., « Diagnostic Accuracy of D-dimer Test for Exclusion of Venous Thromboembolism: a Systematic Review », *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 5, n° 2 (février 2007): 296-304.

-
- ⁵² Philip S Wells et al., « Evaluation of D-dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-vein Thrombosis », *The New England Journal of Medicine* 349, n° 13 (25 septembre 2003): 1227-1235.
- ⁵³ C Kearon et al., « Noninvasive Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative », *Annals of Internal Medicine* 128, n° 8 (15 avril 1998): 663-677.
- ⁵⁴ A Perrier et al., « Non-invasive Diagnosis of Venous Thromboembolism in Outpatients », *Lancet* 353, n° 9148 (16 janvier 1999): 190-195.
- ⁵⁵ D P Brandjes et al., « Randomised Trial of Effect of Compression Stockings in Patients with Symptomatic Proximal-vein Thrombosis », *Lancet* 349, n° 9054 (15 mars 1997): 759-762.
- ⁵⁶ Paolo Prandoni et al., « Below-knee Elastic Compression Stockings to Prevent the Post-thrombotic Syndrome: a Randomized, Controlled Trial », *Annals of Internal Medicine* 141, n° 4 (17 août 2004): 249-256.
- ⁵⁷ « Haute Autorité de Santé - La compression médicale dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse ». 2010.
- ⁵⁸ J Hirsh et al., « Heparin and Low-molecular-weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety », *Chest* 114, n° 5 Suppl (novembre 1998): 489S-510S.
- ⁵⁹ Jack Ansell et al., « The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy », *Chest* 126, n° 3 Suppl (septembre 2004): 204S-233S.
- ⁶⁰ Pedro Garcia, Wilson Ruiz, et Cesar Loza Munarriz, « Warfarin Initiation Nomograms for Venous Thromboembolism », *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (2013).
- ⁶¹ E Noel Savina et F Couturaud, « [Optimal duration of anticoagulation of venous thromboembolism] », *Journal des maladies vasculaires* 36 Suppl 1 (décembre 2011): S28-32.
- ⁶² H Bounameaux, « The Novel Anticoagulants: Entering a New Era », *Swiss Medical Weekly* 139, n° 5-6 (7 février 2009): 60-64.
- ⁶³ L. Bertolotti et P. Mismetti, « Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse », *Revue des Maladies Respiratoires* 28, n° 8 (octobre 2011): 1008-1016.
- ⁶⁴ Xavier Delavenne, « [New oral anticoagulant pharmacology] », *Presse médicale (Paris, France: 1983)* 42, n° 9 Pt 1 (septembre 2013): 1206-1212.
- ⁶⁵ Katherine P. Cabral, « Pharmacology of the New Target-specific Oral Anticoagulants », *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 36, n° 2 (1 août 2013): 133-140.
- ⁶⁶ Stefan Blech et al., « The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans », *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 36, n° 2 (février 2008): 386-399.
- ⁶⁷ D Lang, C Freudenberger, et C Weinz, « In Vitro Metabolism of Rivaroxaban, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Liver Microsomes and Hepatocytes of Rats, Dogs, and Humans », *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 37, n° 5 (mai 2009): 1046-1055.
- ⁶⁸ Nirmala Raghavan et al., « Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans », *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 37, n° 1 (janvier 2009): 74-81.

-
- ⁶⁹ Meyer Michel Samama et al., « In Vitro Study of the Anticoagulant Effects of Edoxaban and Its Effect on Thrombin Generation in Comparison to Fondaparinux », *Thrombosis Research* 129, n° 4 (avril 2012): e77-82.
- ⁷⁰ Joachim Stangier et al., « Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etxilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Are Not Affected by Moderate Hepatic Impairment », *Journal of Clinical Pharmacology* 48, n° 12 (décembre 2008): 1411-1419.
- ⁷¹ Felix Schiele et al., « A Specific Antidote for Dabigatran: Functional and Structural Characterization », *Blood* 121, n° 18 (2 mai 2013): 3554-3562.
- ⁷² Genmin Lu et al., « A Specific Antidote for Reversal of Anticoagulation by Direct and Indirect Inhibitors of Coagulation Factor Xa », *Nature Medicine* 19, n° 4 (avril 2013): 446-451.
- ⁷³ Sam Schulman et al., « Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism », *The New England Journal of Medicine* 361, n° 24 (10 décembre 2009): 2342-2352.
- ⁷⁴ Giancarlo Agnelli et al., « Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism », *The New England Journal of Medicine* 369, n° 9 (29 août 2013): 799-808.
- ⁷⁵ The Hokusai-VTE Investigators, « Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism », *The New England Journal of Medicine* 369, n° 15 (10 octobre 2013): 1406-1415.
- ⁷⁶ Debris G. *Evaluation du niveau de risque cardiovasculaire des médecins généraliste de la région PACA. Etude sur 168 questionnaires.* Thèse de médecine Nice-sophia Antipolis ; 2012.
- ⁷⁷ Paul Frappé et Sandra Liébart, « [New oral anticoagulants in primary care: The general practitioner's point of view] », *Presse médicale (Paris, France: 1983)* 42, n° 9 Pt 1 (septembre 2013): 1267-1273.
- ⁷⁸ Pinaud P. *Etudes de la prescription de nouveaux anticoagulants oraux dans l'acfa chez les médecins généralistes picard.* Thèse de médecine faculté d'Amiens ; 2013.
- ⁷⁹ « Enquête : Nouveaux Anticoagulants | Medscape France », consulté le 19 octobre 2013, <http://www.medscape.fr/dossier/anticoagulants/2013/articles/1575797/>.
- ⁸⁰ CNOM, «Atlas de la démographie médicale : situation au 1er Janvier 2013»
- ⁸¹ Commission de transparence de l'HAS (2012) - Avis sur les nouveaux anticoagulants oraux
- ⁸² Le Canard enchaîné. «La Sécu victime d'un hold-up de 400 millions d'euros» 25 septembre 2013
- ⁸³ Le Monde. Les mirages des nouveaux anticoagulants. Florence Rosier. 08/07/2013
- ⁸⁴ Courrier du syndicat des jeunes biologistes médicaux à Marisol Touraine. 17/09/13.
- ⁸⁵ H. Souilem, J.-P. Cambou, et J.-P. Cambus, « Coumadine® vs Préviscan® : comparaison du temps passé dans la fourchette thérapeutique de l'INR chez un groupe de patients suivis à la clinique des anticoagulants de Toulouse », *Journal des Maladies Vasculaires* 34 (septembre 2009): S28.
- ⁸⁶ « Les anticoagulants apixaban (Eliquis°), dabigatran (Pradaxa°), rivaroxaban (Xarelto°) : une place très restreinte en pratique, peu d'expérience clinique et pas d'antidote », *Prescrire Décembre 2013*.
- ⁸⁷ « Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. Pas d'antidote et peu d'expérience clinique », *Prescrire* 2013 ; 33 (353) : 202-206.
- ⁸⁸ Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anti-coagulants oraux – 27 novembre 2013

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

TITRE.....	2
LISTE DES PROFESSEURS.....	3
REMERCIEMENTS.....	8
SOMMAIRE.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	15
GENERALITES.....	17
A. GENERALITES SUR LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP).....	17
B. GENERALITES SUR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO).....	30
MATERIELS ET METHODES.....	37
A. REVUE DE LA LITTERATURE.....	37
B. CRITERES DE JUGEMENT.....	37
C. TYPE D'ETUDE ET POPULATION CIBLE.....	38
D. LE QUESTIONNAIRE.....	38
E. RECUEIL DE DONNEES.....	41
F. ANALYSES STATISTIQUES.....	43
RESULTATS.....	44
A. CARACTERISTIQUES SOCIO-PROFESSIONNELLES.....	44
B. LA TVP DU MEMBRE INFERIEUR EN MEDECINE GENERALE.....	49
C. PLACE DES NACO EN MEDECINE GENERALE.....	54
DISCUSSION.....	65
A. INTERET DE L'ETUDE.....	65
B. COMMENTAIRES DE L'ETUDE.....	66
C. LIMITES DE L'ETUDE ET PRESPECTIVES D'ETUDES A VENIR.....	73
CONCLUSION.....	76
ANNEXES.....	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	85
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	90
TABLE DES MATIERES.....	91
RESUME.....	92

RESUME

Introduction : Le traitement curatif de la thrombose veineuse profonde (TVP) comprend une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) suivi d'un traitement d'entretien par antivitamine K (AVK). Ces AVK nécessitent une surveillance biologique et sont la première cause de iatrogénie en France. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) simplifient la prise en charge ; les études réalisées dans la TVP montrent une efficacité similaire et une plus grande sécurité d'emploi. Nous avons évalué la place des NACO en médecine générale. Les NACO modifient-ils la prise en charge curative des TVP du membre inférieur ?

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive transversale par questionnaires distribués à des médecins généralistes des Alpes-Maritimes et du Var. Les médecins ayant effectué une formation d'angiologie n'étaient pas inclus. Le critère de jugement principal est le taux de médecins généralistes ayant modifié leur traitement curatif de la TVP du membre inférieur depuis l'apparition des NACO. Les critères de jugements secondaires sont : le taux de médecins ayant déjà initié un NACO, la stratégie thérapeutique la plus utilisée dans cette indication, ainsi que les freins et avantages les plus fréquemment cités.

Résultats : Nous avons sélectionné 524 médecins parmi lesquels 442 questionnaires ont pu être distribués. Sur les 102 réponses exploitables, 30 (29,4 %) estiment que les NACO ont modifié leur traitement curatif de la TVP. L'arrivée de ces nouvelles molécules n'a donc pas modifié leur prise en charge ($p < 0,001$). Ils sont 78 (76,5 %) à utiliser le traitement conventionnel associant HBPM et AVK. Trente-quatre (33,3 %) ont déjà initié un NACO dans cette indication. Ils n'ont donc pas tendance à initier ce traitement ($p < 0,01$). Les principaux avantages des NACO sont : absence d'INR (86 %), facilité d'utilisation (61 %) et observance (34 %). Les principaux freins à l'utilisation des NACO sont : absence d'antidote (87 %), absence de recul (86 %) et risque hémorragique (57 %).

Discussion : Les NACO n'ont pas modifié la prise en charge des TVP chez les médecins généralistes, peu nombreux à initier ce traitement. La stratégie la plus utilisée reste le traitement conventionnel, conformément aux recommandations actuelles. Certaines situations favorisent la prescription de NACO : patient consultant en fin de semaine, et profil de médecin jeune et ayant reçu une formation médicale continue sur les NACO.

Mots clés : Nouveaux anticoagulants oraux, Thrombose veineuse profonde, Médecine générale, Etude descriptive, Etude transversale, Antivitamine K, Questionnaire, Iatrogénie.