



**HAL**  
open science

# La prescription des anticoagulants oraux directs est-elle entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards ?

Louise Bidounga

## ► To cite this version:

Louise Bidounga. La prescription des anticoagulants oraux directs est-elle entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards?. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01493250

**HAL Id: dumas-01493250**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01493250>**

Submitted on 21 Mar 2017

**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.



Université de Picardie Jules Verne  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2016

N° 2016 - 185

**THÈSE POUR L'OBTENTION  
DU  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Spécialité : Médecine générale

**LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX  
DIRECTS EST-ELLE ENTREE DANS LA PRATIQUE  
COURANTE DES MEDECINS GENERALISTES  
PICARDS ?**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 8 Novembre 2016

Par

**BIDOUNGA** Louise Honorine  
Née le 10 Juillet 1987 à Villepinte (93)

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Michel **ANDREJAK**  
JUGES : Monsieur le Professeur Marcel **PELTIER**  
Monsieur le Professeur Loïc **GARCON**  
Madame le Docteur Catherine **SZYMANSKI**  
Madame le Docteur Sonia **MARTIS**  
DIRECTEUR : Monsieur le Docteur Patrick **MEIMOUN**

## **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier consultant

(Pharmacologie fondamentale clinique)

Ancien Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'AMIENS

Ancien Responsable du service de pharmacologie clinique

Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous m'avez fait l'immense honneur de siéger à la présidence de ma thèse ; je vous en suis infiniment reconnaissante. En espérant que ce travail vous soit agréable, recevez Cher Professeur, l'expression de ma profonde gratitude et le témoignage de ma haute considération.

### **Monsieur le Professeur Marcel PELTIER**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Thérapeute)

Pour me faire l'honneur d'être présent ce jour à ma soutenance de thèse, en dépit de votre charge de travail, recevez Cher Professeur, l'expression de mes remerciements les plus distingués et de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Loïc GARCON**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Hématologie – Transfusion)

Cher Professeur, c'est un immense honneur que de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Pour le temps que vous daignez me consacrer, sachez que je vous en suis profondément reconnaissante. En vous priant de croire en l'expression de mon profond respect et, de ma considération la plus sincère.

### **Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Je vous sais gré Cher Docteur d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Recevez, en gage de ma gratitude, l'expression de mes sentiments les meilleurs et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Sonia MARTIS**

Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Ma chère Sonia, pour me faire l'immense honneur de siéger parmi les membres de mon jury de thèse, reçois je te prie l'expression de mes remerciements les plus sincères. C'est une joie de t'avoir à mes côtés en ce jour si important pour moi et une richesse d'avoir été formée par un médecin comme toi : un médecin hors pair et un modèle sans faille. Crois en mon admiration sincère pour ta personne.

**Monsieur le Docteur Patrick MEIMOUN**

Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Mon Cher Patrick, pour m'avoir fait l'immense honneur de diriger ce travail de thèse, reçois, je te prie l'expression de ma très haute considération et de mes sentiments amicaux les plus sincères. Tu es un directeur de thèse unique, un médecin doué d'une intelligence, d'une pédagogie et d'une humilité sans nom... Ce fut un honneur pour moi que de t'avoir à mes côtés dans l'élaboration de ce travail et d'avoir pu être formée par toi : un monument vivant de connaissances. Mille mercis (et les mots sont faibles) pour toutes ces heures que tu m'as consacrées. Merci d'avoir été pour moi un ami et un énorme soutien. Merci d'avoir su me redonner espoir quand tout me submergeait. Tu es vraiment une des plus belles rencontres de ma vie. Pour avoir accepté de m'accompagner dans cette aventure, reçois Cher Patrick, mon dévouement le plus sincère. J'espère que tu seras fier de ce travail...

A la marraine de ce travail, éminente personnalité très active aux progrès de la médecine au Congo et fermement engagée dans la lutte contre la drépanocytose et le VIH Sida, artisane de plusieurs œuvres de bienfaisance dont la polyclinique POTO DJEMBO, je voudrais vous rendre un hommage tout particulier pour avoir marqué de manière déterminante toute ma vie d'étudiante. Son attention permanente et son assistance sans faille, jointes à son élan d'altruisme font de **Madame Antoinette SASSOU NGUESSO**, Première Dame du Congo, Présidente de la Fondation Congo Assistance, une référence, un modèle et une source intarissable d'inspiration profonde. Qu'elle veuille trouver ici le signe de ma vive reconnaissance et de mes remerciements à son illustre époux, **Son Excellence Denis SASSOU NGUESSO, Président de la République du Congo.**

A **mes parents**, pour m'avoir donné le goût des études et m'avoir appris la persévérance. Pour m'avoir permis de me lancer dans cette voie semée d'embûches et en avoir lissé les sentiers. Pour votre soutien indéfectible et votre réconfort dans les périodes de doute...  
**Merci maman** pour la femme forte que tu es et que grâce à toi je suis devenue. Tes batailles n'ont pas été vaines... Récoltes-en aujourd'hui les fruits.  
**Merci papa** pour tes prières et tes bénédictions qui ont guidé mes pas.

A **mes frères** :

A **Cédric**, parce que ton oreille attentive et tes conseils ont été précieux et m'ont permis d'atteindre plus que mes objectifs ; merci.

A **Oscar**, parce que sans toi, jamais je ne serais devenue ce que je suis aujourd'hui. Merci d'être mon grand frère et de jouer ce rôle à la perfection.

A **Olivier**, parce que tu es ma force et la raison de mon combat...

A **Christopher**, parce que depuis le jour de ta naissance tu illumines ma vie. J'espère devenir pour toi un modèle.

A **ma belle-sœur** et à **ma nièce** parce que vous êtes chères à mon cœur.

A **ma famille** parce qu'elle est belle et unique et tout particulièrement à toi **grand maman**, partie trop tôt... Tu n'as pas eu le temps de voir ce que je suis devenue mais si j'y suis arrivée c'est grâce à ce tête à tête comme un rendez-vous... Merci pour tes belles paroles...

J'espère que tu es fière de moi. Je t'aime ma cocotte.

A **ma famille de cœur**, parce que vous m'avez toujours soutenu. Merci pour nos éclats de rires et pour ce lien si particulier...

A **mes amies** pour avoir eu la force et le courage d'être restées dans ma vie et de m'avoir tant soutenu... Une dédicace spéciale pour toi Pinouska : merci pour tout...

A **mes docteurs House** Inaya, Kamir, Mariam, Mathy, Sofia, Soraya. Puisseons-nous continuer de rester présentes les unes pour les autres.

A **mes co internes** Hélène et Karima, deux très belles rencontres.

Merci aux médecins qui ont pris la peine de répondre à ce questionnaire et ont ainsi permis l'élaboration de ce travail.

Merci à l'équipe de l'URPS ML des Hauts de France qui a accepté de m'apporter une aide logistique et particulièrement à vous **Madame CUISSETTE** pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Un grand merci à toute l'**équipe de cardiologie du CH de Compiègne** et tout particulièrement :

A **Frédéric**, parce que tu es le premier docteur à avoir amorcé ma formation. Merci pour cet apprentissage et tous ces fous rires (je garde le souvenir de ma première visite d'interne avec toi : juste mémorable...)

A **Jérôme**, parce que tu es un chef de service juste exceptionnel. Un grand merci pour ton écoute attentive, tes conseils et ta bienveillance. Sans toi, nous ne serions pas tous réunis à cette soutenance ce jour...

Et enfin, à Toi, **mon Ami fidèle** grâce à qui rien n'est impossible...

Je te remercie de Ta présence dans ma vie.

Puisse-Tu demeurer à mes côtés.

Ainsi soit-il.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	2
<b>ABREVIATIONS</b> .....	9
<b>INTRODUCTION</b> .....	11
<b>I. LES ANTICOAGULANTS ET LA MORBI MORTALITE</b> .....	12
a. Les AVK : un problème de santé public.....	12
b. Le coût des AVK.....	13
c. Les tentatives de solution.....	13
<b>II. LA COAGULATION</b> .....	14
a. La cascade de la coagulation.....	14
b. Le rôle des AVK.....	14
c. Les AVK par opposition à la vitamine K.....	14
<b>III. LES AVK</b> .....	15
a. Généralités.....	15
b. Surveillance biologique .....	15
1.L'INR.....	15
2.Le TTR.....	15
3.Conséquences d'un INR hors des objectifs.....	16
4.Les antidotes.....	16
c. L'éducation thérapeutique.....	17
d. L'efficacité de toutes ces mesures.....	17
e. Conclusion de cette partie.....	18
<b>IV. LES AOD</b> .....	19
a. Généralités.....	19
b. Particularités.....	22
1.XIMELAGATRAN : Exanta®.....	22
2.DABIGATRAN : Pradaxa®.....	22
3.RIVAROXABAN : Xarelto®.....	23
4.APIXABAN : Eliquis®.....	25
c. Les AOD dans la FANV.....	26
1.La prévalence de la FANV.....	26
2.Les indications à l'anticoagulation.....	26
3.Les résultats des études sur les AOD dans la FANV.....	26
d. Les AOD dans la MTEV .....	34
1.La prévalence des TVP et EP.....	34
2.Les indications à l'anticoagulation.....	34
3.Les résultats des études sur les AOD dans la MTEV.....	34
<b>V. LES AOD SUR LE MARCHE</b> .....	37
<b>METHODES ET MATERIELS</b> .....	40
<b>I. LE TYPE D'ETUDE</b> .....	41
<b>II. L'ECHANTILLONAGE</b> .....	41
<b>III. LE QUESTIONNAIRE</b> .....	41
<b>IV. LES OBJECTIFS PRIMAIRES ET SECONDAIRES</b> .....	41
<b>V. L'ENVOIE DU QUESTIONNAIRE</b> .....	42

VI.	LE RECUEIL DES DONNEES.....	42
<b>RESULTATS</b>	.....	43
I.	TAUX DE REPONSES.....	44
II.	ETUDE DE L'ECHANTILLON.....	44
III.	ANALYSE DES DONNEES.....	45
	a. L'introduction des AOD par les MG picards.....	45
	b. La prescription des AOD par les MG picards.....	47
	1. Précautions à l'initiation.....	47
	2. La surveillance des patients sous AOD.....	48
	c. La poursuite des AOD par les MG picards.....	49
	d. Dans quels cas les MG initient-ils un traitement par AOD ?.....	50
	e. L'opinion des MG picards.....	51
	1. Avantages - Inconvénients.....	51
	2. La crainte des MG.....	53
	f. La tolérance des AOD.....	53
	g. Le devenir des AVK : les représentations des MG picards.....	54
<b>DISCUSSION</b>	.....	56
I.	<b>CONFRONTATION DES RESULTATS DE CETTE ETUDE AUX DONNEES DE LA LITTERATURE</b> .....	57
	a. Réponse à la question de thèse.....	57
	b. Introduction des AOD par les médecins généralistes.....	57
	1. Les indications.....	57
	2. Les modalités pré thérapeutique.....	58
	• L'éducation thérapeutique.....	58
	• Le bilan biologique.....	60
	• La recherche d'interactions médicamenteuses.....	60
	c. Le suivi des patients sous AOD.....	60
	d. La réticence des médecins généralistes à l'encontre des AOD.....	61
	1. Préambule.....	61
	2. Les résultats de l'étude.....	62
	• La question de l'antidote.....	62
	• Les effets indésirables.....	64
	➤ La prise en charge des hémorragies non graves.....	64
	➤ La prise en charge des hémorragies graves.....	64
	e. Les avantages et les inconvénients des AOD.....	68
	1. La gestion des AOD en cas de chirurgie.....	68
	2. La complexité des recommandations de bonnes pratiques.....	69
II.	<b>LA CONDUITE A TENIR FACE AUX AOD</b> .....	69
	a. Faut-il mettre tous nos patients sous AOD ?.....	69
	b. Tous nos patients peuvent-ils être mis sous AOD ?.....	70
	c. Qu'en est-il du choix de l'AOD ?.....	71
	d. Quelle place reste-t-il pour les AVK ?.....	72
III.	<b>LES LIMITES DE CE TRAVAIL</b> .....	72
IV.	<b>LES OUVERTURES</b> .....	73



<b>CONCLUSION.....</b>	74
<b>ANNEXES.....</b>	75
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	86

## ABREVIATIONS

AAS	Acide Acétyl Salicylique
ACFA	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sûreté du Médicament
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
AVC	Accident Vasculaire cérébral
AVK	Anti Vitamine K
CCP	Concentré de Complexe Prothrombique
CRPV	Centres Régionaux de Pharmaco Vigilance
EHRA	European Heart Rythm Association
ENEIS	Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins
EP	Embolie Pulmonaire
ES	Emboles Systémiques
ESC	European Society of Cardiology
ETEV	Evènements Thrombo Emboliques Veineux
FA	Fibrillation Auriculaire
FANV	Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HGI	Hémorragie Gastro Intestinales

HIC	Hémorragie Intra Crânienne
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
MG	Médecins Généralistes
MTEV	Maladie Thrombo Emboliques Veineuse
NACO	Nouveaux Anti COagulants
PPSB	Prothrombine ; Proconvertine ; facteurs de Stuart ; facteur antihémophilique B
PTG	Prothèse Totale de Genou
PTH	Prothèse Totale de Hanche
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
TTR	Time in Therapeutic Range
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé

# **INTRODUCTION**

Dans les années 1920, un biologiste danois, Carl Peter Henrik Dam, se penche sur des cas d'hémorragies survenant chez des veaux ayant mangé du trèfle doux avarié. En 1939, Karl Paul Link étudie la composition du trèfle doux et celle du trèfle doux avarié et constate que, la moisissure transforme la COUMARINE (substance contenue dans ce végétal) en DICOUMAROL (molécule anticoagulante responsable de la maladie hémorragique intestinale). En 1940, Link parvient à synthétiser le DICOUMAROL (précurseur des Anti Vitamine K [AVK]). Il sera utilisé pour la première fois dans la Thrombose Veineuse Profonde (TVP) en 1948 (1).

Bien que la découverte de cette molécule ait été inopinée, il faut savoir qu'à l'heure actuelle, si elle est devenue **indispensable** dans la pratique médicale (tant dans la prévention que dans le traitement curatif des accidents thromboemboliques artériels et veineux), son maniement difficile a des conséquences non négligeables sur la morbi mortalité. En dépit de toutes les précautions prises pour limiter les surdosages et sous dosages (responsables d'épisodes hémorragiques de sévérités variables ou de récurrences de l'évènement thromboembolique), les études montrent que près de 80 ans après leur première commercialisation, les AVK restent pourvoyeurs d'accidents iatrogéniques graves pouvant aller jusqu'au décès.

## I. LES ANTICOAGULANTS ET LA MORBI MORTALITE

### a. Les AVK : un problème de santé public

La morbi mortalité induite par les AVK est préoccupante. En effet, 12 à 13% des hospitalisations (soit près de 17 000 hospitalisations par an) sont dues aux hémorragies sous AVK (2) (3), les enquêtes de l'ENEIS (Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins) de 2005 (4) et 2009 (5) soutiennent que les anticoagulants et à fortiori les AVK, font partie des médicaments les plus pourvoyeurs d'accidents iatrogéniques graves. Les données de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) stipulent que les AVK sont responsables de 5 000 décès par an suite aux hémorragies induites (6).

D'autres données toutes aussi inquiétantes : les dépenses imputables au traitement par AVK.

## b. Le coût des AVK

Dans une de ses études (7), B. Detournay tente de faire une estimation de ce qu'engendre un traitement par AVK. Si le prix de la boîte de la molécule est faible (0€103 le comprimé pour le Préviscan®), les dépenses générées par le traitement sont considérables. En effet, les AVK sont responsables d'une dépense approximative de 300 millions d'euros par an (40 millions d'euros pour le traitement, 170 millions d'euros pour les INR [International Normalized Ratio] et 90 millions d'euros imputables aux frais d'hospitalisations pour hémorragies majeures). Il ne s'agit là que d'une estimation. Ne sont pas inclus dans ce tarif : les frais d'hospitalisations pour les épisodes thromboemboliques artériels comme veineux, les frais d'hospitalisations ou de consultations pour la prise en charge des hémorragies mineures, les frais de consultations directement liées au traitement ainsi que le surcoût imputable au handicap généré par le traitement.

Un autre article (8) étudie le coût des AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux) ischémiques ou hémorragiques chez les patients souffrant de Fibrillation Atriale (FA) en France. La dépense oscille entre 11 et 57 millions d'euros par an.

## c. Les tentatives de solutions

Les données de la littérature sont effrayantes, tant sur le plan social qu'économique. C'est pourquoi, de multiples actions ont été menées (campagnes de communication de l'ANSM, publication de recommandations par la Haute Autorité de Santé [HAS] sur la prise en charge des surdosages en AVK (9), coordinations de soins entre la ville et l'hôpital pour la prévention des risques de complications sous AVK...).

En dépit de toutes ces mesures, on ne note pas d'amélioration de la morbi mortalité sous AVK. C'est dans ce contexte que les professionnels de santé et, les industries pharmaceutiques ont décidé d'entrer en jeu et, ont essayé de comprendre :

- Pourquoi les AVK étaient responsables d'autant d'effets indésirables ?
- Comment tenter de pallier à ce problème ?

## **POURQUOI LES AVK SONT-ILS RESPONSABLES D'AUTANT D'EFFETS INDESIRABLES ?**

### **II. LA COAGULATION**

#### a. La cascade de la coagulation (10)

Lorsque nous présentons une brèche vasculaire, deux mécanismes se mettent en place : l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique. Ce qui nous importe essentiellement c'est cette dernière.

Succinctement, il y a douze facteurs de coagulation tous synthétisés dans les hépatocytes et des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Parmi toutes ces molécules, six nous intéressent particulièrement ; celles qui sont dites **vitamines K dépendantes** (les facteurs II, VII, IX, X et les protéines C et S).

#### b. Le rôle de la vitamine K (11)

La vitamine K est une vitamine liposoluble. Il en existe de 3 types (K1, K2 et K3)

Une fois ingérée ou synthétisée par la flore intestinale, la vitamine K va gagner les hépatocytes où elle va subir dans les microsomes une réaction d'oxydo réduction. Une fois réduite, elle va être en mesure d'activer, via un mécanisme de carboxylation, les facteurs vitamine K dépendant.

**Cette activation se fait en cascade, facteur après facteur.**

#### c. Les AVK par opposition à la vitamine K

Le rôle de l'AVK est d'inhiber l'oxydation de la vitamine K, empêchant ainsi que cette dernière n'active les facteurs vitamines K dépendants. Il s'agit d'un mécanisme en cascade dont la rapidité est fonction de la demi-vie propre de chaque facteur qui oscille de 6 heures pour le facteur VII à 60 heures pour le facteur II (10).

### III. LES AVK

#### a. Généralités (12)

Il faut savoir qu'il existe deux types d'AVK qui diffèrent par leurs formules chimiques (les dérivés de la COUMARINE qui ont une meilleure tolérance mais, qui occasionnent plus d'interactions médicamenteuses et les dérivés de l'INDANEDIONE qui sont moins sensibles aux interactions médicamenteuses mais qui présentent plus de réactions immunoallergiques). (13)

**La WARFARINE (dérivé coumarinique) est la molécule de référence (la plus utilisée en Europe et aux Etats-Unis) en raison de sa bonne tolérance et de son bon rapport bénéfice risque.**

#### b. Surveillance biologique

##### 1. L'INR (10) (14) (15) (16)

Les AVK disposent de propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénétiques responsables d'une **variabilité inter et intra individuelle** de la concentration de la molécule dans le sang. C'est pourquoi un contrôle biologique strict de cette dernière via un paramètre (l'INR) est nécessaire. En effet, l'INR est susceptible de varier en fonction des interactions alimentaires ou médicamenteuse, des perturbations de la flore intestinale, de la génétique, de l'origine ethnique, des fonctions hépatiques et rénales.

##### 2. Le TTR

L'INR correspond à une valeur ponctuelle difficilement exploitable dans les études, c'est pourquoi on utilise le TTR (Time in Therapeutic Range) moyen. **Il s'agit d'une mesure de la qualité de la gestion de la dose d'anticoagulation** (17). Il existe diverses méthodes pour le mesurer mais la plus utilisée à l'heure actuelle est celle de Rosendaal (17) (18).

Une étude de Petra M. G. Erkens et al (19) s'est attelée à déterminer le TTR moyen. Il est de l'ordre de 65.5 %. D'autres études ont également fait le même constat, les patients passent environs deux tiers de leur temps dans la zone thérapeutique.



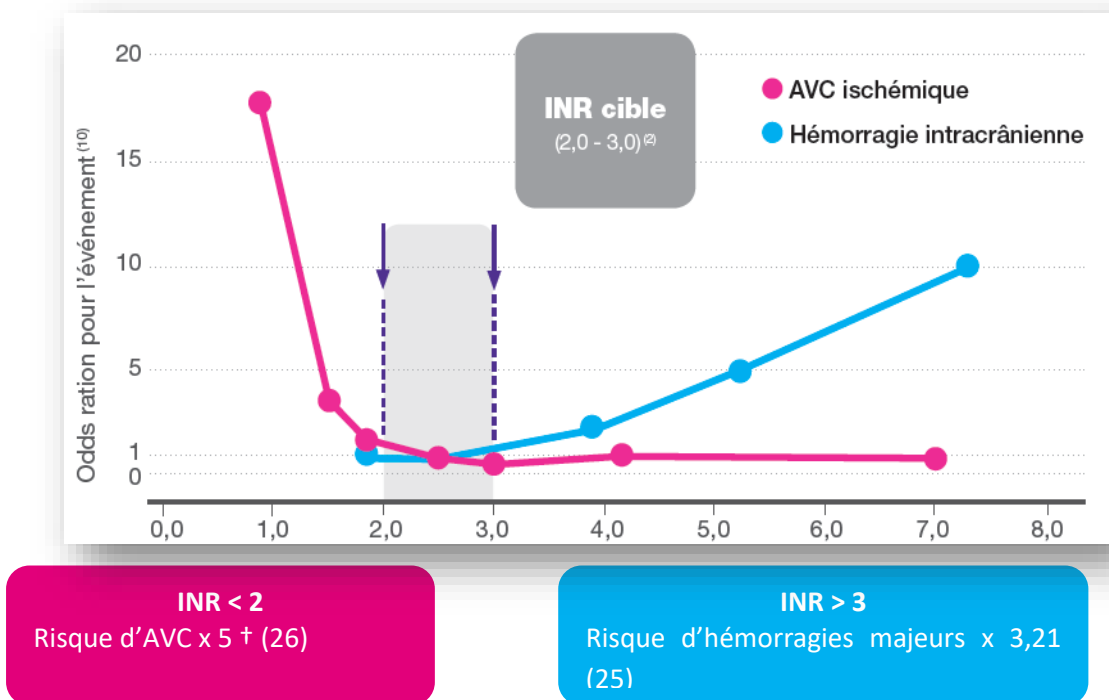
Quelle en est l'incidence ?

Plus un patient est dans la zone thérapeutique, moins il est à risque de complications.

Une étude de Sjögren V et al (20) atteste que pour contrôler au mieux les complications sous AVK (hémorragiques comme ischémiques) il faudrait que le TTR soit supérieur à 70 %.

### 3. Conséquences d'un INR hors des objectifs (21) (22)

Dès lors où l'INR est inférieur à 2, il existe un risque thromboembolique et, à l'inverse, dès qu'il est au-dessus de 3, il y a un risque hémorragique. Ce risque augmente de manière exponentielle (cf schéma ci-dessous) (23). Il faut savoir que plus de 50 % des patients ont un INR en dehors de la zone cible (24).



### 4. Les antidotes

Pour les AVK, en cas d'hémorragie grave, le traitement de première intention est le concentré de PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteurs de Stuart, facteur antihémophilique B) également appelé CCP (Concentré de Complexe Prothrombique). Il agit immédiatement mais comme son action est de courte durée, on la complète par l'injection de vitamine K. La vitamine K a un effet plus tardif et plus prolongé (9) (10).

c. L'éducation thérapeutique

**L'absence de posologie fixe entre les individus voire pour un même individu** justifie une éducation des patients sous AVK. Cette éducation émane d'une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir tous les professionnels de santé. Les pharmaciens y ont été également inclus par la convention du 10/01/2013 (27).

d. L'efficacité de toutes ces mesures

Deux enquêtes ont été réalisées par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV) dans des pharmacies d'officines auprès de patients traités par AVK à la demande de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en 2000 et 2003 (24). Il ressort de ces deux études que les patients ne connaissent pas bien leur traitement. En effet, en 2003 seul **12.5% des patients avaient répondu correctement à toutes les questions sur leurs AVK versus 6.7 % en 2000.**

Par ailleurs, les « cliniques des anticoagulants » (18) (28) ne sont pas ou très peu connues. Elles offrent pourtant de bons résultats. Une étude (29) a cherché à savoir si ces établissements étaient bénéfiques. Le résultat de cette étude rétrospective est éloquent : **89 % des patients pris en charge dans ces cliniques ont un TTR entre 2 et 3 estimé à 73 %** (alors qu'en moyenne ce dernier est de 65 %).

Malgré toutes ces mesures, les AVK restent responsables de nombreux accidents hémorragiques et ischémiques augmentant la morbi mortalité.

e. Conclusion de cette partie

Fort de la connaissance de tous ces paramètres qu'on **ne contrôle pas** et qui **influent sur la pharmacocinétique** des AVK, les industries pharmaceutiques ont cherché à développer une molécule ayant les avantages des AVK sans les inconvénients : il s'agit des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) anciennement appelés Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO).

<b>TABLEAU 1 : COMPARAISON AVK – AOD</b>	
AVK	AOD
Action indirecte sur les facteurs de la coagulation	Action directe sur les facteurs de la coagulation
Efficacité retardée	Efficacité immédiate
Demi-vie longue	Demi-vie courte
Nombreuses interactions alimentaires	Pas d'interactions alimentaires
Nombreuses interactions médicamenteuses	Peu d'interactions médicamenteuses
Posologie à adapter à l'INR	Posologie fixe
Contrôle biologique via l'INR	Pas de contrôle biologique
Polymorphisme génétique	Pas de polymorphisme génétique significatif connu

## **COMMENT TENTER DE PALLIER A CE PROBLEME ?**

### **IV. LES AOD (30)**

Actuellement, sur le marché français, sont commercialisés le DABIGATRAN (seul anti IIa), le RIVAROXABAN et l'APIXABAN (anti Xa). L'EDOXABAN (anti Xa) est attendu pour fin 2016 (il est en attente de son AMM [Autorisation de Mise sur le Marché] française).

Ils sont indiqués de manière générale dans :

- La prévention des AVC et des Embolies Systémiques (ES) chez les patients atteints de Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs Facteurs De Risque (FDR)
- La prévention de la TVP et de l'Embolie Pulmonaire (EP) chez l'adulte ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour une Prothèse Totale de Hanche (PTH) ou une Prothèse Totale de Genou (PTG)
- Le traitement de la Maladie Thrombo Embolique Veineuse (MTEV).

#### a. Généralités

Le tableau ci-dessous, réalisé à partir des données de la littérature, résume les caractéristiques des différents AOD

**TABLEAU 2 : GENERALITES SUR LES AOD (31) (32)**

	<b>DABIGATRAN</b>	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>APIXABAN</b>	<b>EDOxabAN</b>
<b>BIODISPONIBILITE</b>	6.5 %	80 – 100 %	50 %	62 %
<b>FIXATION PROTEIQUE</b>	35 %	95 %	87 %	55 %
<b>METABOLISATION</b>	NON	CYP3A4 (32%)	CYP3A4 (15%)	CYP3A5
<b>TRANSPORTEUR</b>	Glycoprotéine P			
<b>DEMI-VIE</b>	12-14 heures	9-13 heures	8-15 heures	8-10 heures
<b>ELIMINATION RENALE</b>	80 %	66 %	25 %	35 %
<b>PRISE PAR RAPPORT AUX REPAS</b>	*Pendant ou en dehors des repas *Doit être avalé entièrement *Ne doit pas être ouvert car cela augmente le risque de saignement	Au cours du repas car cela favorise une meilleure absorption et donc une meilleure biodisponibilité de la molécule	*Pendant ou en dehors des repas *Entier ou écrasé *Peut être mis dans la sonde naso-gastrique	Pendant ou en dehors des repas
<b>PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES COMMUNS</b>	Hémorragies du tractus urogénital Hémorragies Gastro Intestinales (HGI) basses ou hautes Epistaxis Gingivorragies Hémorragies cutanées et sous cutanées Anémie			
<b>ANTIDOTES</b>	IDARUCIZUMAB (PRAXBIND®) anticorps monoclonal humanisé à action immédiate	*ANDEXANET α (protéine humaine recombinante)  *CIRAPARANTAG (petite molécule synthétique et cationique)  Ces molécules ne sont <b>pas encore commercialisées</b>		

	<b>Disponible uniquement en dotation hospitalière</b>			
<b>ALTERNATIVES COMMUNES A L'ANTIDOTE</b>	<p style="text-align: center;">Charbon activé</p> <p>Il y a peu d'études sur les molécules ci-dessous et les AOD et, on y a peu eu recours mais, elles pourraient être des alternatives à l'antidote :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CCP non activé ou PPSB</li> <li>• CCP activé (FEIBA®) plus efficace</li> <li>• Fibrinolytique tel que l'EXACYL® (excepté pour l'EDOXABAN)</li> </ul>			
<b>COUT DE LA MOLECULE</b>	<b>2€60 par jour pour DABIGATRAN 75mg</b>  <b>2€48 par jour pour DABIGATRAN 110mg ou 150mg</b>	<b>4€88 par jour pour RIVAROBAN 15mg x 2</b>  <b>2€48 par jour pour RIVAROXABAN 15mg ou 20mg</b>	<b>2€41 par jour pour APIXABAN 5mg</b>  <b>2€68 par jour pour APIXABAN 2,5mg</b>	<b>Pas encore commercialisé en France</b>

Adaptation de doses :

Pour le DABIGATRAN dans la FANV comme dans la MTEV, on administre 110 mg x 2 par jour en cas d'insuffisance rénale (IR) modérée (clairance entre 50 et 30 mL/min), d'âge ≥ 75 ans, de Reflux Gastro Œsophagien (RGO), de gastrite, d'œsophagite ou de risque élevé de saignement.

Pour le RIVAROXABAN, dans la FANV on administre 15 mg en une seule prise par jour et, dans la MTEV on administre 15 mg x 2 par jour pendant 3 semaines puis 15 mg en une seule prise par jour si IR modérée. En cas IR sévère (clairance entre 29 et 15 mL/min), les concentrations plasmatiques de RIVAROXABAN peuvent être augmentées de manière significative (d'un facteur 1.6 en moyenne). Il doit donc être utilisé avec prudence. En cas de clairance < 15ml/min le RIVAROXABAN n'est pas recommandé.

Pour l'APIXABAN on diminue la dose de moitié (2.5 mg x 2 par jour) si la clairance est comprise entre 29 et 15 ml/min et en présence de 2 des 3 critères suivants : créatinine ≥ 133µmol/L ou ≥ 1.5mg/dL, âge ≥ 80 ans et poids ≤ 60 kg.

En cas de clairance < 15 ml/min ou de dialyse l'APIXABAN n'est pas recommandé.

## b. Particularités

### 1. XIMELAGATRAN : Exanta® (33)

Le premier AOD, commercialisé en juillet 2005, le fut par le laboratoire AstraZeneca® (l'AMM avait été obtenue en mai 2004). Il s'agissait d'un **anti IIa** indiqué pour une durée de 11 jours en prévention des évènements thromboemboliques veineux dans les chirurgies orthopédiques programmées (PTH ou PTG). Il a été retiré du marché le 14 février 2006 car un cas d'hépatite aigue grave est survenu chez un patient ayant été traité pendant 35 jours par cette molécule (conformément aux nouvelles recommandations qui entraient en vigueur : augmentation de la durée du traitement de 11 à 35 jours). (34) (35)

### 2. DABIGATRAN : Pradaxa®

Il en existe trois posologies : 75 mg, 110 mg, 150 mg.

Développé par le laboratoire Boehringer Ingelheim, le DABIGATRAN a obtenu sa première AMM le 18 mars 2008 pour la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique. Les études qui lui ont permis cette obtention sont **l'étude RE-NOVATE** (pour la PTH) (36) et **l'étude RE-MODEL** (37) (pour la PTG). Elles ont montré que l'effet antithrombotique du DABIGATRAN était non inférieur à celui de l'ENOXAPARINE.

Le 01 août 2011, une nouvelle AMM est accordée à la molécule pour la prévention des AVC et des ES en cas FANV grâce aux résultats de **l'étude RELY** (cf résultats dans le tableau 3) (38). L'étude d'extension de RE-LY (**RELY-ABLE**) (39) a confirmé le profil de sécurité au long cours du DABIGATRAN puisqu'aucune nouvelle donnée de tolérance ou d'intolérance n'ont été observées. Le taux de survenue d'évènements indésirables était cohérent avec celui observé dans RE-LY.

Le 06 juin 2014, une nouvelle extension d'AMM est octroyée à la molécule, cette fois ci, pour le traitement et la prévention de récurrence des évènements thromboemboliques veineux (ETEV). Les études qui lui ont permis d'obtenir cette AMM sont les **études RECOVER** (40) et **RECOVER II** (41) (cf résultats dans le tableau 4).

Initialement le DABIGATRAN avait un Service Médical Rendu (SMR) important et les trois AOD étaient considérés comme équivalents mais, la **Commission de Transparence de la HAS** du 17 décembre 2014 (42) a finalement tranché différemment. En effet, il a été décrété que le SMR par le DABIGATRAN n'était plus important mais, juste modéré pour deux de ces indications : la prévention des ETEV post chirurgie programmée (PTH ou PTG) et la

prévention des AVC et des ES chez les patients ayant une FANV. Pour cette indication, il a été décrété que le **DABIGATRAN exposait les patients à un sur risque de syndrome coronarien aigu (SCA)**. La conséquence de cette diminution de SMR est une diminution du taux de remboursement du DABIGATRAN par l'assurance maladie. En effet depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2015, il est passé de 65 % à 30 %.

Enfin, le **DABIGATRAN est le seul AOD à avoir son antidote spécifique** (l'IDARUCIZUMAB). Cette molécule a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de novembre 2015 à février 2016 et depuis son utilisation est pérenne mais uniquement en dotation hospitalière. L'étude qui a analysé l'IDARUCIZUMAB est **l'étude RE-VERSE AD** (43) : plus de 89 % des patients ayant bénéficié de ce traitement ont obtenu une réversion complète de l'effet anticoagulant du DABIGATRAN dans les 4 heures (confirmé par la mesure des taux de temps de thrombine diluée [TTd] et de temps d'écarine [ECT]).

### 3. RIVAROXABAN : Xarelto®

Il en existe trois posologies : 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Développé par le laboratoire Bayer, le RIVAROXABAN a obtenu sa première AMM le 30 septembre 2008 pour la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique. Le 9 décembre 2011 une nouvelle AMM lui est accordée pour la prévention des AVC et des ES en cas de FANV ainsi que pour le traitement des TVP et la prévention de leurs récurrences. Le 15 novembre 2012 une dernière AMM lui est accordée pour le traitement des EP et la prévention de leurs récurrences. (44)

Les études développées par ce laboratoire sont :

L'étude **ROCKET-AF** (cf résultats dans le tableau 3). (45)

Les études **EINSTEIN – DVT** (46) **et EINSTEIN – EP** (cf résultats dans le tableau 4). (47)

L'étude **VENTURE AF** (48) (étude de phase IIIb multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert) compare le RIVAROXABAN à la WARFARINE chez les patients ayant une FANV et pour qui une ablation par cathéter est programmée. Elle a inclus 248 patients et a duré 30 jours  $\pm$  5 après l'ablation. On ne note pas d'évènements hémorragiques sous RIVAROXABAN versus 1 sous WARFARINE.

L'étude **XANTUS** (49) est la première étude prospective, non interventionnelle, observationnelle, descriptive, internationale qui a évalué le RIVAROXABAN dans la « vraie vie ». Elle a duré près de 11 mois et a compté 6784 patients d'âge moyen 71.5 ans dont 41%



étaient des femmes. Le CHA2DS2-VASC moyen était de 3.4. Les principaux résultats de l'étude sont plus rassurants que les résultats de l'étude pivot : 0.8 % d'AVC et d'ES, 2.1 % d'hémorragies majeures (dont 0.2 % d'hémorragies fatales, 0.4 % d'HIC, et 0.9 % d'HGI) et 1.9 % de décès toutes causes confondues.

L'étude **XALIA** (50) est une étude multicentrique, prospective, non interventionnelle, internationale ayant inclus près de 5142 patients. Elle a duré 21 mois et a comparé la sécurité et l'efficacité du RIVAROXABAN par rapport à un traitement anticoagulant usuel. Le taux de récurrence de l'épisode thromboembolique veineux était de 1.4 % dans le groupe RIVAROXABAN versus 2.3 % dans le groupe du traitement de l'anticoagulant usuel (HR 0.91 ; IC 95% 0.54 – 1.54 ; p = 0.72). Le taux d'hémorragie majeur était de 0.8 % dans le groupe RIVAROXABAN versus 2.1 % (HR 0.77 ; IC 95% 0.40 – 1.50 ; p = 0.44). La mortalité toutes causes confondues était de 0.4 % dans le groupe RIVAROXABAN versus 3.4 % (HR 0.51 ; IC 95% 0.24 – 1.07 ; p = 0.074). L'incidence des événements indésirables liés au traitement était similaire entre les deux groupes. Ceci confirme qu'en pratique courante, le RIVAROXABAN est une alternative sûre et efficace au traitement anticoagulant standard confirmant les résultats de l'étude pivot.

L'étude **ATLAS** (51) a permis en Europe (mais pas en France) la prescription du RIVAROXABAN en cas de SCA.

Une étude sur le RIVAROXABAN et la prothèse mécanique est en cours ainsi qu'une étude sur le remplacement de valve aortique par voie transcutanée (Transcatheter Aortic Valve Implantation : [TAVI]).

#### 4. APIXABAN : Eliquis®

Il s'agit de l'AOD le plus récent.

Il en existe deux posologies : 2.5 mg et 5 mg.

Développé par le laboratoire Pfizer l'APIXABAN a obtenu sa première AMM le 18 mai 2011 pour la prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée (pour une PTH ou une PTG). Le 12 juin 2013 une nouvelle AMM lui est accordée pour la prévention des AVC et des ES en cas de FANV. Une extension de l'AMM a été octroyée à cette molécule le 28 juillet 2015 pour le traitement et la prévention de la récurrence des ETEV. (52)

Les études développées par ce laboratoire sont :

L'étude **ARISTOTLE** (53) (cf résultats dans le tableau 3).

L'étude **AVERROES** (54) (étude de phase III randomisée en double aveugle, double placebo) compare l'APIXABAN à l'Acide Acétyl Salicylique (AAS) chez les patients ayant une FA documentée mais présentant une contre-indication aux AVK. Cette étude a montré une supériorité de l'APIXABAN sur l'AAS (diminution de 55 % du risque d'AVC et d'ES sous APIXABAN et pas de différence significative concernant le risque hémorragique majeur [1.2 % dans le groupe AAS versus 1.4 % dans le groupe APIXABAN])

L'étude **AMPLIFY** (cf résultats dans le tableau 4). (55)

Les études à venir pour le laboratoire Pfizer concernent les MTEV secondaires à une néoplasie ou à un syndrome des antiphospholipides (SAPL). La prise en charge en cas de SCA, de FA silencieuse, d'AVC cryptogéniques, d'ablation ou de cardioversion et de TAVI (étude ATLANTIS).

### c. Les AOD dans la FANV

#### 1. La prévalence de la FANV

La prévalence de la FANV augmente avec l'âge. Selon les données de l'HAS de février 2014 (21), elle est de l'ordre de 1 % dans la population générale, puis devient supérieure à 10 % chez les plus de 80 ans et supérieure à 17 % chez les plus de 85 ans. On admet que près de 70 % des patients en FA ont plus de 75 ans. Ainsi, il s'agit d'une maladie du sujet âgé.

La prévalence de la FA est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais en raison de la plus grande espérance de vie des femmes, le nombre de cas absolu est équivalent dans les deux sexes.

#### 2. Les indications à l'anticoagulation

On choisit d'anticoaguler ou pas nos patients en fonction des résultats du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (score clinique de risque thromboembolique) (cf annexe 1). (56)

Parallèlement, on évalue le risque hémorragique via le score de HAS BLED (cf annexe 2) (56) ou celui d'HAEMORR2HAGE (57) (cf annexe 3) chez les sujets âgés.

#### 3. Les résultats des études de phases III sur les AOD dans la FANV versus WARFARINE (cf tableau 3)

## TABLEAU 3 : LES AOD DANS LA FANV VERSUS WARFARINE

Données issues des études de phase III

	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>DABIGATRAN</b>	<b>APIXABAN</b>	<b>EDOXABAN</b>
<b>ETUDES</b>	ROCKET (45) Etude de phase III randomisée, comparative en double aveugle	RELY (38) Etude de phase III randomisée en ouvert et en double aveugle	ARISTOTLE (53) Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle et double placebo	ENGAGE AF TIMI 53 (58) Etude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, perspective, en double aveugle, double placebo, groupe parallèle
<b>DUREE</b>	19 mois	2 ans	1.8 an	2.8 ans
<b>NOMBRE DE PATIENT</b>	14 264 patients	18 113 patients	18 201 patients	21 105 patients
<b>AGE MOYEN</b>	73 ans	72 ans	70 ans	72 ans
<b>SEXE FEMININ</b>	39.7 %	36 %	35.3 %	38.1 %
<b>SCORE CHA2D2VASC</b>	3.48	2.1	2.1	2.8
<b>TTR</b>	55 %	64 %	66 %	68.4 %
<b>POSOLOGIE</b>	20 mg en une seule prise par jour	150 mg x 2 par jour ou 110 mg x 2 par jour (adaptation de dose)	5 mg x 2 par jour	60 mg en une seule prise par jour ou 30 mg en une seule prise par jour (adaptation de dose)
<b>RESULTATS PAR RAPPORT A LA WARFARINE</b>	<b>Non infériorité</b>	<b>DABIGATRAN 150 mg (D150) : supériorité pour la prévention des risques d'AVC/ES et non infériorité pour les saignements majeurs D110 supériorité pour les saignements majeurs et non infériorité pour la prévention des risques d'AVC/ES</b>	<b>Supériorité</b>	<b>Non infériorité sur la prévention du risque d'AVC et d'ES mais supériorité sur le risque hémorragique</b>

**RISQUE  
D'AVC  
AOD versus  
WARFARINE**

1<sup>er</sup> chiffre AOD  
2<sup>nd</sup> chiffre  
WARFARINE  
Excepté pour les  
données du  
DABIGATRAN ET  
DE L'EDOXYBAN  
où c'est l'inverse

**Pas de différences  
significatives pour  
la survenue des  
AVC**

2.1 % versus 2.4 %  
HR 0.88 ; IC 95%  
(0.74 - 1.03)  
P < 0.001

**AVC ischémiques**

1.62 % versus  
1.64%  
HR 0.99 ; IC 95 %  
(0.82 - 1.20)  
P = 0.916

**AVC  
hémorragique**

0.26 % versus  
0.44 %  
HR 0.58 ; IC 95%  
(0.38 - 0.89)  
P = 0.012

**AVC causes  
indéterminées**

0.15 % versus  
0.14 %  
HR 1.05 ; IC 95 %  
(0.55 - 2.01)  
P = 0.871

**Diminution de  
35% du risque  
d'AVC avec D150**

1.69 % versus  
1.11% (D150)  
RR 0.66 ; IC 95%  
(0.53 - 0.82)  
P < 0.001

**Diminution non  
significative du  
risque d'AVC sous  
D110**

1.69 % versus  
1.53% (D110)  
RR 0.91 ; IC 95%  
(0.74 - 1.11)  
P < 0.001

**AVC ischémiques  
ou indéterminés**

1.20 % versus  
1.34% (D110)  
RR 1.11 ; IC 95 %  
(0.89 - 1.40)  
P = 0.35  
et  
1.20 % versus  
0.92% (D150)  
RR 0.76 ; IC 95 %  
(0.60 - 0.98)  
P = 0.03

**AVC  
hémorragiques**

0.38% versus 0.12%  
(D110)  
RR 0.31 ; IC 95 %  
(0.17 - 0.56)  
P < 0.001  
et  
0.38 % versus  
0.10% (D150)  
RR 0.26 ; IC 95 %  
(0.14 - 0.49)  
P < 0.001

**Diminution du  
taux global  
d'AVC de  
21% sous  
APIXABAN**

1.19 % versus  
1.51%  
HR 0.79 ; IC 95 %  
(0.65 - 0.95)  
P = 0.01

**Diminution de 8 %  
des AVC  
ischémiques ou  
indéterminés sous**

**APIXABAN**  
0.97 % versus  
1.05%  
HR 0.92 ; IC 95 %  
(0.74 - 1.13)  
P = 0.42

**Diminution des  
AVC  
hémorragiques de**

**49 % sous  
APIXABAN**  
0.24 % versus  
0.47%  
HR 0.51 ; IC 95 %  
(0.35 - 0.75)  
P < 0.001

**Diminution du  
risque d'AVC fatal  
ou invalidant de**

**29% sous  
APIXABAN**  
0.50 % versus  
0.71%  
HR 0.71; IC 95%  
(0.54 - 0.94)

**Diminution de 11 %  
du taux global  
d'AVC sous  
EDOXYBAN 60**

1.69 % versus 1.49 %  
(E60)  
HR 0.88 ; IC 95%  
(0.75 - 1.03) P = 0.11

**Augmentation de  
14% du taux global  
d'AVC sous  
EDOXYBAN 30**

1.69 % versus 1.91 %  
(E30)  
HR 1.13 ; IC 95%  
(0.97 - 1.31) P = 0.12

**AVC ischémiques**

1.25 % versus 1.25 %  
(E60)  
HR 1.0 ; IC 95%  
(0.83 - 1.19) P = 0.97  
et

1.25 % versus 1.77 %  
(E30)  
HR 1.41 ; IC 95%  
(1.19 - 1.67)  
P < 0.001

**AVC**

**hémorragiques**

0.47 % versus 0.26 %  
(E60)  
HR 0.54 ; IC 95%  
(0.38 - 0.77)  
P < 0.001  
et  
0.47 % versus 0.16 %  
(E30)  
HR 0.33 ; IC 95%  
(0.22 - 0.50)  
P < 0.001

		<p><b>AVC fatals ou invalidants</b></p> <p>1 % versus 0.94 % (D110) RR 0.94 ; IC 95 % (0.73 - 1.22) P = 0.65</p> <p>et</p> <p>1 % versus 0.66 % (D150) RR 0.66 ; IC 95 % (0.50 - 0.88) P =0.005</p>		<p><b>AVC fatals ou invalidants</b></p> <p>0.71 % versus 0.69 % (E60) HR 0.97 ; IC 95% (0.76 - 1.23) P = 0.81</p> <p>et</p> <p>0.71 % versus 0.80 % (E30) HR 1.11 ; IC 95% (0.89 - 1.40) P = 0.39</p>
<p><b>RISQUE d'ES AOD versus WARFARINE</b></p> <p>1<sup>er</sup> chiffre AOD 2<sup>nd</sup> chiffre WARFARINE Excepté pour les données du DABIGATRAN ET DE L'EDOXABAN où c'est l'inverse</p>	<p>0.16 % versus 0.21 % HR 0.74 ; IC 95 % (0.42 - 1.32) P = 0.308</p>	<p>0.18 % versus 0.13% (D110) RR 0.71 ; IC 95 % (0.37 - 1.38) P = 0.31</p> <p>et</p> <p>0.18 % versus 0.11% (D150) RR 0.61 ; IC 95 % (0.30 - 1.21) P = 0.16</p>	<p>0.09 % versus 0.10% HR 0.87 ; IC 95 % (0.44 - 1.75) P = 0.70</p>	<p>0.12 % versus 0.08 % (E60) HR 0.65 ; IC 95 % (0.34 - 1.24) P = 0.19</p> <p>et</p> <p>0.12 % versus 0.15 % (E30) HR 1.24 ; IC 95 % (0.72 - 2.15) P = 0.43</p>
<p><b>RISQUE D'IDM AOD versus WARFARINE</b></p> <p>1<sup>er</sup> chiffre AOD 2<sup>nd</sup> chiffre WARFARINE Excepté pour les données du DABIGATRAN ET DE L'EDOXABAN où c'est l'inverse</p>	<p>0.9% versus 1.1% HR 0.81 ; IC 95 % (0.63 - 1.06) P = 0.12</p>	<p>0.53 % versus 0.72% (D110) RR 1.35 ; IC 95 % (0.98 - 1.87) P = 0.07</p> <p>et</p> <p>0.53 % versus 0.74% (D150) RR 1.38 ; IC 95 % (1.00 - 1.91) P =0.048</p>	<p>0.53 % versus 0.61% HR 0.88 ; IC 95 % (0.66 - 1.17) P = 0.37</p>	<p>0.75 % versus 0.70 % (E60) HR 0.94 ; IC 95 % (0.74 - 1.19) P = 0.60</p> <p>et</p> <p>0.75 % versus 0.89 % (E30) HR 1.19 ; IC 95 % (0.95 - 1.49) P = 0.13</p>

**RISQUE  
HEMORRAGIQUE  
TOTAL**  
(majeure ou pas)  
AOD versus  
WARFARINE

1<sup>er</sup> chiffre AOD  
2<sup>nd</sup> chiffre  
WARFARINE  
Excepté pour les  
données du  
DABIGATRAN ET  
DE L'EDOXYABAN  
où c'est l'inverse

**Le taux  
d'hémorragies  
totales est similaire  
dans les deux  
groupes**

14.9 % versus  
14.5%  
HR 1.03 ; IC 95%  
(0.96 - 1.11)  
P = 0.44

**Avec  
DABIGATRAN  
150 diminution de  
9% du risque  
hémorragique total**

18.15 % versus  
16.42% (D150)  
RR 0.91 ; IC 95 %  
(0.86 - 0.97)  
P = 0.002

**Diminution de  
31% du taux  
d'hémorragie  
totales sous  
APIXABAN**

4.07 % versus  
6.01%  
HR 0.68 ; IC 95  
(0.61 - 0.75)  
P < 0.001

**Avec EDOXYABAN  
60 : diminution de  
l'ordre de 13 % du  
taux d'hémorragies  
totales**

13.02 % versus  
11.10% (E60)  
HR 0.86 ; IC 95 %  
(0.80 - 0.92)  
P < 0.001

**Avec EDOXYABAN  
30 : diminution de  
l'ordre de 34 % du  
taux d'hémorragies  
totales**

13.02 % versus  
7.97% (E30)  
HR 0.62 ; IC 95 %  
(0.57 - 0.67)  
P < 0.001

**RISQUE  
D'HEMORRAGIE  
GRAVE**  
AOD versus  
WARFARINE

1<sup>er</sup> chiffre AOD  
2<sup>nd</sup> chiffre  
WARFARINE  
Excepté pour les  
données du  
DABIGATRAN ET  
DE L'EDOXYABAN  
où c'est l'inverse

**Similaire dans les 2  
groupes**

3.6 % versus 3.4 %  
P = 0.58

**Pas de différence  
significative avec le  
DABIGATRAN  
150**

3.11 % versus  
3.36%  
RR 0.93 ; IC 95 %  
(0.81 - 1.07)  
P = 0.31

**Diminution de  
31% du taux  
d'hémorragie  
grave sous  
APIXABAN**

2.13 % versus  
3.09%  
HR 0.69 ; IC 95  
(0.60 - 0.80)  
P < 0.001

**Avec EDOXYABAN  
60 : diminution de  
l'ordre de 20 % du  
taux d'hémorragies  
graves**

3.43 % versus 2.75 %  
(E60)  
HR 0.80 ; IC 95 %  
(0.71 - 0.91)  
P < 0.001

**Avec le  
DABIGATRAN  
110 la différence  
est significative, de  
l'ordre de 19 %**

2.71 % versus  
3.36%  
RR 0.80 ; IC 95 %  
(0.69 - 0.93)  
P = 0.003

**Avec EDOXYABAN  
30 : diminution de  
l'ordre de 52 % du  
taux d'hémorragies  
graves**

3.43 % versus 1.61 %  
(E30)  
HR 0.47 ; IC 95 %  
(0.41 - 0.55)  
P < 0.001

## RISQUE HIC

### AOD versus WARFARINE

1<sup>er</sup> chiffre AOD  
2<sup>nd</sup> chiffre

### WARFARINE

Excepté pour les données du DABIGATRAN ET DE L'EDOXABAN où c'est l'inverse

**Diminution significative de près de 30 %**  
0.5 % versus 0.7 %  
HR 0.67 ; IC 95%  
(0.47 - 0.93)  
P = 0.02

**Avec DABIGATRAN 150 diminution de 59 % du risque HIC**  
0.74 % versus 0.30% (D150)  
RR 0.40 ; IC 95 %  
(0.27 - 0.60)  
P < 0.001

**Avec DABIGATRAN 110 diminution de 70% du risque HIC**  
0.74 % versus 0.23% (D110)  
RR 0.31 ; IC 95 %  
(0.20 - 0.47)  
P < 0.001

Pour les hémorragies extra crâniennes  
2.67 % versus 2.51% (D110)  
RR 0.94 ; IC 95 %  
(0.80 - 1.10)  
P = 0.45  
et  
2.67 % versus 2.84% (D150)  
RR 1.07 ; IC 95 %  
(0.92 - 1.25)  
P = 0.38

**Diminution de 58% des HIC sous APIXABAN**  
0.33 % versus 0.80%  
HR 0.42 ; IC 95  
(0.30 - 0.58)  
P < 0.001

**Diminution de 54 % des HIC sous EDOXABAN 60**  
0.85 % versus 0.39 %  
(E60)  
HR 0.47 ; IC 95 %  
(0.34 - 0.63)  
P < 0.001

**Diminution de 69 % des HIC sous EDOXABAN 30**  
0.85 % versus 0.26 %  
(E30)  
HR 0.30 ; IC 95 %  
(0.21 - 0.43)  
P < 0.001

## RISQUE D'HGI

### AOD versus WARFARINE

1<sup>er</sup> chiffre AOD  
2<sup>nd</sup> chiffre  
WARFARINE

**Augmentation du risque d'HGI de l'ordre de 31 %**  
3.2 % versus 2.2 %  
P < 0.001

**Avec DABIGATRAN 150 augmentation de l'ordre de 34 % du taux d'HGI**  
1.02 % versus 1.51% (D150)  
RR 1.50 ; IC 95 %  
(1.19 - 1.89)  
P < 0.001

0.76 % versus 0.86%  
HR 0.89 ; IC 95 %  
(0.70 - 1.15)  
P = 0.37

**Augmentation des HGI sous EDOXABAN 60 de l'ordre de 22 %**  
1.23 % versus 1.51 %  
(E60)  
HR 1.23 ; IC 95 %  
(1.02 - 1.50)  
P = 0.03



Excepté pour les données du **DABIGATRAN ET DE L'EDOXYABAN** où c'est l'inverse

Avec **DABIGATRAN 110** augmentation de l'ordre de 10 % du taux d'HGI  
1.02 % versus 1.12% (D110)  
RR 1.10 ; IC 95 % (0.86 - 1.41)  
P = 0.43

**Diminution des HGI sous EDOXYABAN 30** de l'ordre de 32%  
1.23 % versus 0.82 % (E30)  
HR 0.67 ; IC 95 % (0.53 - 0.83)  
P < 0.001

**RISQUE D'HEMORRAGIE MORTELLE**

**AOD versus WARFARINE**

1<sup>er</sup> chiffre AOD  
2<sup>nd</sup> chiffre WARFARINE  
Excepté pour les données du **DABIGATRAN ET DE L'EDOXYABAN** où c'est l'inverse

**Diminution significative des hémorragies mortelles de l'ordre de 60 % sous RIVAROXABAN**  
0.2 % versus 0.5 %  
P = 0.003

**Diminution du taux d'hémorragies mortelles de l'ordre de 29 % sous DABIGATRAN 150**  
0.36 % versus 0.25% (D150)

**Diminution du taux d'hémorragies mortelles de l'ordre de 38 % sous DABIGATRAN 110**  
0.36 % versus 0.22% (D110)

**Diminution du taux des hémorragies mortelles de l'ordre de 73 % sous APIXABAN**  
0.06 % versus 0.24%

**Diminution du taux des hémorragies mortelles de l'ordre de 46 % sous EDOXYABAN 60**  
0.38 % versus 0.21 % (E60)  
HR 0.55 ; IC 95 % (0.36 - 0.84)  
P = 0.006

**Diminution du taux des hémorragies mortelles de l'ordre de 65 % sous EDOXYABAN 30**  
0.38 % versus 0.13 % (E30)  
HR 0.35 ; IC 95 % (0.21 - 0.57)  
P < 0.001

**TAUX DE  
MORTALITE  
AOD versus  
WARFARINE**

1<sup>er</sup> chiffre AOD

2<sup>nd</sup> chiffre

**WARFARINE**

Excepté pour les  
données du

**DABIGATRAN ET  
DE L'EDOXYBAN**

où c'est l'inverse

**Diminution de la  
mortalité toutes  
causes confondues  
de près de 14 %**

sous

**RIVAROXABAN**

1.9 % versus 2.2 %

HR 0.85 ; IC 95 %

(0.70 - 1.02)

P = 0.07

**Diminution du  
taux de mortalité  
toutes causes  
confondues sous  
DABIGATRAN**

4.13 % versus

3.75% (D110)

RR 0.91; IC 95 %

(0.80 - 1.03)

P = 0.13

et

4.13 % versus

3.64% (D150)

RR 0.88; IC 95 %

(0.77 - 1.00)

P = 0.051

**Diminution  
relative de 11 %,  
toutes causes  
confondues sous  
APIXABAN**

3.52 % versus

3.94%

HR 0.89 ; IC 95%

(0.80 - 0.99)

P = 0.047

**Diminution de 8 %  
de la mortalité  
toutes causes  
confondues sous  
EDOXYBAN 60**

4.35 % versus 3.99 %

(E60)

HR 0.92 ; IC 95 %

(0.83 - 1.01)

P = 0.08

**Diminution de 12%  
de la mortalité  
toutes causes  
confondues sous  
EDOXYBAN 30**

4.35 % versus 3.80 %

(E30)

HR 0.87 ; IC 95 %

(0.79 - 0.96)

P = 0.006

#### d. Les AOD dans la MTEV

##### 1. La prévalence des TVP et EP

La MTEV regroupe la TVP et l'EP. C'est une maladie vasculaire fréquente, source majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, tant en médecine ambulatoire qu'en pratique hospitalière.

Selon les données de l'étude «Thrombosis : A major contributor to the global disease burden » (59), l'incidence annuelle de la MTEV est de 0,75 à 2,69 pour 1000 individus. Chez le sujet de plus de 70 ans, cette dernière augmente considérablement puisqu'elle varie de 2 à 7 pour 1000. Comme pour la FANV, on constate qu'il s'agit d'une pathologie dont l'incidence augmente de façon significative avec l'âge.

##### 2. Les indications à l'anticoagulation

Dans la MTEV, on ne raisonne pas comme dans la FANV en ce sens que l'anticoagulation est indiquée chez tous les patients. Les scores dont on se sert dans la MTEV servent d'algorithme pour la prise en charge. Le risque hémorragique, peut être évalué par les deux scores sus cités mais, il en existe un autre spécifique à la MTEV : le score de RIETE (cf annexe 4). (60)

##### 3. Les résultats des études sur les AOD dans la MTEV versus WARFARINE (cf tableau 4)

## TABLEAU 4 : LES AOD DANS LA MTEV VERSUS WARFARINE

Données issues des études de phase III

	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>DABIGATRAN</b>	<b>APIXABAN</b>	<b>EDOXABAN</b>
<b>ETUDE</b>	EINSTEIN-PE (47) et EINSTEIN – DVT (46)  Etude de phase III Randomisé en ouvert	RECOVER II (40)  Etude de phase III Multicentrique, randomisée en double aveugle et double placebo	AMPLIFY (55)  Etude de phase III Randomisée en double aveugle Groupe parallèle	HOKUSAI – VTE (61)  Etude de phase III Multicentrique, internationale, prospective, randomisée en double aveugle, double placebo Groupe parallèle
<b>DUREE</b>	3 à 12 mois	6 mois	6 mois	12 mois
<b>NOMBRE DE PATIENTS</b>	4 832	2 539	5 395	8 292
<b>SEXE FEMININ</b>	47.1 %	40 %	41.3 %	42.75 %
<b>AGE moyen</b>	57 ans	55 ans	56.9 ans	56 ans
<b>TTR moyen</b>	62.7 %	60.6 %	60.9 %	63.5 %
<b>POSOLOGIE</b>	15 mg x 2 pendant 3 semaines d'emblée  Puis 20 mg en une seule prise par jour	<b>AU MOINS 5 JOURS DE TRAITEMENT PAR HEPARINE</b> (HNF ou HBPM) puis à J6 on début le traitement par <b>DABIGATRAN :</b> 150 mg x 2 par jour Ou 110 mg x 2 par jour si *Insuffisance rénale modérée *Age entre 75 et 80 ans *RGO/ gastrite *Œsophagite	10 mg x 2 pendant 7 jours d'emblée  Puis 5 mg x 2	<b>AU MOINS 5 JOURS DE TRAITEMENT PAR HEPARINE</b> (HNF ou HBPM) puis à J6 on début le traitement par EDOXABAN 60 mg en une seule prise par jour ou 30 mg en une seule prise par jour si : *Clairance comprise entre 50 et 30 ml/min *Poids ≤ 60 kg *Traitement concomitant par un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P

		*Risque élevé de saignement		CICLOSPORINE DRONEDARONE ERYTHROMYCINE KETOCONAZOLE
<b>RESULTAT PAR RAPPORT A LA WARFARINE</b>	NON INFERIORITE	NON INFERIORITE	NON INFERIORITE	NON INFERIORITE
<b>RECIDIVE DE L'ETEV AOD (1<sup>er</sup> chiffre) versus WARFARINE (2<sup>ème</sup> chiffre)</b>	2.1 % versus 1.8 % HR 1.12 ; IC 95 % 0.75 - 1.68 P = 0.003	2.4 % versus 2.1 % HR 1.10 ; IC 95% (0.65 - 1.84) P < 0.001	2.3 % versus 2.7 % RR 0.84 ; IC 95% (0.60 - 1.18) P < 0.001	3.2 % versus 3.5 % HR 0.89 ; IC à 95% (0.70 - 1.13) P < 0.001
<b>HEMORRAGIE MAJEURE AOD (1<sup>er</sup> chiffre) versus WARFARINE (2<sup>ème</sup> chiffre)</b>	<b>DIMINUTION DE 50 % DES HEMORRAGIES GRAVES SOUS RIVAROXABAN</b>  Pour les saignements majeurs : 1.1 % versus 2.2 % HR 0.49 ; IC 95 % (0.31 - 0.79) ; P = 0.003  Pour les saignements majeurs et non majeurs : 10.3 % versus 11.4% HR 0.90 ; IC 95 % (0.76 - 1.07) P = 0.23	<b>PAS DE DIFFERENCE SIGNIFICATIVE POUR LES HEMORRAGIES MAJEURES</b>  Pour les saignements majeurs : 1.6 % versus 1.9 % HR 0.82 ; IC 95% (0.45 - 1.48) P = 0.38  Pour les saignements majeurs et non majeurs : 5.6% versus 8.8% HR 0.63 ; IC 95% (0.47 - 0.84) P = 0.002	<b>DIMINUTION DE 69 % SUR LES HEMORRAGIES MAJEURES SOUS APIXABAN</b>  Pour les saignements majeurs : 0.6 % versus 1.8 % RR 0.31 ; IC 95 % (0.17 - 0.55) ; P < 0.001  Pour les saignements majeurs et non majeurs : 4.3% versus 9.7% RR 0.44 ; IC 95% (0.36 - 0.55) ; P<0,001	<b>DIMINUTION DE 15 % DES SAIGNEMENTS MAJEURS</b>  Pour les saignements majeurs : 1.4 % (dont aucune HIC fatale et 0.1 % non fatale) versus 1.6 % (dont 0.1 % HIC fatale et 0.3 % non fatale) HR 0.84 ; IC 95% (0.59 - 1.21)  Pour les saignements majeurs et non majeurs : 8.5 % versus 10.3 % HR 0.81 ; IC à 95% (0.71 - 0.94) P= 0.004
<b>DECES AOD (1<sup>er</sup> chiffre) versus WARFARINE (2<sup>ème</sup> chiffre)</b>	2.4 % versus 2.1 % HR 1.13 ; IC 95 % (0.77 - 1.65) P = 0.53	1.6 % versus 1.7 % HR 0.98 ; IC 95 % (0.53 - 1.79)	1.5 % (dont 0.4 % d'EP) versus 1.9 % (dont 0.6 % d'EP) RR 0.79 ; IC 95 % (0.53 - 1.19)	0.6 % de décès suite à une EP dans les deux groupes

## V. LES AOD SUR LE MARCHÉ

En raison des résultats favorables des études de phases III tant dans la FANV que dans la MTEV, la vente des AOD a augmenté de façon exponentielle entre 2011 et 2013 puis a diminué à partir du printemps 2013 (31) (62) car une polémique est née entre temps.

D'une part la Société Européenne de Cardiologie (32) (63) préconise les AOD comme traitement de première intention compte tenu de leur rapport efficacité tolérance favorable par rapport aux AVK. D'autre part les autorités sanitaires émettent une réserve face à ce traitement. En effet, L'HAS (64) soutient que les **AVK doivent rester le traitement de 1<sup>ère</sup> intention et, « les non AVK » demeurer un traitement de 2<sup>ème</sup> intention** (prescrits chez les patients pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas assuré malgré une bonne observance ainsi que chez ceux pour qui les AVK seraient contre-indiqués, mal tolérés ou en cas de refus du dit traitement par le patient). La commission de transparence du 17 décembre 2014 (42) (44) (52) stipule que « compte tenu de l'absence d'antidote et, en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la **prescription des AOD** dans leurs indications doit rester un **traitement de 2<sup>ème</sup> intention** ». L'Agence des médicaments européenne (EMA) et l'ANSM ont mis en place une **surveillance renforcée** des AOD et soutiennent que bien que leur prescription semble plus simple, les risques de mésusage et de iatrogénies restent tout aussi importants qu'avec les AVK (65). Enfin, la sécurité sociale, quant à elle, rappelle dans sa publication du 27 novembre 2013 (62), la nécessité d'une vigilance accrue de la prescription de ces molécules. Par ailleurs, elle insiste sur la nécessité d'un suivi plus étroit de la fonction rénale par les médecins, car, sur le dernier trimestre 2012, près de 10% des patients sous AOD n'ont pas bénéficié d'une surveillance de leur fonction rénale.

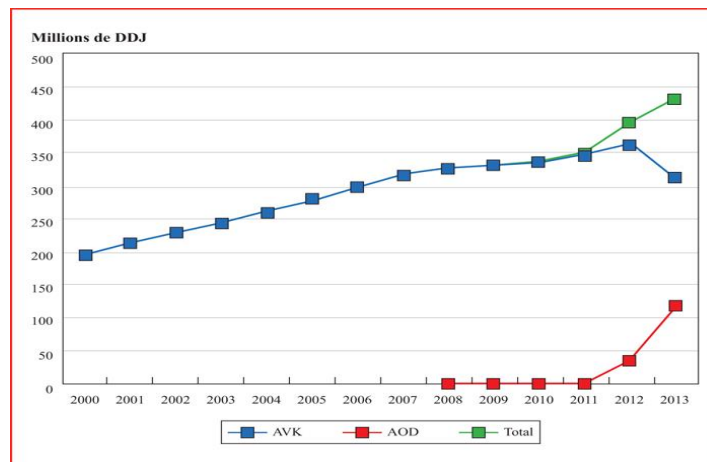
Indépendamment de l'avis des autorités sanitaires certains médecins appellent à la prudence avec ces nouvelles molécules. En effet, dans la *revue du praticien* de septembre 2013 (66), on peut lire un article qui **ne recommande pas la substitution des AVK par les AOD sauf en cas d'INR déséquilibré**. Dans la revue *prescrire* de juillet 2016 (67), on peut lire concernant l'antidote du DABIGATRAN que : « **son effet sur le risque de saignements n'est pas prouvé. Son autorisation comme antidote ne doit pas inciter à banaliser l'utilisation du DABIGATRAN** ».

Enfin, le syndicat des jeunes biologistes médicaux également réticent a publié en septembre 2013 un communiqué et a envoyé une lettre ouverte à la ministre de la santé (68) pour dénoncer l'abus financier qu'engendre la prescription des AOD et, la dangerosité de ces traitements.

La conséquence de cette divergence d'opinion (31) :

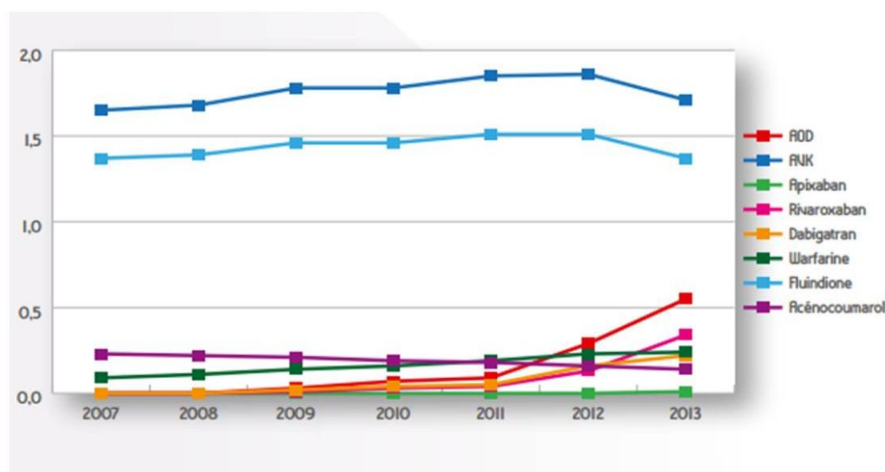
Les ventes d'anticoagulants oraux ont doublé entre 2000 et 2012 (195 millions de DDJ en 2000 versus 394 millions de DDJ en 2012) et ont flambé dès 2013. Parallèlement, les ventes d'AVK qui avaient doublé entre 2000 et 2012 (195 millions de DDJ en 2000 et 361 millions de DDJ en 2012) ont commencé à décroître en 2013.

### Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM



L'AOD le plus prescrit étant le RIVAROXABAN à ce moment-là.

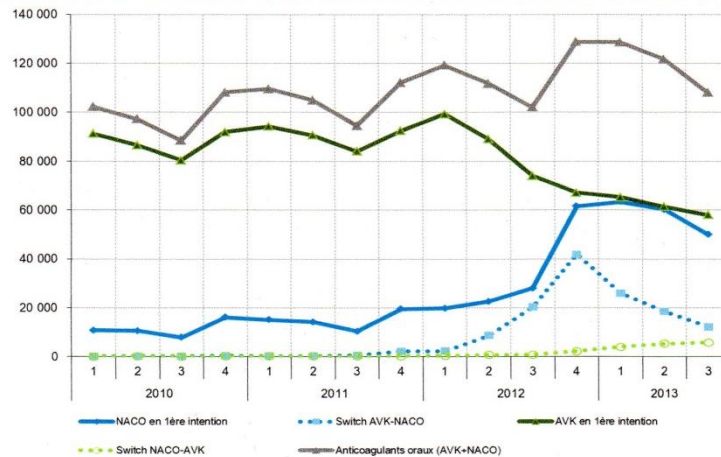
### Evolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013, données EGB



Les données de l'Assurance Maladie (62) confirment celles de l'ANSM : à partir de 2012 une forte augmentation des taux de prescriptions des AOD est constatée avec en parallèle une diminution des taux d'initiations de traitement par AVK.

En revanche, dès le printemps 2013, on constate un infléchissement de cette dynamique, à la défaveur des AOD, probablement secondaire aux actions de sensibilisations sus-citées.

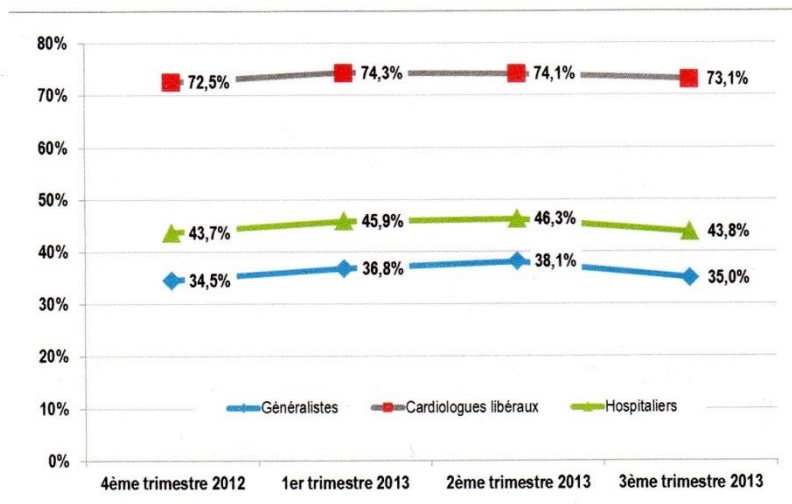
**Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par NACO ou AVK**



Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

<sup>8</sup> Patients pour lesquels au moins un remboursement d'AVK était enregistré.  
Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anti-coagulants oraux – 27 novembre 2013

**Initiation de traitement anti-coagulant oral – Prescription de NACO en 1ère intention  
Répartition par type de prescripteurs**



Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

Compte tenu de ces divergences, la question à se poser à présent est : quel est l'opinion des médecins généralistes (MG) picards vis-à-vis des AOD ?



# **MATERIELS ET METHODES**

## **I. LE TYPE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude quantitative non interventionnelle, observationnelle, prospective, multicentrique faite à partir d'un questionnaire adressé aux MG picards.

## **II. L'ECHANTILLONAGE**

Pour que l'échantillon soit représentatif de la médecine générale picarde, le questionnaire a été adressé au hasard à un panel de cinq cents MG d'âge, de sexe et de milieu d'exercice variés.

## **III. LE QUESTIONNAIRE**

Le questionnaire établi comprend vingt questions réparties en trois parties. Il a été relu et corrigé par un colloque de médecins généralistes et de cardiologues. Si les premières questions portent sur les généralités, les autres, permettent de répondre à l'objectif primaire de l'étude ainsi qu'aux objectifs secondaires.

## **IV. LES OBJECTIFS PRIMAIRES ET SECONDAIRES**

L'objectif principal de cette étude tend à déterminer si la prescription des AOD est entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards.

Pour ce qui est des objectifs secondaires, ils ont différents buts :

- Essayer de comprendre quelle est ou quelles sont les angoisses des médecins généralistes vis-à-vis de cette thérapeutique
- Objectiver les effets indésirables sous AOD
- Connaitre la vision des médecins généralistes sur l'avenir des AOD (est-ce le traitement révolutionnaire initialement annoncé qui fera des AVK un traitement obsolète ?)

## **V. L'ENVOI DU QUESTIONNAIRE**

Pour l'envoi des questionnaires, une aide logistique a été sollicitée auprès de l'URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) et acceptée par cette dernière. Cette aide a consisté en l'envoi par courrier du questionnaire associé à une lettre d'accompagnement expliquant le pourquoi de cette thèse et son objectif primaire (ces documents figurent en annexe).

## **VI. LE RECUEIL DES DONNEES**

Les données ont été recueillies sous forme papier puis transférées sous tableur de type EXCEL et analysées via le logiciel SPHYNX.

# **RESULTATS**

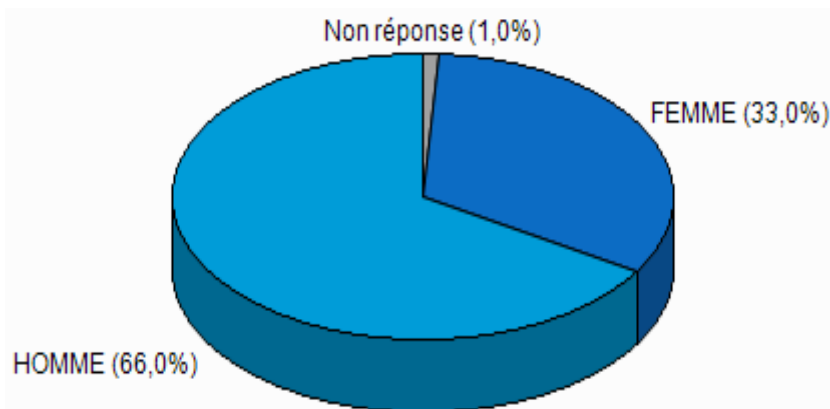
## I. Taux de réponses

Le questionnaire a été envoyé à 500 médecins généralistes picards au cours du mois de juin 2016. Début septembre 2016, nous recevions la réponse de 102 médecins (soit un taux de 20,4 %). Parmi les réponses obtenues, une nous est revenue barrée, sans réponse avec pour argument que cette étude avait déjà été faite et une autre nous est revenue avec une carte d'excuse de la part du médecin qui ne pouvait nous apporter d'aide. Au total, nous avons obtenu 100 réponses exploitables soit un taux de 20 %.

Dans notre panel, 8 % des médecins généralistes a joint des commentaires libres pour essayer de nous faire comprendre leur point de vue.

## II. Etude de l'échantillon

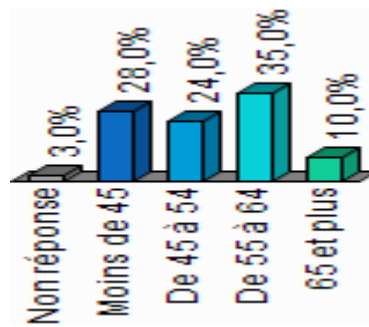
### La répartition des MG par sexe



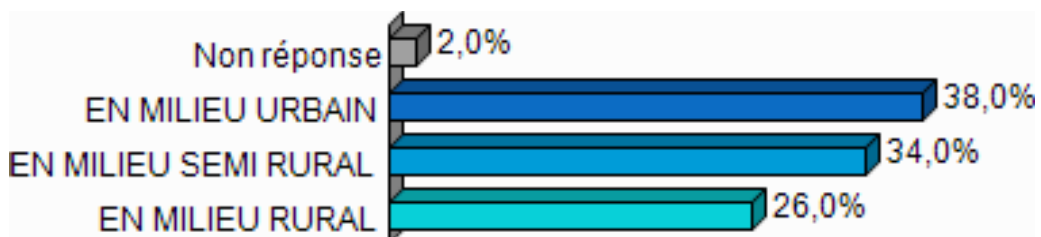
### La répartition des MG par tranche d'âge

Moyenne = **51,2**

Ecart-type = **11,1**



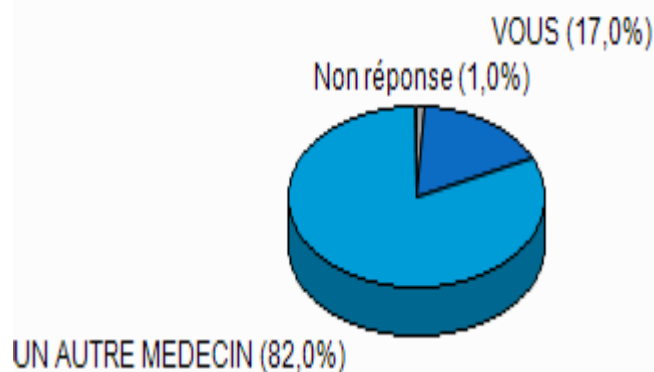
### La répartition des MG par milieu d'exercice



### III. Analyse des données

#### a. L'introduction des AOD par les MG picards

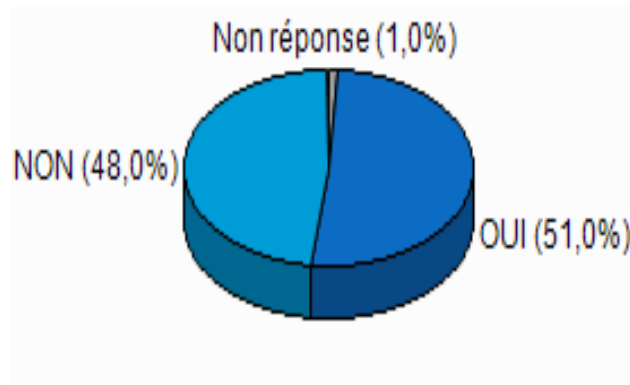
Au vu des résultats de cette étude, les médecins généralistes picards ne sont que rarement à l'origine de l'introduction des AOD (17 %).



La question qui se pose alors est :

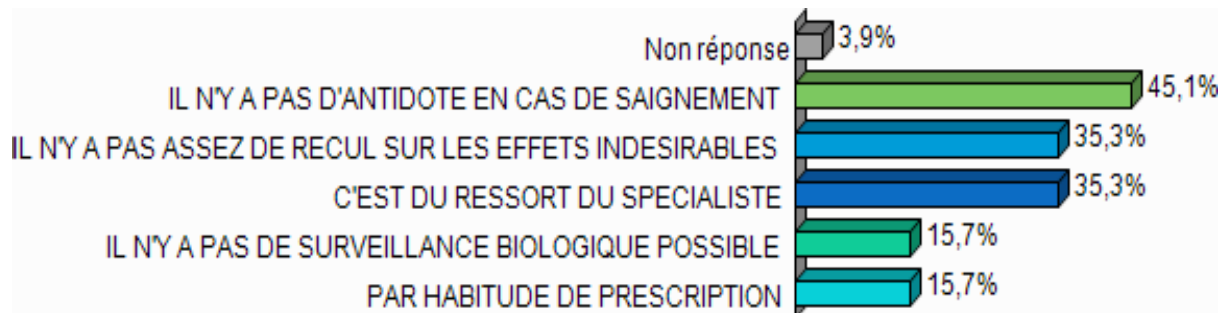
Pourquoi seul 17 % des MG picards initient-ils le traitement par AOD ?

L'opinion est équitablement répartie : 51 % des MG sont réticents à l'introduction de ce traitement et 48% ne le sont pas du tout.



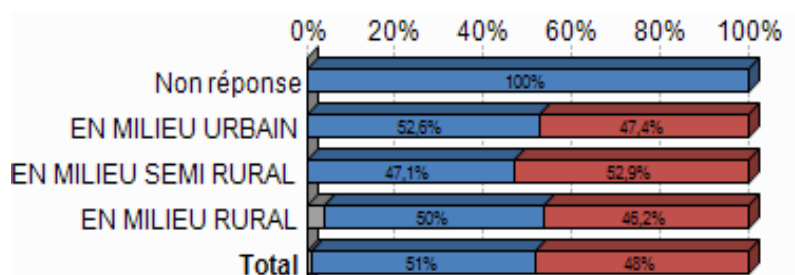
Aux médecins réticents, la question « pourquoi » leur était posée avec cinq propositions de réponses dont nous n'attendions que les deux plus judicieuses selon eux.

Trois arguments se sont démarqués : l'absence d'antidote, l'absence de recul sur les effets indésirables et le fait qu'il s'agisse d'une prescription considérée comme étant du ressort du spécialiste

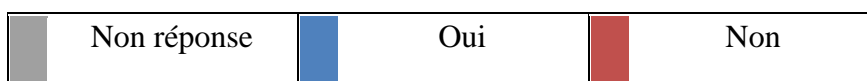


Une analyse semble intéressante à ce stade de l'étude : déterminer si la réticence ou pas à l'introduction du traitement par AOD est dépendante du milieu d'exercice. Un croisement des données entre ces variables a été réalisé et n'a pas mis en évidence de différence significative.

#### La réticence à l'initiation est-elle corrélée au milieu d'exercice ?



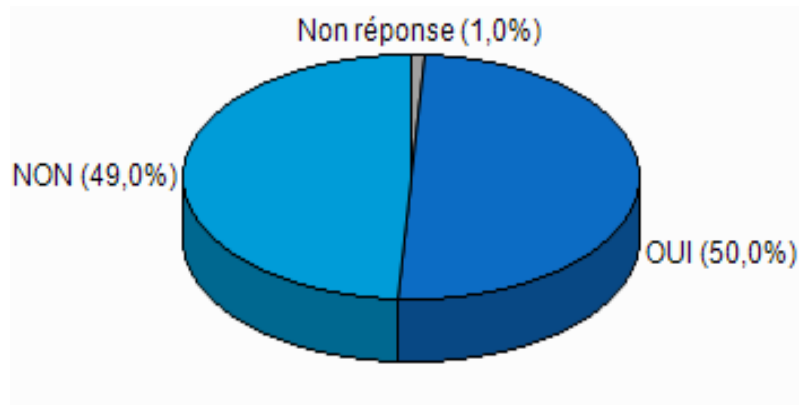
$p = 53,5\%$  ;  $\chi^2 = 5,1$  ;  $ddl = 6$  (ns)



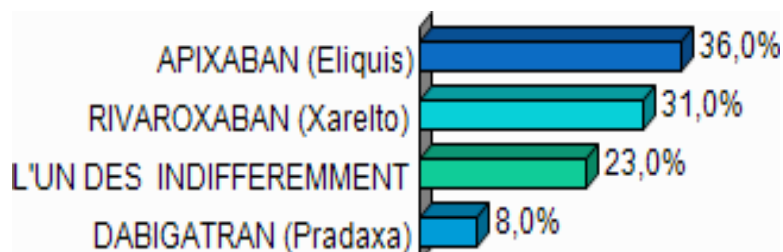
## b. La prescription des AOD par les MG picards

Il a été demandé aux MG s'ils avaient intégré la prescription des AOD dans leur pratique courante. 50 % d'entre eux attestent avoir l'habitude de prescrire ces molécules.

### Avez-vous pour habitude de prescrire des AOD ?



Pour les médecins qui avaient répondu positivement à cette question, on leur demandait quel AOD préférentiellement prescrivait-ils. Il s'avère que les AOD les plus prescrits sont l'APIXABAN et le RIVAROXABAN.

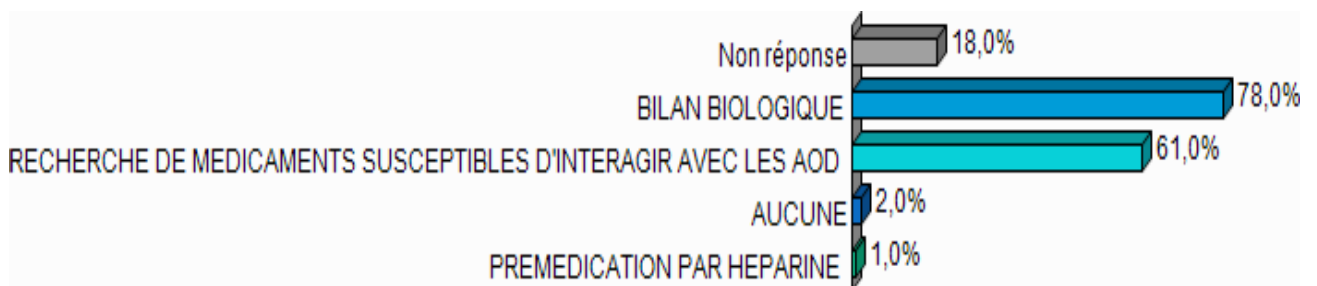


### 1. Précaution à l'initiation

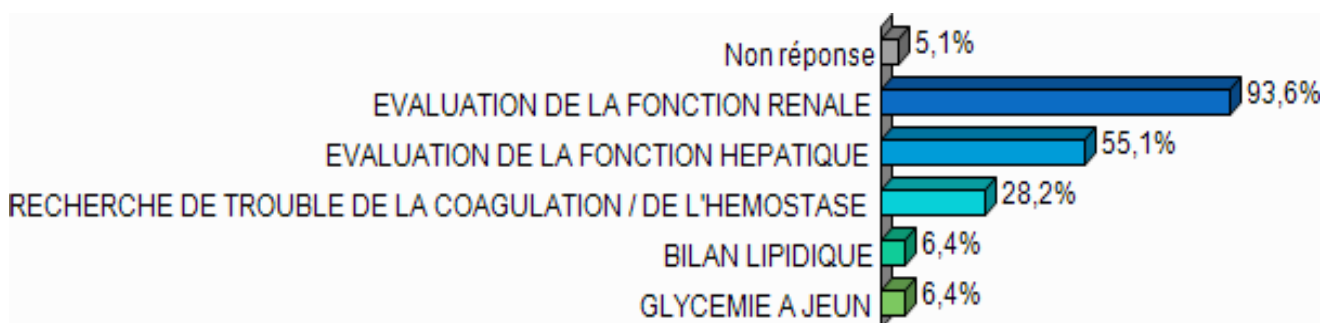
Concernant les précautions à prendre à l'initiation d'un traitement par AOD, l'immense majorité effectue un bilan biologique comprenant l'évaluation de la fonction rénale et deux tiers des MG recherchent des interactions médicamenteuses.



## Les précautions à prendre avant d'initier un traitement par AOD



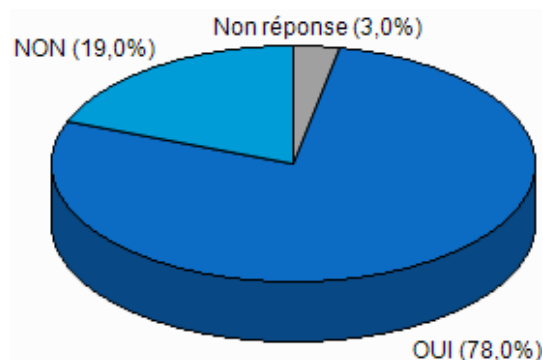
## Bilan biologique effectué par les MG :



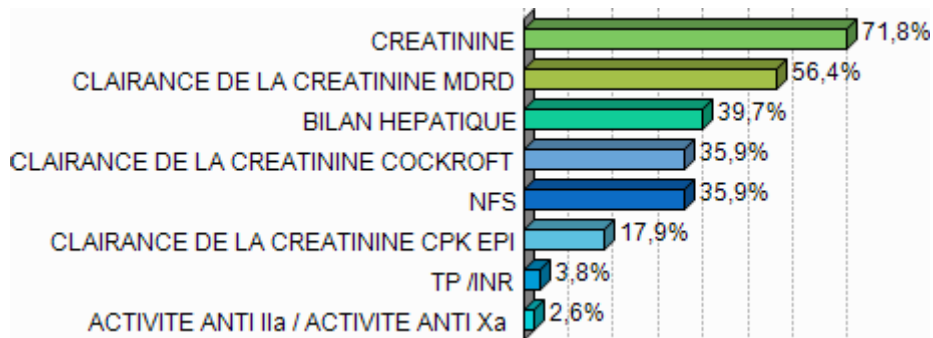
## 2.La surveillance des patients sous AOD

78 % des MG picards estiment qu'il faut effectuer une surveillance paraclinique pour les patients sous AOD contre 19 % qui considèrent qu'aucune surveillance n'est nécessaire. Cette surveillance comprend un contrôle de la fonction rénale avec une créatinine pour 71,8 % des cas et une clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft dans uniquement un tiers des cas. Dans la grande majorité des cas (56,4 %), la formule de clairance de la créatinine la plus utilisée par les médecins de ville est celle de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

## Les MG réalisent ils une surveillance biologique chez les patients sous AOD ?

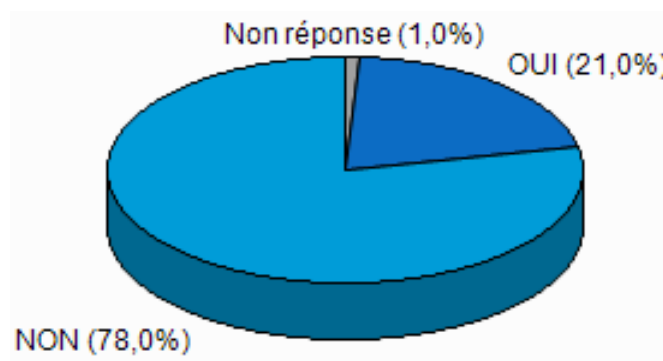


**Si oui, que comprend ce bilan ?**

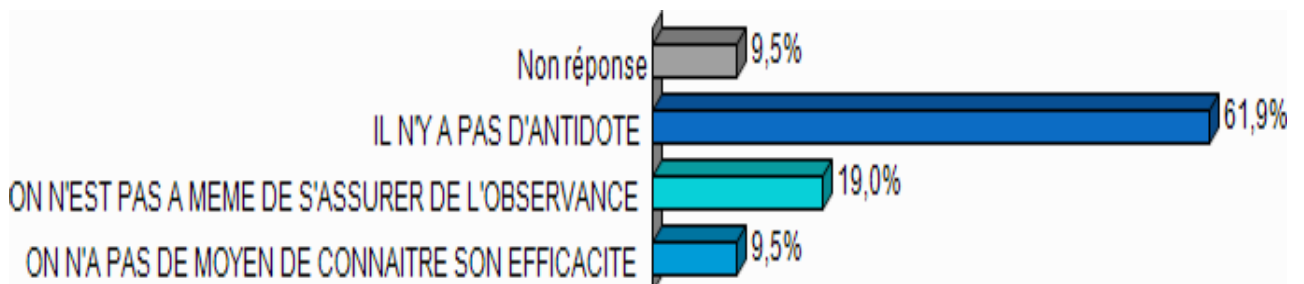


**c. La poursuite des AOD par les MG picards**

S'il existe un avis partagé quant à l'introduction d'un traitement par AOD, il n'en est de même pour ce qui est de la poursuite de cette thérapeutique ; seul un MG sur cinq y est réticent.



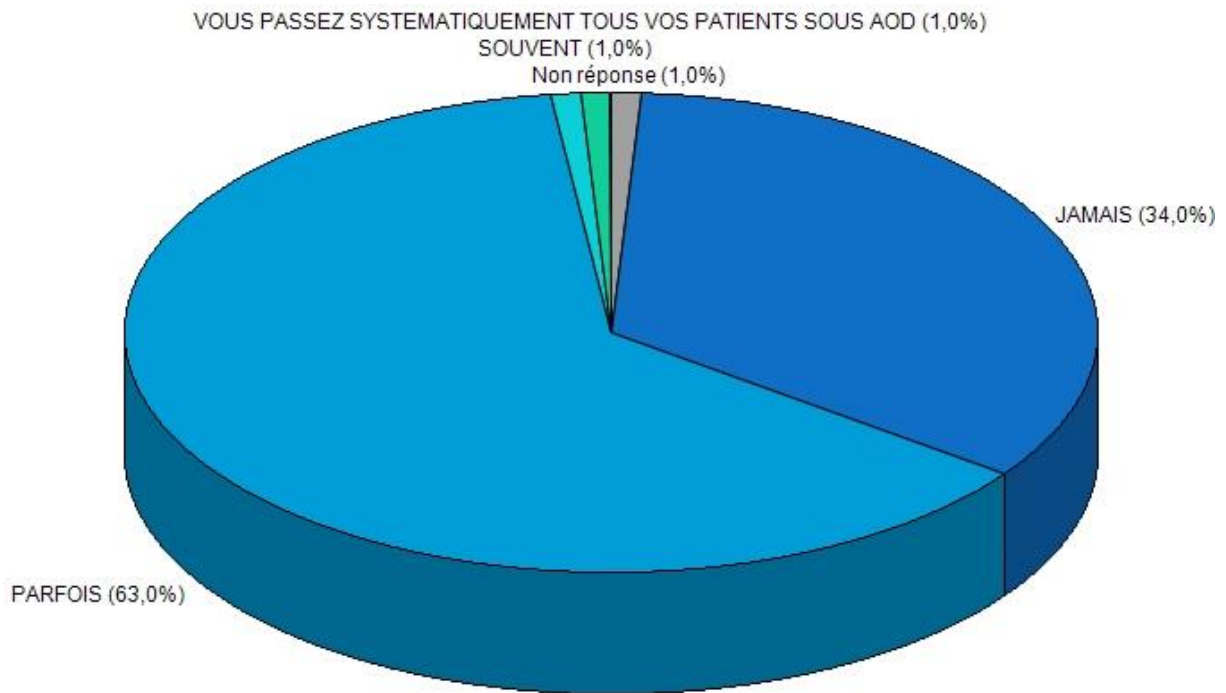
Là encore, il s'agit d'essayer de comprendre pourquoi un MG sur cinq émet une réserve à la poursuite de ce traitement. Une question avec trois possibilités de réponses leur était proposée. Majoritairement, ce qui rebute les MG, c'est encore une fois l'absence d'antidote (dans 61,9% des cas).



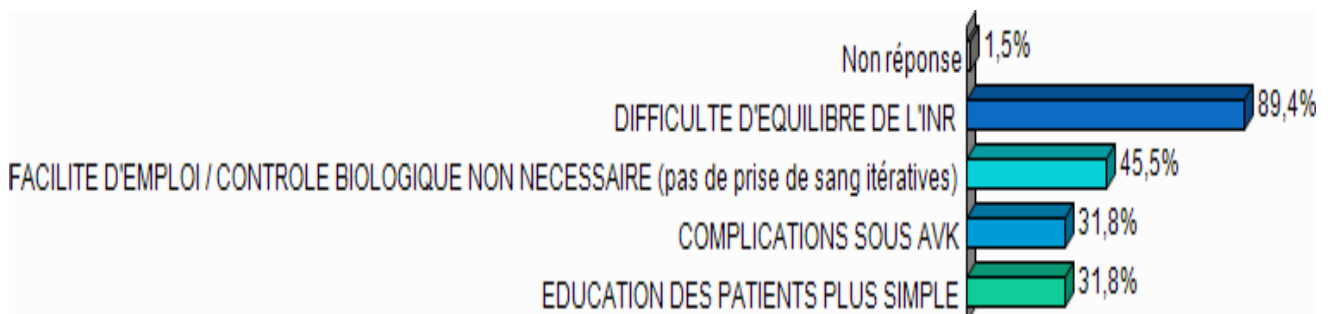
d. Dans quel cas les MG initient-ils un traitement par AOD ?

Si dans un tiers des cas les MG picards ne remplacent jamais les AVK par les AOD, ce changement est effectué dans deux tiers des cas conformément aux recommandations de l'HAS, essentiellement en cas de difficulté d'équilibration de l'INR (89.4 % des cas).

### Remplacement des AVK par les AOD : point de vue des MG picards



### Raison de cette substitution

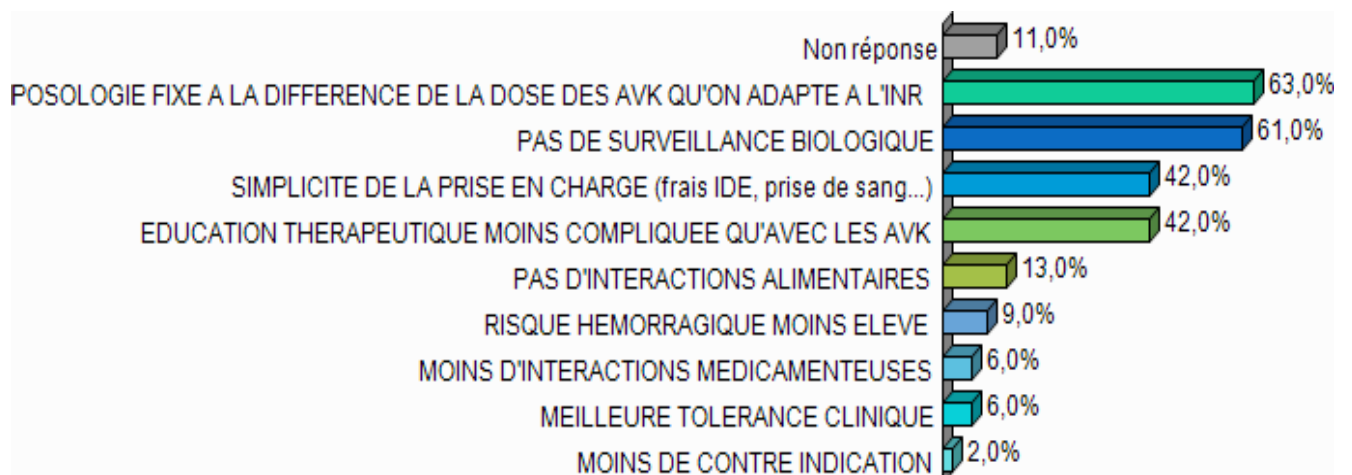


e. L'opinion des MG picards

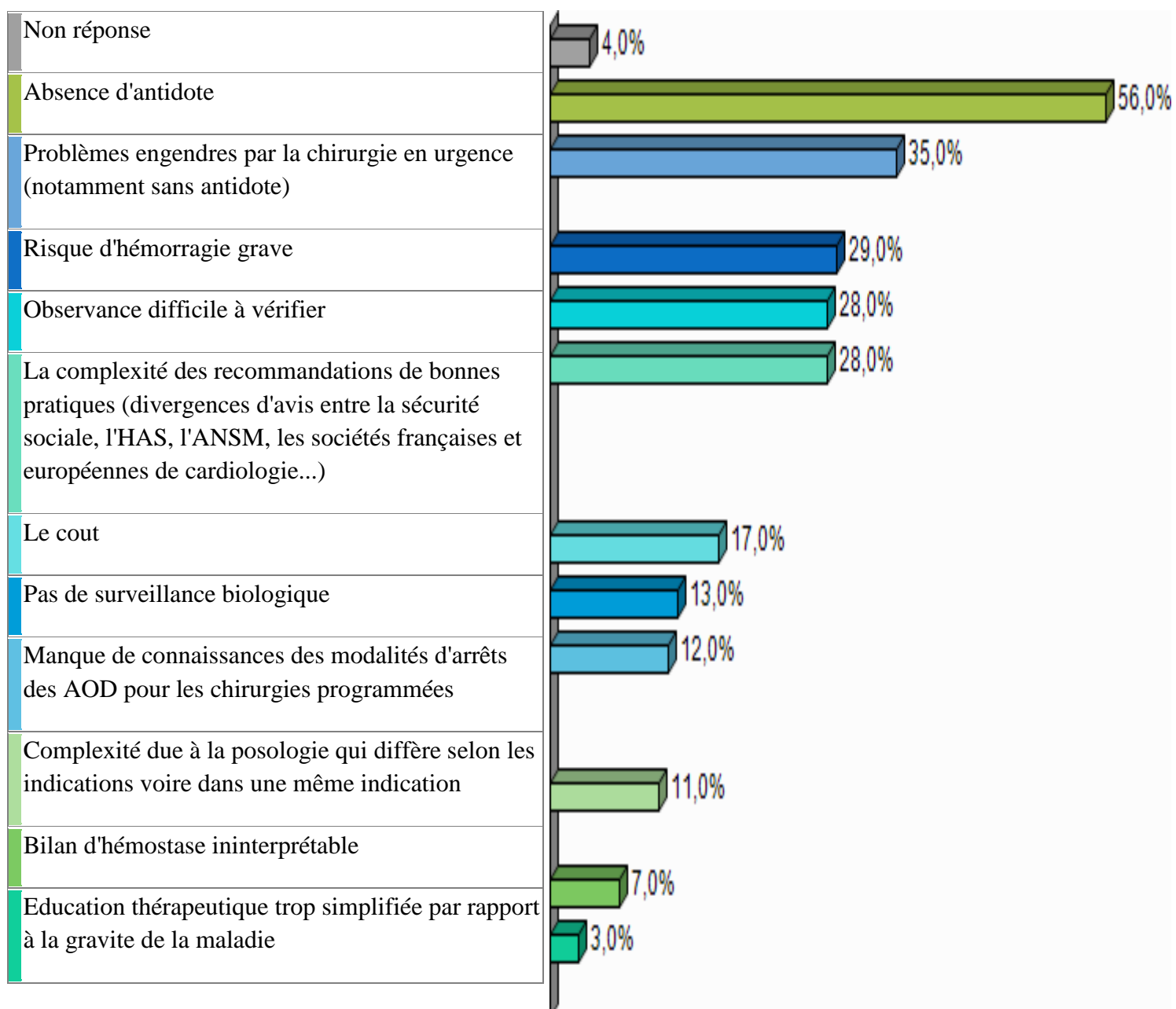
1. Avantages - Inconvénients

Deux questions ont été posées aux MG pour savoir quels sont pour eux les avantages et les inconvénients à avoir des patients sous AOD.

**Les avantages que représentent les AOD**



## Les inconvénients des AOD

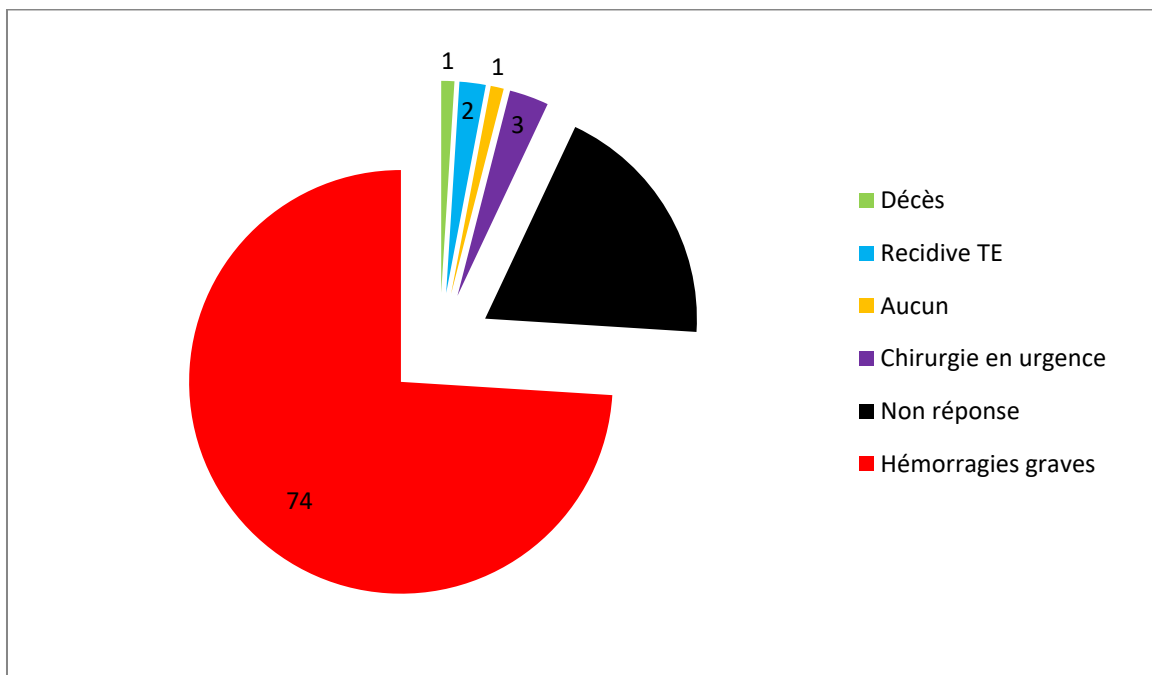


11 % des MG considèrent qu'il n'y a pas d'avantages à mettre les patients sous AOD (ce taux correspond au nombre de non réponses ; les médecins n'ayant pas répondu ont mis en annotation qu'il n'y a aucun avantage à mettre leurs patients sous AOD). Pour ceux ayant répondu à cette question, les avantages étaient la posologie fixe (63 %), l'absence de surveillance biologique (61 %), la simplicité de la prise en charge (42 %), l'éducation thérapeutique moins compliquée qu'avec les AVK (42 %). Concernant les inconvénients, on peut souligner : l'absence d'antidote (56 %), les problèmes engendrés par la chirurgie en

urgence (35 %), le risque d'hémorragies graves (29 %), l'observance difficile à évaluer (28 %) et la complexité des recommandations de bonnes pratiques (28 %).

## 2. La crainte des MG

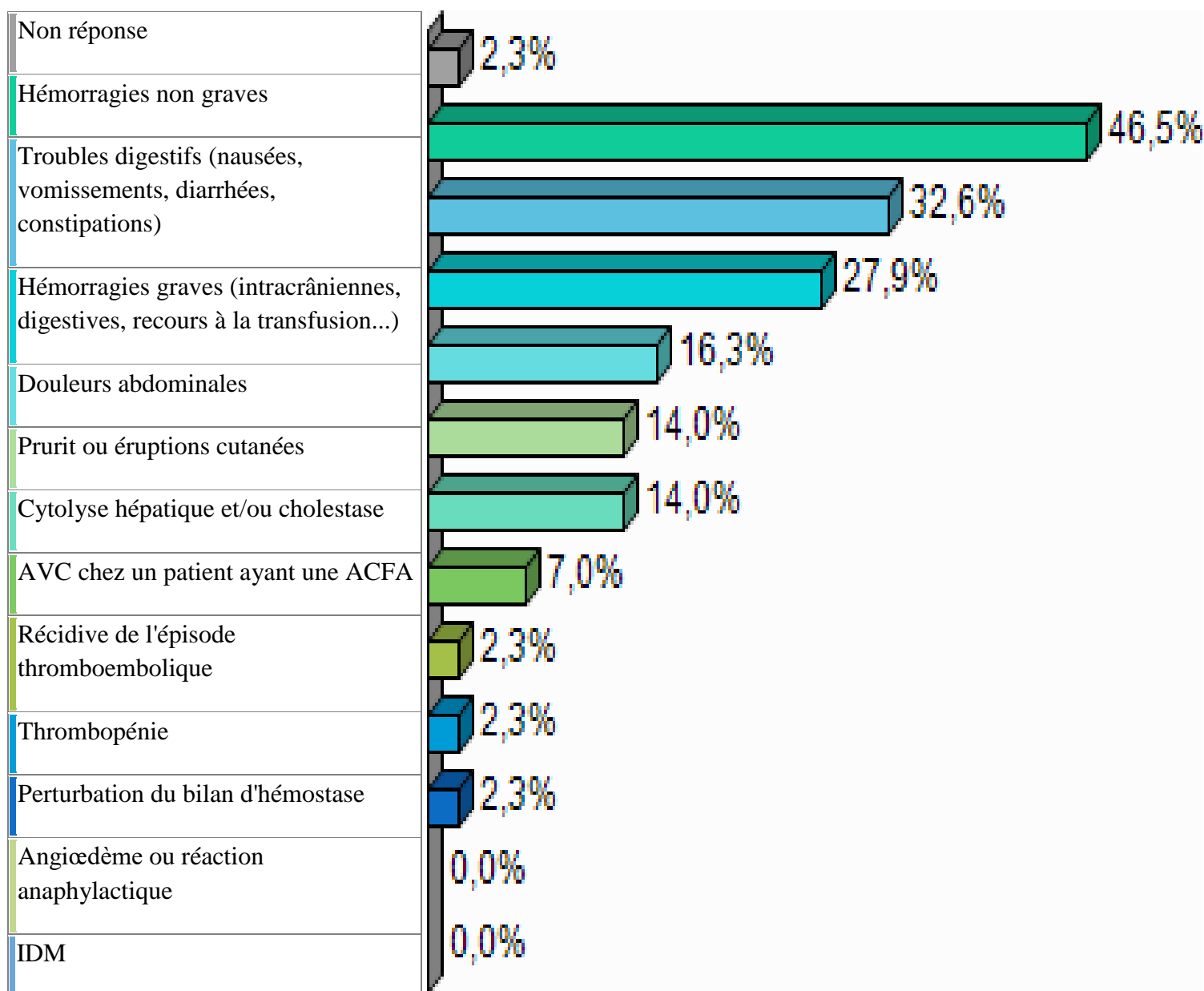
Une question ouverte leur a été posée : quel est l'effet indésirable que vous redoutez le plus ? Il s'agit principalement de l'hémorragie (74 %).



### f. La tolérance des AOD

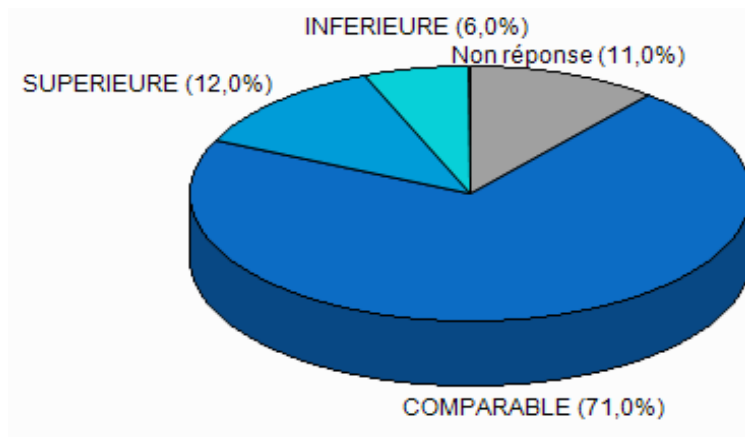
Les médecins généralistes sont les médecins de proximité ; ils sont les plus à même de notifier de la tolérance et des effets indésirables. Les MG picards soulignent que dans la très grande majorité des cas (90 %), ces traitements sont bien tolérés par les patients. Cependant, 43 % d'entre eux déclarent avoir constaté chez leurs patients des effets indésirables : 46.5 % d'hémorragies non graves, 32.6 % de troubles digestifs et 27.9 % d'hémorragies graves.

### Les effets indésirables constatés

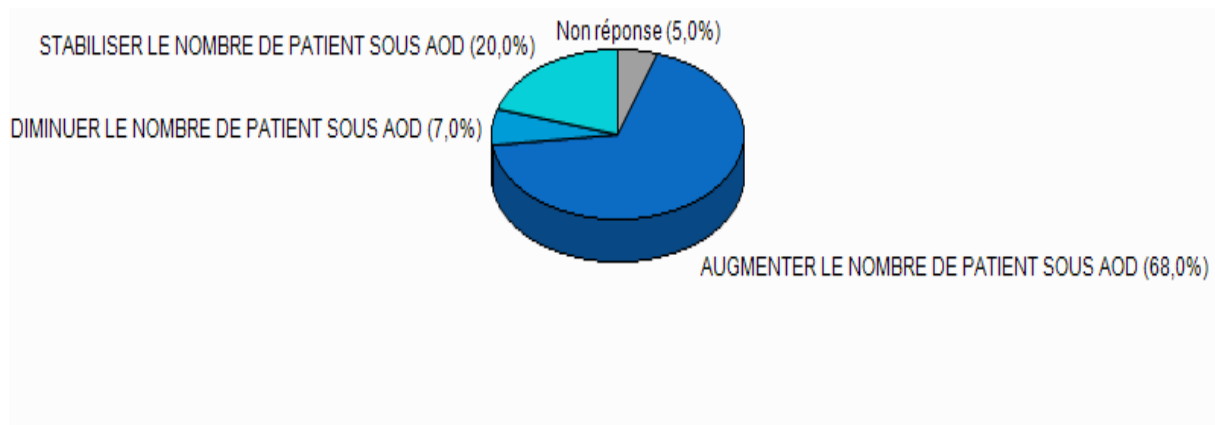


### g. Le devenir des AVK : les représentations des MG picards

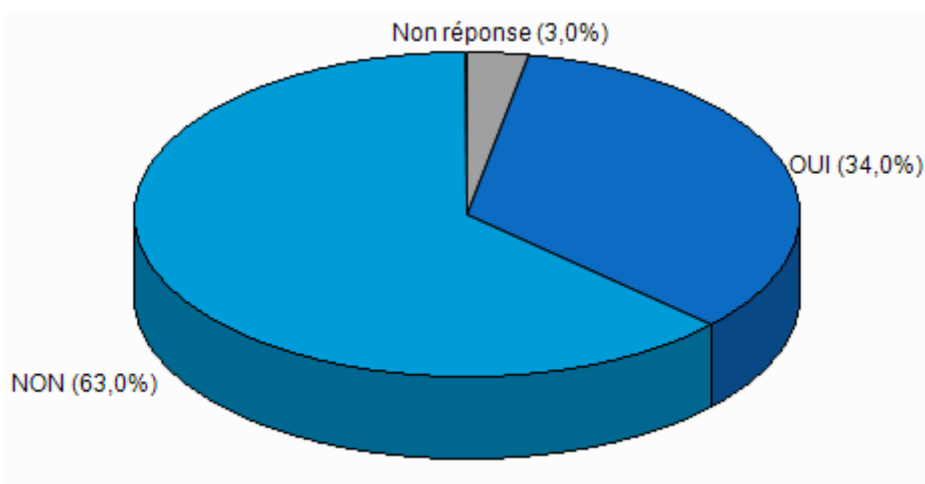
Il a été demandé aux MG picards quelle était selon eux l'efficacité des AOD par rapport aux AVK. Pour 71 % des MG picards, l'efficacité des AOD est comparable à celle des AVK.



Puis, nous avons cherché à savoir si, pour les MG, la tendance allait ou pas vers une augmentation du taux de patients sous AOD versus AVK.



Enfin pour un tiers de notre échantillon, les AVK vont, dans un futur plus ou moins lointain devenir un traitement obsolète.





# **DISCUSSION**

## I. CONFRONTATION DES RESULTATS DE CETTE ETUDES AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

Dans notre panel, on dénombre 66 % d'hommes et 33 % de femmes de 51.2 ans d'âge moyen ce qui est représentatif de la médecine générale en Picardie. En effet, il y a 69.3 % médecins hommes et 30.3 % médecins femmes dont l'âge moyen est de 55 ans (sources fichiers URPS ML Hauts de France 2016).

### a. Réponse à la question de thèse

D'après les résultats de ce questionnaire, on peut dire que **la prescription des AOD est entrée dans la pratique courante des médecins généralistes. Cependant, il s'agit plus de renouvellement du traitement que d'initiation.**

Pourquoi les médecins généralistes picards sont-ils réticents à l'introduction des AOD ?

### b. Introduction des AOD par les médecins généralistes

Dans notre étude, seul 17 % des MG initiaient un traitement par AOD ce qui peut paraître faible. Cependant, si on prend les résultats de l'étude CACAO (étude d'envergure nationale, toujours en cours de réalisation dont la phase II va s'achever prochainement) (69) on constate que les MG sont responsables de l'initiation de ce traitement dans 18,2 % des cas.

#### 1. Les indications

Un des médecins a mis en commentaire libre que les AOD sont indiqués en cas de FANV or, pour attester qu'une FA est non valvulaire, il faut une ETT. Celle-ci ne pouvant être faite que par le spécialiste. Il s'avère que cette observation n'est pas juste : l'échographie n'est pas indispensable avant l'introduction des AOD dans l'ACFA.

Précisons ce que signifie le concept de FANV. L'ESC (32), en association avec l'European Heart Rhythm Association (EHRA) ont défini la FANV comme étant une FA survenant en l'absence de prothèse mécanique ou de rétrécissement mitral modérée à sévère.

En cas de prothèse mécanique, les AOD sont contre indiqués en raison des résultats négatifs de l'étude RE-ALIGN (70) qui comparait la survenue d'événements thromboemboliques et

hémorragiques après remplacement valvulaire mécanique mitral ou aortique chez les patients traités par DABIGATRAN versus ceux traités par WARFARINE. L'étude qui avait randomisé 252 patients a été interrompue de façon prématurée du fait d'**une augmentation du taux d'événements thromboemboliques et hémorragiques dans le groupe DABIGATRAN**. Par extension, le rétrécissement mitral modéré à sévère (très à risque emboligène comme la prothèse mécanique) est une contre-indication formelle aux AOD.

Pour toutes les autres valvulopathies, quel qu'en soit le degré de sévérité, le peu de données dont on dispose sont rassurantes vis-à-vis des AOD qui ne sont pas contre indiqués. C'est le cas également pour les porteurs de bioprothèse et de plastie mitrale. Il n'y a pas de données pour les patients après le TAVI.

Pour la MTEV, ce même médecin stipule que le diagnostic de certitude est fait par l'imagerie généralement en milieu hospitalier donc le MG ne peut initier le traitement. En tout état de cause pour la TVP, si on a une forte présomption clinique, on peut débiter les anticoagulants avant même l'imagerie.

## 2. Les modalités pré thérapeutiques

- L'éducation thérapeutique

Dans notre étude, 42 % des MG considèrent que l'un des avantages à mettre les patients sous AOD est l'éducation thérapeutique plus simple qui en découle. Comme pour tout traitement **l'éducation thérapeutique est primordiale**. Pour les patients sous AOD elle n'est pas moins importante que pour ceux sous AVK bien au contraire : ces molécules ayant une demi-vie courte, en cas d'inobservance, le patient est très vite soumis aux risques engendrés par l'absence de traitement. De plus, en l'absence de monitoring biologique, on doit se fier aux patients qu'il faut donc sans cesse éduquer.

Une étude rétrospective menée par Yao et al (71) a comparé l'observance des patients ayant une ACFA traités par AOD versus ceux traités par WARFARINE. Elle a inclus 64 661 patients dont 56 % d'hommes de 73 ans d'âge moyen et a durée en moyenne 1.1 an. Elle a mis en évidence une mauvaise observance globale des patients sous traitement anticoagulant qui est de 40 % pour la WARFARINE et un petit peu meilleure pour tous les AOD (47.5 %). Cette étude atteste par ailleurs que contrairement à une idée reçue l'observance d'un traitement en une prise n'est pas forcément meilleure qu'un traitement en deux prises (observance APIXABAN 61.9% versus RIVAROXABAN 50.5 % et DABIGATRAN 38.5%).

Dans l'étude CACAO (69), un des items développés au cours de la phase I est celui de l'observance sous AOD versus AVK. Il a été comptabilisé un taux d'observance sous AVK de 61.3 % contre 58.9 % sous AOD. Si ces chiffres sont comparables, il n'en demeure pas moins qu'il existe une inobservance de près de 40 % ce qui n'est absolument pas négligeable.

Une autre étude s'est penchée sur la question de l'observance : l'étude AEGEAN (72) qui a été présentée à l'ESC de 2015. Elle a évalué l'intérêt d'un programme d'éducation et d'accompagnement pour tenter de maximiser l'observance. Elle a inclus des patients en FA traités par APIXABAN qui ont bénéficié soit d'un programme d'éducation via des brochures et des outils technologiques de rappels (n = 579), soit d'une information classique sur leur maladie et leur traitement (n = 583). Les deux critères de jugement étaient l'évaluation de l'adhérence au traitement et l'absence d'arrêt du traitement. L'étude n'a montré aucune différence sur ces deux critères : à 24 semaines, le taux d'adhérence était de 88.5 % dans le groupe contrôle versus 88.3 % dans le groupe éducation (P = 0.89), et le taux de maintien du traitement était respectivement de 90.5 % et 91.1 % (P = 0.76).

La synthèse de ces résultats tend à nous faire prendre conscience que l'observance des patients n'est pas optimale. C'est pourquoi il nous faut développer des stratégies afin de les éduquer au mieux. Les recommandations de l'ESC (32) insistent sur ce point : l'éducation thérapeutique doit être faite par tous les professionnels de santé (médecins, Infirmières Diplômées d'Etat [IDE], pharmaciens, cliniques de l'anticoagulation...) et les patients sous AOD doivent avoir en leur possession, comme les patients sous AVK, une carte stipulant leur traitement par anticoagulant (cf annexe 5) (73). A chaque consultation, doivent être revues les modalités de prise, l'importance du respect des schémas thérapeutiques, l'incidence en cas d'oubli d'un comprimé, les interactions médicamenteuses (il faut donc prohiber l'automédication) ; des thérapies de groupe peuvent être proposées. Pour favoriser l'observance, des stratégies doivent être mises en place (pilulier, applications sur le téléphone portable, implication de la famille dans le traitement, sollicitation d'une IDE...). Les systèmes de pharmacie en réseau peuvent permettre de suivre l'observance (savoir le nombre de fois que le patient a pris ses médicaments). Par ailleurs, il faut remettre aux patients de la documentation (prospectus ou dépliants) afin qu'ils connaissent mieux leur maladie et leur traitement. De même, des sites internet peuvent leur être recommandés tels que celui de l'EHRA, de la FA Association, d'Europe anticoagulation ou encore celui de la German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET).

- Le bilan biologique

En plus de l'éducation thérapeutique, l'introduction d'un traitement par AOD implique un bilan biologique initial qui comprend au moins une Numération Formule Sanguine (NFS) et des plaquettes, un bilan d'hémostase, un bilan hépatique et une évaluation de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft et Gault car c'est celle qui a été utilisée dans les études.

Dans notre étude, le panel a pour habitude d'effectuer avant la mise en place du traitement un bilan biologique dans 78 % avec principalement une évaluation des fonctions rénale (93.6 %) et hépatique (55 %).

- La recherche des interactions médicamenteuses

61 % de notre panel effectue une recherche d'interaction médicamenteuse. Si ce taux n'est pas négligeable, on constate quand même que plus d'un tiers des MG ne recherchent pas les médicaments susceptibles de faire varier la concentration des AOD alors même que nous n'avons aucun moyen, en pratique courante d'en déterminer le taux. La liste des médicaments interagissant avec les AOD figure en annexe (cf annexe 6) (32).

c. Le suivi des patients sous AOD

Le suivi d'un traitement par AOD est clinico biologique. Selon les recommandations en vigueur (32), le rythme des consultations doit initialement être mensuel puis trimestriel. Au cours de la consultation on s'assure de la bonne tolérance du traitement, de l'absence d'effets indésirables, de l'absence de médicaments interagissant avec les AOD et surtout de l'observance. Il est important de ré insister à chaque consultation sur l'éducation thérapeutique.

Pour ce qui est du bilan biologique, l'ANSM stipule dans sa publication de 2014 (31) qu'il n'y a pas de bilan biologique de suivi codifié cependant une étude des fonctions rénale (via la formule de Cockcroft et Gault) et hépatique doit être faite. Une NFS peut être demandée en cas de signes cliniques d'anémie sans saignement extériorisé.

La très grande majorité du panel effectue cette surveillance (78 %). Effectivement, quand on parle d'absence de suivi biologique sous AOD, c'est dans le sens où il n'y a pas de bilan systématisé pour connaître la concentration des AOD dans le sang. Cependant ce que l'on

recherche via cette surveillance, ce sont des complications potentiellement induites par le traitement.

On constate que la formule de la clairance utilisée en ville et en particulier dans notre panel de MG est principalement celle de MDRD. Or, dans les études est utilisée la formule de Cockcroft et Gault. Il faut savoir que la formule de Cockcroft et Gault n'est pas adaptée en cas d'âge et de poids extrêmes, d'insuffisance hépato-cellulaire, de grossesse ou de décompensation œdémateuse. Par ailleurs, si en l'absence d'insuffisance rénale l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par les deux formules est similaire, en cas d'insuffisance rénale, la formule de MDRD estime plus précisément le DFG (74).

#### d. La réticence des médecins généralistes picards à l'encontre des AOD

##### 1. Préambule

La moitié de notre panel de médecins dit être réticent à l'initiation des AOD.

Un des MG a mis un commentaire libre intéressant à la fin du questionnaire : « depuis une dizaine d'années, tous les médicaments introduits notamment en diabétologie ont été retirés du marché rapidement. Sans parler de l'anti arythmique révolutionnaire qui devait remplacer tous les autres anti arythmiques : LE MULTAQ et qui a fait un flop retentissant. Si on passait tous nos patients sous AOD (y compris ceux qui étaient sous AVK) et que ces traitements venaient à faire eux aussi un flop il faudrait mettre ou remettre tout le monde sous AVK. Comment l'expliquer aux patients ? »

Le médecin généraliste, à la différence du spécialiste est le médecin de première intention et ceci est encore plus vrai avec le parcours de soins coordonnés. Il est le médecin de confiance et lorsqu'il y a un « flop », il est en première ligne.

De nombreuses études ont prouvé que le médecin généraliste est soumis à une incertitude permanente tant sur le plan diagnostique, thérapeutique que pronostique.

Renée C. Fox (75) a décrit trois niveaux d'incertitude : le premier résulte d'une maîtrise incomplète ou imparfaite du savoir, le second résulte des limites inhérentes à la connaissance médicale et le troisième, lui, résulte de la difficulté pour un praticien de faire la différence entre les deux premiers niveaux. Le premier niveau renvoie à notre obligation déontologique de formation continue. Malheureusement, elle est d'autant plus complexe pour le médecin généraliste car, elle ne se cantonne pas à une seule spécialité et de ce fait, indubitablement, ses connaissances ne peuvent être méticuleuses sur tous les sujets d'actualités.

Est-ce la raison pour laquelle un tiers des MG considèrent que la prescription des AOD est du ressort du spécialiste (parce que lui connaît mieux ces molécules) ?

## 2. Les causes de réticences

Il ressort des résultats du questionnaire que la réticence des MG à l'initiation des AOD soit liée à l'absence d'antidote en cas de saignements (45.1 %) et à l'absence de recul sur les effets indésirables (35.3 %).

- La question de l'antidote

L'absence d'antidote semble angoisser les MG picards. Elle explique leur réticence à l'initiation et à la poursuite du traitement et, elle est perçue comme un désavantage. L'HAS a précisé que les « AOD doivent rester un traitement de deuxième intention, en l'absence d'antidotes » or, ce n'est pas le cas pour les sociétés savantes.

Comparons les AVK aux AOD à l'aide du tableau ci-dessous :

<b>TABLEAU 5 : COMPARAISON DES ANTIDOTES DES AVK ET DES AOD</b>		
	<b>AVK</b>	<b>AOD</b>
<b>DEMI VIE</b>	Longue donc persistance de forte concentration de la molécule dans le sang à l'arrêt du traitement	Courte donc diminution rapide de la concentration de la molécule dans le sang à l'arrêt du traitement
<b>ANTIDOTE SPECIFIQUE</b>	Vitamine K Action retardée (6 à 12heures) mais prolongée	Anti IIa pour le DABIGATRAN Anti Xa pour tous les autres AOD (pas encore commercialisé)
<b>ALTERNATIVE A L'ANTIDOTE</b>	Concentré de PPSB => action immédiate mais pour une courte durée (environs 6 heures). <b>A ADMINISTRER EN 1<sup>ère</sup> INTENTION EN CAS DE SAIGNEMENT ACTIF MAJEUR</b>	Concentré de PPSB

Par ailleurs, les études de phase III ont prouvé que les AOD étaient responsables de moins de saignement que les AVK. La méta analyse faite par Dentali et al (76) qui a inclus 12 études (3 sur le DABIGATRAN, 4 sur le RIVAROXABAN, 2 sur l'APIXABAN et 3 sur l'EDOXABAN avec un total de 54 875 patients) a montré que les AOD réduisaient significativement par rapport à la WARFARINE les saignements majeurs de 14 %, les HIC de 54 % ainsi que la mortalité totale et cardiovasculaire de 11 % chacune et la survenue des AVC et des ES de 23%.

Il ressort de ce questionnaire qu'un frein important à la prescription des AOD par les médecins généralistes soit l'absence d'antidote. Comme si la peur d'un saignement majeur dépassait le bénéfice escompté des anticoagulants. Comme si le médecin se sentait plus responsable au cas où une hémorragie survenait sous anticoagulants que d'un accident thrombo-embolique. Pourtant la première est fréquemment réversible, tandis que le second est souvent définitif. Il faut rappeler que les AOD font moins saigner que les AVK en général (ils réduisent le risque de saignement intra crânien de 50% par rapport à la WARFARINE). De plus, les résultats des études de phase III ont montré qu'en cas de saignement majeur le pronostic était soit identique soit meilleur sous AOD que sous AVK et ce en l'absence d'antidotes (77) (78) (79). La mortalité à 7 jours et à 30 jours était réduite et la durée du séjour en soins intensifs était moindre sous DABIGATRAN par rapport à la WARFARINE dans l'étude de Majeed et al (77). Le recours à l'hospitalisation, à la transfusion, à la chirurgie en urgence, et la détérioration hémodynamique étaient moins fréquentes sous APIXABAN que sous WARFARINE en cas de saignement extra-crânien (78). Les patients ayant eu un saignement majeur sous RIVAROXABAN dans l'étude Rocket n'avaient pas un pronostic plus sombre que sous WARFARINE (79). L'EDOXABAN réduisait la mortalité par rapport à la warfarine dans l'étude ENGAGE-AF-TIMI 48 en raison d'une réduction de moitié des saignements fatals (80). Toujours en l'absence d'antidote, en cas de procédure invasive à risque de saignement, les AOD ne font pas plus saigner que les AVK et leur manipulation est plus aisée (compte tenu de la demi-vie plus courte) (81) (82). Par ailleurs, en cas de saignement majeur sous AVK, les agents de réversion sont rarement utilisés, les patients étant le plus souvent traités par des mesures classiques (transfusions, remplissage) (77) (79) (81) (83). Tout ceci pour dire que **les antidotes ne pourront qu'améliorer une situation déjà au moins aussi favorable voire meilleure avec les AOD par rapport aux AVK en cas de saignement**. L'absence d'antidote ne doit pas être un frein à la prescription de tels médicaments dont le profil efficacité-tolérance est meilleur que les AVK.



- Les effets indésirables

Les effets indésirables retrouvés dans la patientèle de notre panel sont des hémorragies non graves (46.5 %) et des troubles digestifs (32.6 %). Les hémorragies graves sont décrites dans moins d'un tiers des cas. Il est intéressant de noter que spontanément, aucun effet indésirable non documenté dans la littérature n'a été dénoncé dans cet essai. Cependant, un des médecins stipule qu'un de ses patients a fait une insuffisance rénale aigue (IRA) sous RIVAROXABAN laquelle s'est corrigée à l'arrêt du traitement et a récidivé à la reprise de celui-ci. Une déclaration au centre de pharmacovigilance a été faite et l'imputabilité a été reconnue.

### **Que faire en cas d'hémorragie non graves et graves ? Faut-il arrêter le traitement ?**

- La prise en charge des hémorragies non grave

Les hémorragies non graves correspondent à près de 50 % des effets indésirables de notre panel. Il s'agit donc d'effets indésirables fréquents qu'il faut savoir gérer. L'ajustement de posologie tout comme l'arrêt du traitement ne sont pas préconisés (32) notamment parce que ces saignements ne sont pas nécessairement prédictifs de saignements majeurs. Cependant, s'ils deviennent itératifs, ils peuvent altérer la qualité de vie des patients. Dans ces cas-là, il faut discuter d'un changement de molécule plutôt que de diminuer la posologie de l'AOD sinon, le patient risque de perdre les bienfaits protecteurs du traitement vis-à-vis du risque thromboembolique artériel comme veineux.

- La prise en charge des hémorragies graves

Le taux d'hémorragie grave constaté est de 27.9 %.

Certains MG ont mis une annotation en commentaire libre sur cet item : l'un d'entre eux a stipulé que cette hémorragie grave (dont on ne connaît pas l'étiologie) a conduit au décès du patient. Un autre a évoqué deux cas d'AVC hémorragiques en deux ans sous AOD. Un autre encore a évoqué la survenue de cinq cas d'hémopéritoïnes chez cinq patients différents et enfin un médecin a fait état du décès de sa maman suite à une hémorragie intracrânienne (elle est aujourd'hui absolument contre les AOD et elle remet systématiquement tous ses patients sous AVK). Malheureusement, dans la mesure où il ne s'agit pas d'une étude qualitative, ces informations ont été données de façon abrupte sans plus de détail. Il aurait été intéressant de

connaître le score de CHA2DS2VASc de ces patients ainsi que celui de HAS-BLED, leurs facteurs de risques, leurs comorbidités, les traitements associés (AINS, aspirine...) ainsi que le temps pendant lequel ils ont été traités par AOD pour pouvoir en faire une analyse.

En termes d'argument de fréquence, ces effets indésirables sont survenus dans moins d'un tiers des cas et « seulement » deux décès ont été déclarés (on y émet une nuance car le décès n'était pas une des propositions de réponses cependant, le panel n'a pas hésité à mettre des commentaires quand il le jugeait nécessaire).

Si, comme nous l'avons vu plus haut les études ont démontré que les AOD étaient responsables de moins de saignements graves que les AVK, il n'en va pas forcément de même pour les hémorragies gastro intestinales dont l'incidence varie selon les AOD. Selon les études de phase III ce type d'hémorragie est majoré par rapport à la WARFARINE avec le DABIGATRAN 150, le RIVAROXABAN et l'EDOXYABAN 60, tandis qu'avec l'APIXABAN et l'EDOXYABAN 30 et DABIGATRAN 110, il n'y a pas de différence significative.

Que faire en cas de survenue d'hémorragie grave ?

Si elle survient chez un patient traité par DABIGATRAN, on peut lui administrer de l'IDARUCIZUMAD 5g. Pour les autres AOD, on recommande l'administration de CCP activés ou pas (32) (84).

Ce qu'on a pu constater au cours de ce travail, c'est que l'angoisse principale des MG est la survenue d'hémorragies graves (74 %). Pourtant, les résultats des études de phases III sont rassurants et se confirment dans les études de la vraie vie.

L'étude NACORA (Nouveau Anti COagulant et Risques Associés) observationnelle, dont les données médico administratives sont extraites de la SNIIRAM et du PMSI a été réalisée par l'ANSM (85). Elle a comparé les patients sous DABIGATRAN (12 403 patients) et sous RIVAROXABAN (10 436 patients) avec ceux sous AVK (48 750 patients). Les patients traités par DABIGATRAN comparativement à ceux traités par AVK étaient plus fréquemment des hommes, significativement plus âgés (âge moyen 73.3 ans versus 68.5 ans) avec un risque hémorragique significativement plus élevé (score HAS-BLED  $\geq 3$  à l'initiation dans 45.3 % des cas versus 34.6% [ $p < 0.0001$ ]) et un risque thrombotique artériel assez proche (CHA2DS2-VASc à  $3.2 \pm 1.6$  dans le groupe DABIGATRAN versus  $3.4 \pm 1.6$  [ $p < 0.0001$ ]). Les résultats retrouvaient après ajustement, une diminution significative du taux de survenue des hémorragies sous DABIGATRAN versus AVK (HR ajusté : 0.68 [0.52 – 0.89]) mais pas de différence significative sur la survenue des AVC

ischémiques, des ES et des IDM. Les cohortes de patients traités par RIVAROXABAN et AVK présentaient des caractéristiques quasiment similaires. Les résultats, après ajustement des données, ne retrouvaient pas de différence significative sur la survenue d'hémorragies majeures (HR ajusté : 0.95 [0.73 ; 1.24]), d'AVC ischémique, d'ES ni d'IDM entre les deux groupes.

Une autre étude rétrospective, randomisée incluant 76 354 patients a été menée par un groupe de chercheurs Américains (86). Il s'agit là de la plus grande étude comparative entre les AOD et les AVK. Elle a été présentée à l'ESC de 2016. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**TABLEAU 6 : RESULTATS DE L'ETUDE «EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DABIGATRAN, RIVAROXABAN, AND APIXABAN VERSUS WARFARIN IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION » MENEES PAR YAO ET AL**

(86)

	<b>APIXABAN</b>	<b>AVK</b>	<b>DABIGATRAN</b>	<b>AVK</b>	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>AVK</b>
	15 390		28 614		32 350	
<b>N</b>	7 695	7 695	14 307	14 307	16 175	16 175
<b>Age moyen</b>	73 ans	73 ans	70 ans	70 ans	72 ans	72 ans
<b>Femme</b>	46.9 %	46.8 %	39.7 %	40.4 %	43.2 %	43.7 %
<b>CHA2DS2VASC moyen</b>	4	4	3	3	4	4
<b>HAS BLED ≥3</b>	41.5 %	41.9 %	33.7 %	33.9 %	38.6 %	39 %
<b>AVC / ES</b>	A vs W => risque diminué HR 0.67, IC à 95% 0.46 - 0.98, P=0.04		D vs W => risque similaire HR 0.98, IC à 95% 0.76 - 1.26, P = 0.98		R vs W => risque similaire HR 0.93, IC à 95% 0.72 - 1.19, P = 0.56	
<b>AVC ISCHEMIQUES ET HEMORRAGIQUES</b>	AVC H. vs AVC I. => diminution AVC H. HR 0.35, IC à 95% 0.14-0.88, P=0.03		AVC H. vs AVC I. Pas de différence significative		AVC H. vs AVC I. Pas de différence significative	
<b>SAIGNEMENTS MAJEURS</b>	A vs W => risque diminué HR 0,45, IC à 95% 0.34 - 0.59, P<0.001		D vs W => risque diminué HR 0.79, IC à 95% 0.67 - 0,94, P<0.01		R vs W => risque similaire HR 1,04, IC à 95% 0.90 - 1.20, P = 0.60	
<b>HIC</b>	A vs W => diminution HIC HR 0.24, IC à 95% 0.12 - 0.50, P < 0.001		D vs W => diminution HIC HR 0.36, IC à 95% 0.23 - 0.56, P < 0.001		R vs W => diminution HIC HR 0.51, IC à 95% 0.35 - 0.75, P < 0.001	
<b>HGI</b>	A vs W => diminution HGI HR 0.51, IC à 95% 0.37 - 0.70, P < 0.001		D vs W => pas de différence significative entre les deux groupes HR 1,03, IC à 95% 0.84 - 1.26, P = 0.78		R vs W => risque HGI augmenté HR 1.21, IC à 95% 1.02 - 1.43, P = 0.03	

La synthèse de ces résultats permet d'attester que comparativement à la WARFARINE, l'APIXABAN est associé à une meilleure efficacité et une meilleure sécurité, le DABIGATRAN, a la même efficacité mais a une meilleure sécurité et enfin, le RIVAROXABAN a une efficacité et une sécurité similaire.

#### e. Les avantages et les inconvénients des AOD

Parmi les avantages soulignés par les MG, quatre items se démarquent : la posologie fixe (63 %), l'absence de surveillance biologique (61 %), la simplicité de prise en charge (42 %) et l'éducation thérapeutique plus simple (42 %). On constate que pour les MG picards, les avantages des AOD tels que la diminution du risque d'HIC, d'hémorragies majeures, et de la mortalité totale ne sont pas du tout cités. En revanche, toute cette gestion chronophage des AVK qui n'existe pas avec les AOD semble rendre ces molécules attractives.

Parmi les inconvénients, sept se démarquent : le risque d'hémorragies graves, l'absence de surveillance biologique, l'observance difficile à vérifier, l'absence d'antidote, les problèmes engendrés par la chirurgie en urgence, le manque de connaissance sur les modalités d'arrêts des AOD pour les chirurgies programmées et la complexité des recommandations de bonnes pratiques. Nous avons déjà abordé la question des hémorragies graves, de l'antidote et de la surveillance biologique qui par extension renvoie à l'observance et donc à l'éducation thérapeutique. Notons cependant que l'absence de surveillance biologique a été décrite à la fois comme un avantage et un inconvénient et parfois, ce paradoxe figurait dans les réponses d'un même médecin qui cochant cette proposition dans les deux rubriques. Ne pas avoir recours à un monitoring biologique est un avantage mais, il ôte le sentiment de rassurance du médecin. Ce paradoxe pourrait s'expliquer par le fait que les maladies thromboemboliques (artérielles comme veineuses) sont graves et l'observance est primordiale car les conséquences sur la morbi mortalité ne sont pas négligeables or, elle n'est pas optimale. Ainsi, si l'absence de surveillance biologique est un gain notamment en termes de temps, il est responsable d'une perte en termes de certitude.

#### 1.La gestion des AOD en cas de chirurgie

Au vu des résultats de l'étude, on comprend que la gestion des AOD en cas de chirurgie est problématique pour le panel. En effet, 35 % des MG déclarent que l'un des inconvénients à avoir des patients sous AOD est la gestion des chirurgies en urgence notamment en l'absence d'antidote. Pour 12 % d'entre eux, l'un des inconvénients est le manque de connaissance sur les modalités d'arrêts des AOD en cas de chirurgies programmées. Pourtant, la prise en charge dans de telles situations a été codifiée et expliquée à l'ESC (32).

Pour les chirurgies programmées :

**On n'a pas besoin de relais par l'héparine car la demi vie des AOD est courte.**

En cas de chirurgie à faible risque de saignement (comme la chirurgie de la cataracte, du glaucome ou chez le dentiste) l'EHRA recommande que le traitement soit arrêté 12 à 24 heures avant l'intervention et repris dans les 6 heures qui suivent. En dehors de ces cas, on se base sur le caractère potentiel du saignement et, sur la fonction rénale (cf annexe 7) (32).

Pour les chirurgies en urgences :

Il est recommandé de différer l'intervention, dans la mesure du possible de 12 à 24 heures après la dernière prise de traitement. Si l'intervention ne peut être différée, on peut faire des tests de coagulations spécifiques mais, ils ne sont pas disponibles partout. Un effet reverse via le CCP activé ou pas est préconisé (32) (84) sauf chez les patients sous DABIGATRAN pour qui l'on administre de l'IDARUCIZUMAB.

## 2.La complexité des recommandations de bonnes pratiques

En France, la tendance face aux AOD est à la réserve (ce qui peut se comprendre compte tenu de tous les médicaments annoncés comme prometteurs qui se sont avérés moins avantageux que prévu voire délétères). A l'échelle européenne, en revanche, les AOD sont majoritairement devenus des traitements de première intention. Il semblerait qu'il y ait un réel bénéfice à traiter les patients par AOD versus WARFARINE et par extension AVK. Pour que les médecins et à fortiori, les MG soient à l'aise avec ces nouvelles thérapeutiques, des modalités d'aides sont mises en place comme le site [www.thromboclic.fr](http://www.thromboclic.fr) (87) qui a été présenté au 10<sup>ème</sup> congrès de MG France.

## II. LA CONDUITE A TENIR FACE AUX AOD

### a. Faut-il mettre tous nos patients sous AOD ?

Le but de ce travail est-il de promouvoir l'instauration d'un traitement par AOD pour tous les patients ? La réponse à cette question est négative et selon les recommandations de l'ESC, les patients bien équilibrés sous AVK doivent rester sous AVK.

A l'initiation du traitement par anticoagulant (pour les patients naïfs de tout traitement), pour choisir entre les AVK et les AOD, on peut s'aider de scores cliniques tels que le SAME TT2R2 (32) (88) (89) (90) (cf tableau ci-dessous). Ce score permet de prédire pour un patient donné sa faculté à avoir un INR dans la cible thérapeutique.

Si le score est compris entre 0 et 2 on peut traiter le patient par AVK car le TTR prévisible sera dans la cible thérapeutique plus de 70% du temps. En revanche si le score est au-delà de 2, l'INR risque d'être plus labile et donc la survenue de complications plus élevée. Dans ce cas, il faut préférer les AOD.

**TABLEAU 7 : LE SAMe TT2R2**

<b>SAMe TT2R2</b>	
<b>Sexe féminin</b>	1
<b>Age &lt; 60 ans</b>	1
<b>ATCD Médicaux *</b>	1
<b>Traitement interagissant avec les AOD (tel que amiodarone)</b>	1
<b>Usage du tabac dans les deux dernières années</b>	2
<b>Origine (non caucasienne)</b>	2

\*au moins 2 des éléments suivants : l'hypertension, le diabète, les maladies coronariennes / infarctus du myocarde, la maladie artérielle périphérique, l'insuffisance cardiaque congestive, l'AVC, la maladie pulmonaire, hépatique ou rénale

b. Tous les patients peuvent-ils être mis sous AOD ?

Deux tiers des MG pensent que la prescription d'AOD va augmenter tandis qu'un tiers d'entre eux pensent que les AVK vont devenir un traitement obsolète dans le futur. Nous avons vu que l'incidence de la FANV et de la MTEV augmentait avec l'âge. Il s'agit donc de pathologies ciblant particulièrement la personne âgée chez qui les risques thrombo-emboliques et hémorragiques sont élevés. Si le traitement par anticoagulants peut paraître délicat dans ce contexte, il faut savoir que le rapport bénéfice-risque est largement en faveur d'une anticoagulation (91) (92) (93) (91). En effet, on peut citer l'étude de Singer et al (91) qui a démontré un bénéfice clinique net à l'anticoagulation des patients âgés a fortiori s'ils ont un antécédent d'AVC ischémique et ou un âge supérieur ou égal à 85 ans.

Le choix de l'aspirine comme alternative aux anticoagulants dans la FANV du patient âgé n'est pas justifié. En effet, elle ne protège pas du risque thrombo-embolique et ne réduit pas le risque de saignement majeur ni par rapport aux AVK (94) (95) (96) ni par rapport à l'APIXABAN (54). Pour le patient âgé, le rapport bénéfice risque du traitement anticoagulant est favorable dans la FANV. Les AOD, par rapport à la WARFARINE, sont un traitement de

choix en raison d'une prédictibilité pharmacodynamique favorable, de moins d'interactions médicamenteuses (97), du risque nettement réduit d'HIC, et de la réduction du risque d'AVC ou d'ES sans augmentation du risque de saignement majeur (98).

D'autres populations de patients peuvent bénéficier des AOD en raison de leur profil efficacité-tolérance favorable par rapport aux AVK. On peut citer les patients ayant une insuffisance cardiaque (99), une insuffisance rénale minime et modérée (100), après un AVC ischémique (101), et peut-être les patients ayant besoin d'une association antiagrégant plaquettaire-anticoagulant. (32) (97)

### c. Qu'en est-il du choix de l'AOD ?

Dans notre étude, l'AOD le plus prescrit est l'APIXABAN (36 %) suivi du RIVAROXABAN (31 %). Est-ce en raison de l'AMSR IV qu'il détient ? Le DABIGATRAN quant à lui n'est prescrit que dans 8 % des cas.

Rappelons que les sociétés savantes ne privilégient aucun AOD par rapport à un autre car, à l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude comparant les AOD entre eux. Chaque AOD a ses avantages et ses inconvénients. L'APIXABAN a l'avantage, d'avoir une meilleure tolérance et une meilleure efficacité que la WARFARINE mais, la prise est biquotidienne. A contrario, le DABIGATRAN qui aujourd'hui est dé remboursé est le seul à avoir son antidote. Si le comité de transparence avait craint de voir augmenter le taux d'IDM sous DABIGATRAN, les résultats des études de la vraie vie sont plutôt rassurants. Le DAGITRAN a une efficacité similaire à la WARFARINE mais, a une meilleure tolérance que cette dernière. Il a par contre le désavantage d'avoir une élimination essentiellement rénale d'où sa contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère et, à l'instar de l'APIXABAN, la prise est biquotidienne. Le RIVAROXABAN, quant à lui, présente une tolérance et une efficacité similaire à la WARFARINE et, il a l'avantage d'être en mono prise.

Notons que pour notre panel, les AOD ont une efficacité comparable aux AVK (71 % des réponses) alors même qu'ils sont mieux tolérés que ces derniers.



#### d. Quelle place reste-t-il pour les AVK ?

Malgré les nombreux avantages octroyés aux AOD, il ressort que les médecins interrogés ont toujours confiance en l'avenir des AVK. En effet, 63 % d'entre eux considèrent que ce traitement ne va pas devenir obsolète. Les résultats de certaines études témoignent de cette confiance. En effet, après les résultats négatifs de l'étude REALIGN avec le DABIGATRAN, les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique doivent être traités par AVK, les AOD étant contre-indiqués (70). Par extension, il en va de même pour les patients avec une sténose mitrale modérée à sévère (32). Il est également logique de maintenir sous AVK le patient dont les INR sont stables, avec un TTR efficace, qui n'a pas subi de saignement ni de thrombose avec un tel traitement. Enfin, les AOD étant éliminés dans des proportions variables par le rein (80% pour le DABIGATRAN, 50% pour l'EDOXABAN, 35% pour le RIVAROXABAN, et 27% pour l'APIXABAN) ils ne sont pas recommandés par les sociétés savantes dans l'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min) (32), bien que les trois anti-Xa soient approuvés avec adaptation des doses, lorsque la clairance de la créatinine est  $\geq 15$  ml/min (32). Lorsque l'insuffisance rénale est terminale le choix se porte donc par défaut sur les AVK bien qu'il n'y ait pas d'études démontrant leur efficacité dans ce contexte où les patients sont à haut risque de saignement et de thrombose (32). Des études en cours vont essayer de connaître la place des AOD chez les patients dialysés.

### III. LES LIMITES DE CE TRAVAIL

L'échantillon est modeste, bien que représentatif de la médecine générale picarde.

Le questionnaire n'a été envoyé qu'en Picardie ; il ne reflète donc pas forcément l'opinion de la médecine générale française.

Il n'y a pas d'évaluation des connaissances (un item en ce sens figurait dans le questionnaire initial mais, il a été retiré à la demande de l'URPS qui considérait qu'un tel paragraphe était inapproprié) or celles-ci, potentiellement variables d'un médecin à l'autre, peuvent influencer leurs réponses. A ce propos, quasiment aucun médecin n'a souligné les avantages des AOD documentés dans la littérature tel que la diminution du risque hémorragique et notamment de l'HIC.

On ne connaît pas la proportion exacte de patients sous AOD pour un médecin donné (cette question a également été ôtée du questionnaire initial car, il a été considéré que la réponse serait trop complexe) or, après réflexion, une fois le travail de thèse achevé, on constate que

l'expérience d'un médecin à l'autre peut varier en fonction du nombre de patients qu'il a sous AOD.

Il n'y a pas de question ouverte dans l'item « effets indésirables constatés ». Cependant, un des médecins a décrit spontanément un effet indésirable méconnu et surprenant : une IRA sous RIVAROXABAN.

Aucune question n'a été posée sur le sujet âgé or, il est au cœur du débat AVK-AOD compte tenu de la prévalence des pathologies nécessitant une anticoagulation dans cette tranche d'âge.

#### **IV. LES OUVERTURES**

Ce sujet de thèse a permis de mettre en avant des thématiques qu'il serait judicieux de développer tel que l'observance sous AOD, l'étude de la qualité de vie des patients sous AOD versus ceux sous AVK, la tolérance des AOD chez le sujet âgé, les effets indésirables chez les patients sous AOD comparativement à ceux sous AVK avec des données plus précises sur les taux d'hospitalisations et de décès, la fréquence d'usage de l'IDARUCIZUMAB depuis sa commercialisation et, dans quel(s) contexte(s).

Les AOD apportent un réel bénéfice comparativement aux AVK et les études de vraies vies actuellement disponibles corroborent les données des études de phase III. Si la prescription des AOD est entrée dans la pratique courante des cardiologues, chez les médecins généralistes picards l'attitude est plus à la réserve. Néanmoins, malgré les freins mis par des autorités sanitaires, les AOD commencent à entrer dans les mœurs des MG de notre panel. En effet, la moitié d'entre eux a intégré dans sa pratique la prescription des AOD mais, ils ont plus tendance à renouveler le traitement qu'à l'introduire.

# **ANNEXES**

**BIDOUNGA Louise Honorine**



Amiens, le XX mai 2016

Docteur,

Par la présente, je viens solliciter votre aide pour ma thèse de fin d'étude. Actuellement interne en médecine générale, j'ai choisi de soutenir sur un sujet qui a été pour moi source de conflits et qui s'avère être une des problématiques actuelles : la prescription des AOD par les médecins généralistes.

Mon premier stage d'interne en 2013, dans le service de cardiologie du Docteur CLERC à Compiègne, fut un stage exceptionnel tant sur le plan humain que professionnel. A cette époque, on notait l'émergence sur le marché des AOD (anticoagulants oraux directs), anciennement appelés NACO (nouveaux anticoagulants oraux).

Grâce aux enseignements de mes seniors, aux conférences auxquelles j'ai pu assister et à la découverte des données de la littérature sur les AOD, leur prescription est entrée dans ma pratique courante à l'instar de mes confrères cardiologues (non par mimétisme mais par conviction sur l'efficacité et les bienfaits de ce traitement).

A contrario, lors de mon stage aux urgences, la prescription des AOD était prohibée car ces molécules étaient considérées comme potentiellement dangereuses parce que sans antidote et d'efficacité douteuse, en l'absence de recul suffisant. De même, lors de mon stage chez le praticien, ces molécules n'étaient que très rarement prescrites.

Je me suis alors interrogée sur, d'une part, ma légitimité à prescrire de telles molécules (est-ce réellement de mon ressort, en tant que médecin généraliste ?) et d'autre part, sur le paradoxe qui s'est installé autour des AOD : paradoxe entre le besoin de s'affranchir des AVK (traitements considérés comme contraignant à tous points de vue) et la marginalisation des AOD qui étaient initialement présentés comme LE traitement révolutionnaire. Ainsi est né mon sujet.

Sous la direction du Docteur MEIMOUN Patrick, je mène ma thèse dont l'intitulé est : « Quel est le taux de médecins généralistes de Picardie prescrivant des AOD ? ». Il s'agit d'une étude quantitative pour laquelle j'ai rédigé un questionnaire qui a été relu, corrigé et complété par un colloque de médecins (aussi bien cardiologues que généralistes).

L'objectif primaire de ma thèse tend à déterminer si la prescription des AOD est entrée dans la pratique courante des médecins généralistes.

Je vous serais infiniment reconnaissante, si vous preniez, malgré votre charge de travail, le temps de répondre à mon questionnaire (5 minutes environ).

Dans l'attente d'une réponse favorable à ma requête,  
Je vous prie de croire, Docteur, en l'expression de mon profond respect.

# Les médecins généralistes de Picardie et les anticoagulants oraux directs (AOD)

## I- PRESCRIPTION DES AOD : pratique réelle

**1. Avez-vous pour habitude de prescrire des AOD ?**

- Oui  Non

**2. Quel AOD prescrivez-vous préférentiellement ?**

- Apixaban = Eliquis  
 Dabigatran = Pradaxa  
 Rivaroxaban = Xarelto  
 L'un des 3 indifféremment

**3. Quand vous prescrivez un AOD pour la première fois, quelle(s) précaution(s) prenez-vous ?**

- Aucune  
 Bilan biologique avec :  
 Evaluation de la fonction rénale  
 Evaluation de la fonction hépatique  
 Recherche de trouble de la coagulation / de l'hémostase  
 Bilan lipidique  
 Glycémie à jeun  
 Recherche de médicaments susceptibles d'interagir avec les AOD  
 Prémédication par héparine

**4. Votre patient est sous AOD, faites-vous une surveillance biologique ?**

- Oui  Non

↳ Si Oui, que comprend votre bilan ?

- NFS  
 TP /INR  
 Activité anti IIa / activité anti Xa  
 Bilan hépatique avec transaminases  
 Créatinine  
 Clairance de la créatinine MDRD  
 Clairance de la créatinine Cockcroft  
 Clairance de la créatinine CKD EPI

**5. Pour vos patients sous AOD, ce traitement en général a été introduit par :**

- Vous  Un autre médecin

**6. Etes-vous réticent à l'initiation des AOD ?**

- Oui  Non

↳ Si Oui, pourquoi ? (2 réponses maximum)

- C'est du ressort du spécialiste  
 Il n'y a pas assez de recul sur les effets indésirables  
 Par habitude de prescription

- Il n'y a pas de surveillance possible
- Il n'y a pas d'antidote en cas de saignement

**7. Etes- vous réticent à la poursuite de la prescription des AOD ?**

- Oui  Non
- ↳ Si oui, pourquoi ? (une seule réponse)
  - Il n'y a pas d'antidote
  - On n'a pas de moyen de connaître son efficacité
  - On n'est pas à même de s'assurer de l'observance

**8. Remplacez-vous un traitement anticoagulant usuel par un AOD :**

- Jamais
- Parfois
- Souvent
- Vous passez systématiquement tous vos patients sous AOD

**9. Si oui, pourquoi avoir recours à ce changement de thérapeutique ?**

- Difficulté d'équilibre de l'INR
- Complications sous AVK
- Facilité d'emploi / contrôle biologique non nécessaire (pas de prise de sang itératives)
- Education des patients plus simple

**10. Pour vous, quels sont les avantages à avoir un patient sous AOD versus AVK ? (3 réponses maximum)**

- Pas de surveillance biologique
- Simplicité de la prise en charge (frais IDE, de prise de sang...)
- Meilleure tolérance clinique
- Posologie fixe à la différence de la dose des AVK qu'on adapte à l'INR
- Education thérapeutique moins compliquée qu'avec les AVK
- Pas d'interaction alimentaire
- Risque hémorragique moins élevé
- Moins d'interactions médicamenteuses
- Moins de contre-indication

**11. Pour vous, quels sont les inconvénients à avoir un patient sous AOD versus AVK ? (3 réponses maximum)**

- Risque d'hémorragie grave
- Pas de surveillance biologique
- Observance difficile à vérifier
- Education thérapeutique trop simplifiée par rapport à la gravité de la maladie
- Bilan d'hémostase ininterprétable
- Absence d'antidote
- Problèmes engendrés par la chirurgie en urgence (notamment sans antidote)
- Manque de connaissance sur les modalités d'arrêts des AOD pour les chirurgies programmées
- Le coût
- Complexité des recommandations de bonnes pratiques (divergences d'avis entre la sécurité sociale, le collège de cardiologie, ASN...)
- Complexité dû à la posologie qui diffère selon les indications voire dans une même indication

## **II- TOLERANCE ET EFFETS INDESIRABLES**

**12. Pour vos patients sous AOD, le traitement est-il généralement bien toléré ?**

- Oui  Non

**13. Avez-vous constaté des effets indésirables notables chez vos patients sous AOD ?**

- Oui  Non

↳ Si Oui, lesquels ? (3 plus fréquentes)

- Perturbation du bilan d'hémostase
- Thrombopénie
- Hémorragies graves (intra crânien, digestives, recours à la transfusion...)
- Hémorragies non graves
- AVC chez un patient ayant une ACFA
- Récidive de l'épisode thromboembolique
- IDM
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipations)
- Douleurs abdominales
- Cytolyse hépatique et/ou cholestase
- Prurit ou éruptions cutanées
- Angioedème ou réaction anaphylactique

**14. Quel est l'effet indésirable que vous redoutez le plus sous AOD ?**

.....

## **III- Avenir : vos représentations**

**15. Avez-vous l'impression que les AOD ont une efficacité comparable, supérieure ou inférieure aux AVK ?**

- Comparable  Supérieure  Inférieure

**16. Pour vous, la tendance actuelle tend à :**

- Augmenter le nombre de patient sous AOD versus ceux sous AVK
- Diminuer le nombre de patient sous AOD versus ceux sous AVK
- Stabiliser le nombre de patient sous AOD comparativement à ceux sous AVK

**17. Pensez-vous que les AVK vont devenir un traitement obsolète ?**

- Oui  Non

**Vous êtes :**

- Femme  Homme

**Quel âge avez-vous ? .....**

**Où exercez-vous ?**

- En milieu urbain
- En milieu semi rural
- En milieu rural



## ANNEXE 1

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Score
Insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche avec FEVG ≤ 40%	1
Hypertension artérielle	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT / Embolie	2
Maladie vasculaire	1
Age 65 – 74 ans	1
Sexe féminin	1

## ANNEXE 2

	Caractéristiques cliniques	Points attribués
<b>H</b>	Hypertension (PAS>160mmHg)	1
	Insuffisance rénale* ou hépatique**	1 ou 2
<b>S</b>	AVC	1
<b>B</b>	Hémorragie***	1
<b>L</b>	INR labiles	1
<b>E</b>	Âge > 65 ans	1
<b>D</b>	Alcool ou autres médicaments****	1 ou 2

\* Créatinine >200µmol

\*\* Bilirubine<2N avec PAL>3N

\*\*\* Antécédent d'hémorragie ou prédisposition au saignement

\*\*\*\* Fait référence aux autres anti-thrombotiques ou aux AINS

Score	Hémorragies 100 pts/ an
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70

## ANNEXE 3

### Score HEMORR2HAGES

HEMORR2HAGES	Points
Maladies Hépatiques et Rénales	1
Alcoolisme	1
Affections Malignes	1
Age $\geq$ 75 ans	1
Thrombopénie	1
Risque de récurrence hémorragique	2
HTA non contrôlée	1
Anémie	1
Facteur génétique (CYP 2C9)	1
Risque excessif de chute ou maladie neuropsychiatrique	1
AVC	1

Gage BF Am Heart J 2006; 151 : 713-19

Score	Incidence of major bleeding (per 100 patient years on warfarin)
0	1.9%
1	2.5%
2	5.3%
3	8.4%
4	10.4%
5+	12.3%

## ANNEXE 4

### RIETE Registry Bleeding Score

Risk Factors	Score (Points)
Recent major bleeding	2
Creatinine level > 1.2 mg/dL (110 $\mu$ mol/L)	1.5
Anemia:	
Men: Hb < 13 g/dL	1.5
Women: < 12 g/dL	
Cancer	1
Clinically overt PE	1
Age > 75 years	1



Adapted from: Ruiz-Giménez N, et al. *Thromb Haemost.* 2008;100:26-31.



## ANNEXE 5

### Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Card

for non-vitamin K antagonist anticoagulants (NOACs)

Patient name: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_

Patient address: \_\_\_\_\_


Oral anticoagulant, dosing, timing, with or without food: \_\_\_\_\_

Treatment indication and start date: \_\_\_\_\_


? Concomitant antiplatelet(s): type, indication, start & stop dates: \_\_\_\_\_

Name and address of physician, coordinating NOAC treatment: \_\_\_\_\_

Telephone number of coordinating physician or clinic: \_\_\_\_\_



EUROPEAN  
Heart Rhythm  
ASSOCIATION



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

**More info:**  
[www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu)  
[www.noacforaf.eu](http://www.noacforaf.eu)

Page 1

### Planned or unplanned visits

Date (or date range):	Site (GP; clinic; cardiologist; pharmacist; ...):	To do / findings:

Page 2

### Recommended follow-up

(see EHRA at [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) for information & practical advice )

**Check each visit:**

1. Adherence (pt. should bring remaining meds)?
2. Thrombo-embolic events?
3. Bleeding events?
4. Other side effects?
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

**Blood sampling:** - monitoring of anticoagulation level is not required!  
 - yearly: Hb, renal and liver function  
 - if >75-80 y (especially if dabigatran or edoxaban), or frail:  
 6-monthly renal function  
 - if CrCl ≤ 60 ml/min:  
 recheck interval in months = CrCl / 10  
 - if intercurrent condition that may have impact:  
 renal and/or liver function

Date	Serum creatinine	Creatinine clearance	Hemo- globin	Liver tests

Page 3

### Important patient instructions

**Take your drug exactly as prescribed (once or twice daily).  
No drug is no protection!  
Never stop your medicine without consulting your physician.  
Never add any other medication without consulting your physician,  
not even short-term painkillers that you can get without prescription.  
Alert your dentist, surgeon or other physician before an intervention.**

### Concomitant medication

Name:	Dose:

### Emergency information

Standard tests do not quantitatively reflect level of anticoagulation!

Name & telephone of patient relative to contact:

Page 4

## ANNEXE 6

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiarrhythmic drugs:</b>					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% <sup>58</sup>	No PK data <sup>5</sup>	+40% <sup>63, 64, 244</sup>	Minor effect <sup>5</sup> (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>245</sup>	No data yet	No effect	No effect <sup>246, 247</sup>
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect <sup>58</sup>	+40% <sup>60</sup>	No data yet	Minor effect <sup>5</sup> (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect <sup>5</sup> but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% <sup>248</sup> & SMPC	No data yet	+77% <sup>240, 249, 250</sup> (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% <sup>58</sup> (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) <sup>64, 249</sup> (No dose reduction required by label)	Minor effect <sup>5</sup> (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% <sup>251</sup>	No data yet	No effect	No effect <sup>252</sup>
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% <sup>64</sup> (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54% <sup>42, 247</sup>
Rifampicin <sup>***</sup>	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% <sup>253</sup>	minus 54% <sup>238</sup>	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites <sup>243</sup>	Up to minus 50%
<b>Antiviral drugs</b>					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase <sup>SmPC</sup>	No data yet	Up to +153% <sup>247</sup>

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Fungostatics</b>					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) <sup>247</sup>
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100% <sup>60</sup>	+87-95% <sup>64</sup> (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% <sup>247</sup>
<b>Immunosuppressive</b>					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
<b>Antiphlogistics</b>					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55% <sup>254</sup>	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
<b>Antacids</b>					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30% <sup>45, 53, 58</sup>	No effect <sup>55</sup>	No effect	No effect <sup>241, 242</sup>
<b>Others</b>					
Carbamazepine***; Phenobarbital***; Phenytoin***; St John's wort***	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% <sup>253</sup>	minus 54% <sup>5mPC</sup>	minus 35%	Up to minus 50%
<b>Other factors:</b>					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		#	%	
Age ≥75 years	Increased plasma level			%	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		#		
Renal function	Increased plasma level	See Table 8			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

## ANNEXE 7

**Table 10** Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
<b>No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. <math>\geq 12</math> or 24 h after last intake)</b>				
CrCl $\geq 80$ mL/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50–80 mL/min	<b><math>\geq 36</math> h</b>	<b><math>\geq 72</math> h</b>	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30–50 mL/min <sup>a</sup>	<b><math>\geq 48</math> h</b>	<b><math>\geq 96</math> h</b>	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15–30 mL/min <sup>a</sup>	Not indicated	Not indicated	<b><math>\geq 36</math> h</b>	<b><math>\geq 48</math> h</b>
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Bold values deviate from the common stopping rule of  $\geq 24$  h low risk,  $\geq 48$  h high risk.

Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk: with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also Table 11.

CrCl, creatinine clearance.

<sup>a</sup>Many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (i.e. 15 mg OD) or edoxaban (i.e. 30 mg OD).

**Table 11** Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation

Dental interventions  
Extraction of one to three teeth  
Parodontal surgery  
Incision of abscess  
Implant positioning  
Ophthalmology  
Cataract or glaucoma intervention

Endoscopy without surgery  
Superficial surgery (e.g. abscess incision, small dermatologic excisions, etc.)

Interventions with minor bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)

Endoscopy with biopsy  
Prostate or bladder biopsy  
Electrophysiological study or catheter ablation for right-sided supraventricular tachycardia  
Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS see 'Patient with atrial fibrillation and coronary artery disease' section)  
Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

Interventions with major bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)

Catheter ablation of simple left-sided supraventricular tachycardia (e.g. WPW)  
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture  
Thoracic surgery  
Abdominal surgery  
Major orthopaedic surgery  
Liver biopsy  
Transurethral prostate resection  
Kidney biopsy  
Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)

Interventions with major bleeding risk AND increased thrombo-embolic risk<sup>a</sup>

Complex left-sided ablation (PVI; some VT ablations)

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Meyer G. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. *Rev Mal Respir.* 2011;28(8):951–953.
2. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *Bmj.* 2000;320(7241):1036.
3. de Bordeaux CC. EMIR: Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. 2007.
4. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale N°398 de mai 2005. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr>
5. Michel P, Lathelize M, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M, Quenon JL. Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins 2009 (ENEIS2): description des résultats 2009. Rapp Final À DREES Ministère Trav L'emploi Santé–Février. 2011;3–3.
6. les anticoagulants : bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>
7. Detournay B. Coût direct des AVK en France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2016;8(2):174–179.
8. de Pouvourville G. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2016;8(2):161–168.
9. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier: Recommandations HAS 2008. *J Mal Vasc.* 2008;33:S70–S71.
10. Lévy J-P, Varet B, Clauvel J-P, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin M-C. Hématologie et transfusion. 2ème édition. ELSEVIER MASSON; 2008.
11. VITAMINE K. Disponible sur : <http://www.biomnis.com>
12. Utilisations des AVK. Disponible sur : <http://site.geht.org>
13. revue prescrire article Fluindione : atteintes cutanées et rénales graves d'origine immunoallergique 35 (379) : 354. Disponible sur : <http://formations.prescrire.org>
14. BOURKHISSI L, KHATOURI A. Accidents hémorragiques aux AVK Etude cas témoin : à propos de 200 patients. Disponible sur : <http://wd.fmpm.uca.ma>
15. DCEM1 Pharmacologie (chapitre 9). Disponible sur : <http://udsmed.ustrasbg.fr>
16. cours AVK. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr>
17. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management : comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;15(3):213–216.



18. AVKcontrol. Disponible sur: <http://www.avkcontrol.com/>
19. Erkens PMG, ten Cate H, Büller HR, Prins MH. Benchmark for Time in Therapeutic Range in Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lenting PJ, éditeur. PLoS ONE. 25 sept 2012;7(9):e42269.
20. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1370–1377.
21. GUIDE PARCOURS DE SOINS Fibrillation atriale (février 2014) Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
22. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019–1026.
23. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. *Europace*. 2006;8(9):651–745.
24. Suivi biologique du traitement par antivitamine K (étude 2003). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>
25. Gozalo C, Pernod G, Sié P. Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. *Sang Thromb Vaiss*. 2008;20(7):21–55.
26. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *CHEST J*. 2004;126(6):1938–1945.
27. ameli.fr - Avenant n°1 à la convention nationale. Disponible sur : <http://www.ameli.fr>
28. bulletin amvf 8 novembre 2012 Clinique des anticoagulants.pdf. Disponible sur : <http://www.amvf.asso.fr>
29. Cambus J, Magnin D, Ambid-Lacombe C, Bura A, Desgrippes F, Schneller J, et al. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France? Évaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. *Rev Médecine Interne*. 2013;34(9):515–521.
30. BOUVENOT G, BOUNHOURE J-P, MONTASTRUC J-L, VACHERON A. les anticoagulants oraux directs (AOD). Disponible sur : <http://www.groupelcd.com>
31. Rapport ansm.sante.fr Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>
32. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. oct 2015;17(10):1467-507.

33. Carlsson SC, Mattsson C, Eriksson UG, Sarich TC, Wahlander K, Eliasson A, et al. A review of the effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran on coagulation assays. *Thromb Res.* 2005;115(1):9–18.
34. Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr>
35. Retrait du marché du Melagatran AstraZeneca® 3 mg/0.3 mL et de l'Exanta® 24mg (ximelagatran).
36. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2007;370(9591):949–956.
37. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178–2185.
38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151.
39. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation.* 16 juill 2013;128(3):237-43.
40. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–2352.
41. Schulman S, others. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). 2011; 118: Oral presentation from Session 332: Antithrombotic Therapy 1. In: Presented on.
42. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 17 décembre 2014 (DABIGATRAN). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
43. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 6 août 2015;373(6):511-20.
44. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 17 décembre 2014 (RIVAROXABAN). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891.
46. Investigators E, others. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;2010(363):2499–2510.

47. Investigators E-P, others. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;2012(366):1287–1297.
48. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 21 juill 2015;36(28):1805-11.
49. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 7 avr 2016;37(14):1145-53.
50. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e12–e21.
51. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, Bode C, Bassand J-P, Verheugt FWA, et al. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol.* juill 2013;62(4):286-90.
52. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 17 décembre 2014 (APIXABAN). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
53. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992.
54. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J.* mars 2010;159(3):348-353.e1.
55. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):799-808.
56. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 oct 2010;31(19):2369-429.
57. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* mars 2006;151(3):713-9.
58. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 28 nov 2013;369(22):2093-104.

59. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* oct 2014;12(10):1580-90.
60. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz ÁL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost-Stuttg.* 2008;100(1):26.
61. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 oct 2013;369(15):1406-15.
62. Nouveaux anticoagulants oraux : une étude de l'assurance maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation (27 novembre 2013). Disponible sur : <http://www.anism.sante.fr>
63. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.
64. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
65. Plan d'action de l'ANSM sur les anticoagulants oraux directs en 2013-2014. Disponible sur : <http://www.anism.fr>
66. FOURNET M, DAUBERT J-C. Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants? *Rev Prat.* 2013;63(7):969–975.
67. Prescrire - Tous les articles en Une Anticoagulant : l'« antidote » du DABIGATRAN trop peu évalué'', 1er juillet 2016 *Revue Prescrire* 2016 ; 36 (393) : 494-499. Disponible sur : <http://www.prescrire.org>
68. Lettre du Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux à la Ministre. Disponible sur : <https://grangeblanche.files.wordpress.com>
69. CACAO CMGF Communication 1. Disponible sur: <http://www.etudecacao.fr>
70. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med.* 26 sept 2013;369(13):1206-14.
71. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e003074.
72. Montalescot G, Brotons C, Cosyns B, Crijns H, D'Angelo A, Drouet L, et al. Assessment of an education and guidance program for apixaban adherence in non-valvular atrial fibrillation: the randomised AEGEAN study. In: *European Society of Cardiology 2015 Congress London.* 2015.

73. French-EHRA-NOAC-card-A5.pdf. Disponible sur:  
[http://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/publications/French-EHRA-NOAC-card-A5.pdf](http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/publications/French-EHRA-NOAC-card-A5.pdf)
74. (France) C universitaire des enseignants de néphrologie, Moulin B, Peraldi M-N. Néphrologie. Ellipses; 2009.
75. Fox RC, Gaudin N, Leclercq A. L'incertitude médicale. L'Harmattan; 1988.
76. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation*. 2012;CIRCULATIONAHA-112.
77. Majeed A, Hwang H-G, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and Outcomes of Major Bleeding During Treatment With Dabigatran or Warfarin. *Circulation*. 19 nov 2013;128(21):2325-32.
78. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin. *J Am Coll Cardiol*. mai 2014;63(20):2141-7.
79. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2 juill 2014;35(28):1873-80.
80. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, Nordio F, Murphy SA, Kappelhof JAN, et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med*. août 2016;129(8):850-857.e2.
81. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin: Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation*. 17 juill 2012;126(3):343-8.
82. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 11 déc 2014;124(25):3692-8.
83. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2 mai 2015;36(20):1264-72.
84. nouvelles propositions GIHP urgences dabigatran (septembre2016). Disponible sur : <http://site.geht.org>
85. Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>

86. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003725.
87. Benayad H, Toussaint-Hacquard M, Wahl D, Boivin J-M. [www.thromboclic.fr](http://www.thromboclic.fr). Un site pour l'accompagnement des médecins dans l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : dabigatran et rivaroxaban. *Eur Res Telemed Rech Eur En Télémédecine.* mars 2015;4(1):3-7.
88. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT 2 R 2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective 'Real-world' Inception Cohort Study. *Am J Med.* 2015;128(11):1237–1243.
89. Proietti M, Lip GYH. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT 2 R 2 score. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* juill 2015;1(3):150-2.
90. Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Dieguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace.* 1 mai 2015;17(5):711-7.
91. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):297–305.
92. Bo M, Sciarrillo I, Puma FL, Martini MB, Falcone Y, Iacovino M, et al. Effects of Oral Anticoagulant Therapy in Medical Inpatients  $\geq$  65 Years With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117(4):590–595.
93. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, et al. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013;11(2):117–143.
94. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2007;370(9586):493–503.
95. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 3 janv 2007;36(2):151-6.
96. Wolff A, Shantsila E, Lip GYH, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing.* sept 2015;44(5):874-8.
97. Ziff OJ, Camm AJ. Individualized approaches to thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2016;173:143–158.

98. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-Analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):857–864.
99. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1192–1200.
100. Munoz FD-C, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, et al. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117(1):69–75.
101. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener H-C, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke.* 1 déc 2012;43(12):3298-304.

## **Résumé**

**Introduction** : Les AVK bien qu'incontournables, constituent un problème majeur de santé public car ils sont pourvoyeurs d'accidents iatrogéniques graves ayant des répercussions sur la morbi-mortalité et sur la dépense de santé. Dans ce contexte, les industries pharmaceutiques ont développé les AOD dont le taux de prescriptions en 2013 a alerté les autorités sanitaires qui en ont restreint l'usage. L'objectif principal était de déterminer si la prescription des AOD était entrée dans la pratique des médecins généralistes (MG) picards.

**Méthodes** : Cette étude quantitative, observationnelle, prospective, multicentrique a été faite à partir d'un questionnaire adressé à un panel randomisé de 500 MG picards.

**Résultats** : 20% des MG ont répondu et la prescription des AOD semble être entrée dans leur pratique courante puisque 50% d'entre eux les prescrivent. Cependant, ils interviennent essentiellement dans le renouvellement du traitement. Leur réticence à introduire les AOD a été justifiée par l'absence d'antidote et de recul sur les effets indésirables. Les AOD étaient considérés comme avantageux pour leur facilité de gestion mais avaient plusieurs inconvénients : l'absence d'antidote, la gestion de la chirurgie en urgence, le risque d'hémorragies graves, l'observance difficile à évaluer et la complexité des recommandations de bonnes pratiques. 43 % des médecins ont constaté des effets indésirables dont 46.5% de saignements mineurs, 32.6% de troubles digestifs et 27.9% d'hémorragies graves.

**Conclusion** : La moitié des médecins de notre panel a intégré dans sa pratique la prescription des AOD mais ils sont rarement à l'origine de la prescription initiale.

## **Abstract**

Although essential for various diseases, VKA constitute a major problem of public health because they induce severe iatrogenic accidents with morbidity-mortality and health cost consequences. In this setting, pharmaceutical industries developed direct oral anticoagulants (DOA).

**Objective**: is to determine if DOA prescription entered the current practice of the general practitioners (GP) inhabitants of Picardy in spite of the brake put by our health authorities.

**Methods**: a quantitative, non-interventional, observational, prospective, multicentre study using a survey randomly dedicated to 500 GP via the URPS institution.

**Results**: 20 % of representative physicians from Picardy responded to the survey. Fifty percent of GP usually prescribe DOA. However, they mainly renew the prescription instead of initiating it. Their reluctance in the introduction of DOA is related to the lack of antidotes and potential adverse effects. The GP perceive as main advantage of DOA the ease to manage, and as inconvenient the lack of antidotes, the problematic management in case of urgent surgery, the risk of severe bleeding, the difficult estimate of observance, as well as complexity of guidelines. 43% of GP notice adverse effects such as minor bleeding (46.5%), gastrointestinal disorder (32.6%), and severe bleeding (27.9%).

**Conclusion**: Half of GP has jointed into their practice DOA, but they renew rather than introducing it.

**Mots clés** : anticoagulants oraux directs (AOD), AVK (anti vitamine K), médecins généralistes, prescription, hémorragies