Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 **N° 52**

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Me Marion LEROY

Née le 20/06/1988 à Vélizy-Villacoublay

Le 03 Avril 2017

Etat des connaissances et des pratiques sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes Réunionnais

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme SUDRIAL

Jury:

Monsieur le Professeur COMBES	**Président**
Monsieur le Professeur SZTARK	**Rapporteur**
Monsieur le Docteur LERUSTE	
Monsieur le Docteur SERRANO	
Monsieur le Docteur SUDRIAL	

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 **N° 52**

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Me Marion LEROY

Née le 20/06/1988 à Vélizy-Villacoublay

Le 03 Avril 2017

Etat des connaissances et des pratiques sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes Réunionnais

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme SUDRIAL

Jury:

Monsieur le Professeur COMBES	**Président**
Monsieur le Professeur SZTARK	**Rapporteur**
Monsieur le Docteur LERUSTE	
Monsieur le Docteur SERRANO	
Monsieur le Docteur SUDRIAL	

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Combes,
Votre attention et votre soutien tout au long de mon parcour me sont d'une aide précieuse. Vous avez accepté de présider ce jury et je vous en suis profondément reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Sztark,
Vous avez accepté de juger ce travail et d'en être le rapporteur et je vous en remercie. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Sudrial,
Je te suis profondément reconnaisante pour ce que tu as fait pour moi tout au long de ce travail. Merci de m'avoir communiquer ton savoir et ta passion de la médecine d'urgence et m'avoir poussée à continuer dans cette voie.

A Monsieur le Docteur Serrano,
Tu as accepté de participer à mon jury de thèse et j'en suis honorée. Merci pour tes précieux conseils, ton enthousiasme et de ta disponibilité.

A Monsieur le Docteur Leruste,
Je vous remercie d'avoir accepter de juger ce travail et de faire partie de mon jury. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance

Aux Docteurs Bashung et Marimoutou,
Je vous remercie de m'avoir communiquer votre enseignement et votre passion de la médecine générale.

Aux personnels du Service des Urgences de Saint-Denis,
Pour votre bonne humeur et votre travail exceptionnel. C'est toujours une satisfaction de travailler avec vous.

A mes parents,
Pour votre soutien permanent, votre écoute et votre aide tout au long de mes études. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

A mes deux soeurs,
Mes plus grandes amies, mon renfort dans la tempête. A Nantes ou au Canada, vous êtes toujours disponibles pour moi et je vous en suis profondément reconnaissante.

A Cécile, Matthias, Thibault et Léa,
Pour avoir étaient mes co-internes exceptionnels, mes collocs, mes compagnons de voyage et cuisiniers. Je suis fière de faire partie de vos amis.

Aux copains de la Réunion et de Métropole, anciens co-internes, futures collègues, traileurs de l'extrême,
Merci pour votre amitié et votre soutien.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES DOCUMENTS EN ANNEXE....6

LISTE DES ABREVIATIONS....7

PARTIE I: INTRODUCTION....8

I. Les différents AOD et leur base pharmacologique....13
1. Inhibiteur direct de la thrombine....14
2. Inhibiteurs du facteur Xa....14
3. Généralités....15
II. Les règles de prescription....16
1. Initiation....16
2. Suivi....17
3. Choix d'un AOD....17
III. Effets indésirables et mesures d'urgence....18
1. Hémorragique....18
2. Que faire dans l'urgence....19
3. Autres....20
IV. Les tests d'hémostase....21
V. Antidote....23
VI. L'utilisation en médecine générale....24
VII. Objectif de l'étude....25

PARTIE II: MATERIEL ET METHODE....26

I. Population étudiée....27
II. Questionnaire....27
III. Déroulement de l'étude....29
IV. Analyse statistique et analyse des données....29

PARTIE III: RESULTATS....31

I. Sujets inclus et profils des médecins répondeurs....32
II. Utilisations et pratiques des AOD....33
1. Taux de prescription et d'initiation d'un traitement par AOD....33
2. Modalités d'initiation du traitement et indications....34
2.1. Les indications d'initiation d'un traitement par AOD....34
2.2. Contre-indications aux AOD....35
2.3. Sélection d'un AOD....35
3. Indications des trois anticoagulants oraux directs....36
4. Examens complémentaires....37
5. Adaptation de la posologie des AOD....38
III. Gestion des situations à risques....39
1. Situations complexes rencontrées au cabinet rendant la prescription d'AOD difficile à gérer....39
2. Gestion de l'insuffisance rénale aiguë....39
3. Arrêt du traitement suite à un effet secondaire grave....39

4. Connaissance d'antidote....40
IV. Opinion générale sur les anticoagulants oraux directs....40

PARTIE IV: DISCUSSION....41

I. Biais et limites de l'étude....42
II. Prescriptions AOD....43
III. Connaissances sur les AOD....44
1. Initiation du traitement....44
2. Les contre-indications....46
3. Les différences entre les AOD....47
4. Indications....48
5. Les examens complémentaires....49
6. Adaptation posologique....50
IV. Gestions des situations difficiles....50
V. Opinion générale 52
VI. Proposition d'une brochure d'information à l'usage des médecins généralistes....53

PARTIE V: CONCLUSION....54

BILBIOGRAPHIE....56

ANNEXES....63

LISTE DES DOCUMENTS EN ANNEXE

Annexe 1: Proposition du GIHP en cas de chirurgie urgente ou d'hémorragie.....54

Annexe 2: Questionnaire transmis aux médecins généralistes.....57

Annexe 3: Brochures d'information sur les AOD.....58

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD : anticoagulant(s) oral(aux) direct(s)
ASMR : amélioration du service médical rendu
AVK : antivitamine K
CHU : centre hospitalo-universitaire
DDJ : dose définie journalière
ESC : european society of cardiology
EP : embolie pulmonaire
FA : fibrillation atriale
FDA : food and drug administration
GIHP : groupe d'intérêt en hémostase périopératoire
HAS : haute autorité de santé
INR : international normalized ratio
ISTH : international society on thrombosis and haemostasis
NFS : numération de la formule sanguine
U/C : urée/créatinine
TCA : temps de céphaline activée
TP : taux de prothrombine

PARTIE I : INTRODUCTION

Pendant plus de soixante ans, l'arsenal thérapeutique des anticoagulants a été dominé par les héparines et les anti-vitamines K. L'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs en 2008 a changé les pratiques médicales et est devenue une prescription plus usuelle. Le praticien, hospitalier ou libéral, est amené à utiliser quotidiennement des traitements anticoagulants dont la maniabilité d'emploi reste une priorité.

L'histoire des anticoagulants remonte à 1916 avec la découverte au Canada de l'héparine par Mc Lean, un étudiant de deuxième année. L'arrivée des anti-vitamines K (AVK) arrive quelques années plus tard par la découverte de leurs effets indésirables et la survenue d'accidents hémorragiques chez le bétail consommateur de trèfles et de mélilot moisis contenant de la dicoumarine. Employé initialement comme mort-aux-rats, son utilisation ne se fera chez l'homme qu'au cours des années cinquante. (1,2,3).
Il faut savoir que l'utilisation des anticoagulants directs, notamment des antithrombines, remonte à 1884 avec l'observation de l'hirudine par John Berry Haycraft dans la salive de sangsue (3).

Alors pourquoi avoir créé un nouvel anticoagulant oral ? L'anticoagulant idéal en médecine serait un anticoagulant qui a une pharmacocinétique prévisible, une marge thérapeutique large, qui n'aurait peu ou pas d'interaction médicamenteuse ou alimentaire et peu d'effets secondaires. Il aurait un antidote en cas d'urgence et serait administrable par voie orale ou intraveineuse. L'élimination du médicament par plusieurs voies permettrait de pouvoir l'administrer aux insuffisants rénaux et hépatiques, populations plus importantes de nos jours.
Enfin il faudrait un médicament qui bloque spécifiquement la formation du thrombus, qui a un effet dose-dépendante et une demi-vie convenable (courte pour l'urgence et la chirurgie et longue en cas de traitement au long court) (4).

Les anti-vitamines K ont de nombreux inconvénients rendant parfois leur utilisation difficile : une surveillance régulière de l'INR (International Normalized Ratio), des interactions médicamenteuses et alimentaires, un index thérapeutique étroit. Les AVK sont la première cause d'hospitalisation pour effet iatrogène. En France, l'enquête ENEIS 1 (2004) et 2 (2009) (5) et l'étude EMIR (6) en 2007 signalent une forte incidence d'évènements iatrogènes liés aux anticoagulants et particulièrement aux AVK. Le nombre de décès suite à une hémorragie sous AVK est évalué à 5000 par an (7,8).

Les anticoagulants oraux directs (AOD) présentent des avantages : rapidité d'action, utilisation simple (dose fixe du fait d'une fenêtre thérapeutique plus large), absence de suivi biologique de routine, adaptation des doses aux facteurs de risques hémorragiques et peu d'interactions avec d'autres médicaments ou aliments (8,9). Ils présentent aussi des inconvénients : risque de saignement plus important chez les personnes de plus de 75 ans, taux plus important de saignements gastro-intestinaux avec le dabigatran, absence de test de laboratoire de routine rapide, seuil hémostatique non connu en cas de chirurgie urgente et une contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (9,10).

L'absence d'antidote, présentée initialement comme un défaut majeur, n'est désormais plus un désavantage avec l'arrivée sur le marché du Praxbind®, antidote du dabigatran (Pradaxa®) en 2016.

La prescription d'anticoagulants oraux (AVK et AOD) ne cesse d'augmenter : 1,49 millions de personnes en ont bénéficié en France en 2013. Le nombre de sujets ayant bénéficié d'au moins un anticoagulant toutes classes confondues en 2013 est évalué à 3,12 millions (7). Le vieillissement de la population est en partie responsable de cette recrudescence.

Le risque de fibrillation atriale (FA) augmente avec l'âge. Dans la population générale de plus de 60 ans, la prévalence de la FA est estimée à 1%. Elle serait de 10% pour les patients de plus 80 ans selon des études réalisées en Europe, aux Etats-Unis et en Australie (11). Ce trouble du rythme est donc une cible majeure du traitement anticoagulant chez des

patients âgés et polypathologiques. Ce sont des patients compliqués à prendre en charge au vu des comorbidités comme l'insuffisance rénale, du grand nombre de médicaments prescrits (risques d'interactions médicamenteuses), et des situations à risques hémorragiques plus nombreuses (troubles de la marche, démence, perte d'autonomie). La revue *Réalités Cardiologiques* estime que 600 000 à 1 million de personnes sont touchées par la fibrillation atriale en France en 2010 (11).

La consommation d'anticoagulants oraux directs a explosé entre 2008 et 2013, parallèlement à une baisse de la prescription d'AVK (Figure 1). Ces derniers restent encore majoritairement prescrits avec 313 millions de doses définies journalières (DDJ) pour les AVK en 2013 contre 117 millions pour les AOD (7). Cette augmentation est en partie expliquée par l'extension des indications des AOD à la FA non valvulaire en 2012. Dans son rapport de Novembre 2013 sur la commission de suivi du rapport bénéfice risque, l'ANSM souligne que dans 48,3% des cas, les AOD ont été prescrits en première intention. L'initiation d'un traitement par AOD a été faite par un médecin généraliste dans un tiers des cas (12).

Le registre GARFIELD est une étude portant sur les sujets atteints de fibrillation atriale dans 35 pays. Le taux de prescription d'AOD passe de 4,5% dans la première cohorte (2010-2011) à 37% dans la 4ème cohorte (2014-2015) (13).

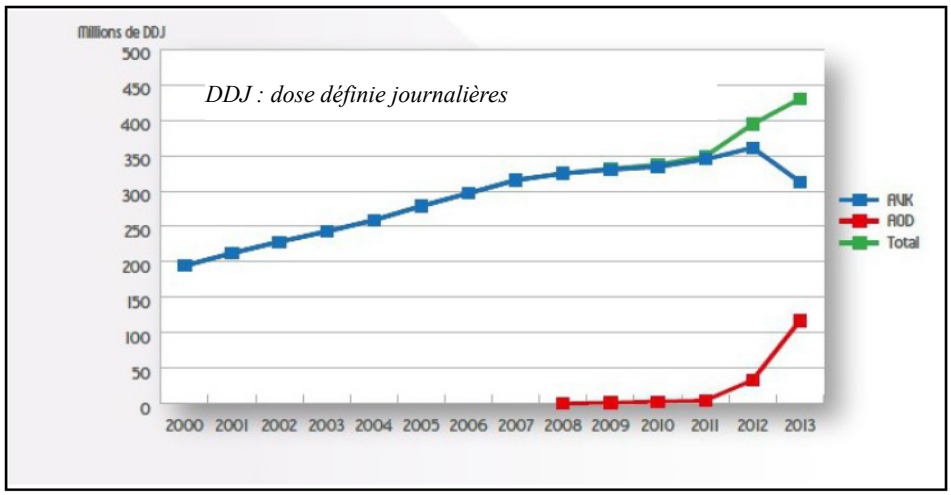


Figure 1 : Evolution des ventes des anticoagulants oraux (7).

Le ximélagatran (Exanta®) est l'un des premiers anticoagulants de cette classe à arriver sur le marché en 2003. Il a été retiré trois ans plus tard du fait de sa toxicité hépatique (14). L'échec des premiers anticoagulants oraux directs a incité à la méfiance des praticiens.

Médicaments devenus incontournables dans la prévention et le traitement des évènements thromboemboliques veineux et la prévention des embolies systémiques de la FA non valvulaire, les AOD font maintenant partie des pratiques quotidiennes en médecine générale. Leur emploi a récemment évolué avec l'arrivée notamment d'antidote spécifique. Le médecin généraliste se doit d'en connaître les modalités de prescription car même s'il n'est pas forcément initiateur du traitement, il est souvent amené à renouveler les prescriptions. Tout traitement doit être évalué selon son rapport bénéfice/risque. Cette évaluation conditionne leur bon usage.

I. Les différents AOD et leur base pharmacologique

Pour comprendre l'utilisation des anticoagulants il faut connaitre la physiopathologie de la coagulation. La cascade de la coagulation est un schéma familier à tous médecins. Pourtant, peu réalisent que le but de cette cascade est de pouvoir amplifier le signal et permettre une coagulation plus rapide. Les anticoagulants oraux directs agissent soit en inhibant de façon sélective la thrombine (pour le dabigatran), soit en inhibant le facteur Xa (pour les xabans : rivaroxaban et apixaban). (Figure 2)

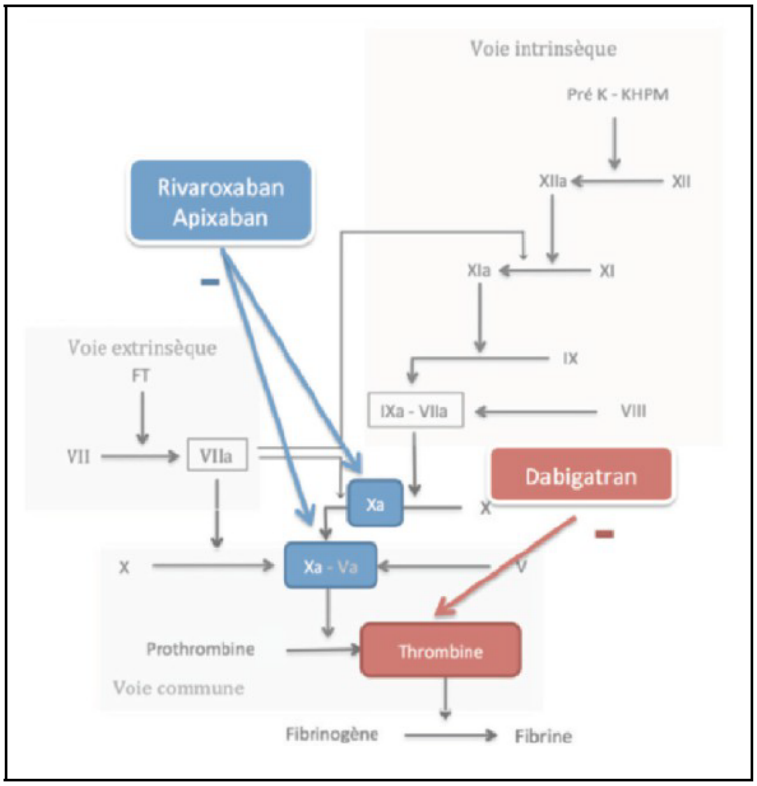


Figure 2 : Cible des AOD dans la cascade de la coagulation (4).

L'ANSM souligne que les AOD sont "une classe de médicaments hétérogènes en termes de recommandations d'utilisation et de profils pharmacologiques" (7). Ces conditions sont à prendre en compte dans la prescription du traitement et rend leur utilisation parfois compliquée.

1. Inhibiteur direct de la thrombine

Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) est commercialisé en France depuis 2008. C'est une prodrogue rapidement convertie en dabigatran. Le dabigatran inhibe de façon sélective et réversible la thrombine (y compris la thrombine liée à la fibrine). Il présente une liaison aux protéines plasmatiques faibles. C'est la raison pour laquelle il peut être dialysé (4,15). Sa demi-vie est de 12 à 14h et se majore en cas d'insuffisance rénale. Les facteurs influençant la pharmacocinétique du médicament sont l'insuffisance rénale, l'âge, le petit poids et le sexe féminin. L'élimination est rénale pour 85% du médicament. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 ml/min) et d'insuffisance hépatique. Chez le patient âgé de plus de 75 ans, il est recommandé de diminuer la posologie : diminution de moitié dans la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse et passage d'un dosage de 150mg à 110mg dans la fibrillation atriale (FA) (7). Il est indiqué dans la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux, la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique dans la FA non valvulaire (16). En décembre 2012, l'agence européenne des médicaments a contre-indiqué l'utilisation du dabigatran chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques du fait d'un risque plus important d'effets secondaires (étude RE-ALIGN) : thrombose de valve, AVC, hémorragies (17).

2. Inhibiteurs du facteur Xa

Ce sont des inhibiteurs directs, réversibles et sélectifs du facteur Xa (libre ou lié).

Le rivaroxaban (Xarelto®) est commercialisé depuis 2009. Sa prise au cours des repas améliore sa biodisponibilité. Il est éliminé par voie rénale pour deux tiers du médicament (un tiers sous forme de métabolites et un tiers sous forme inchangée) et pour le tiers restant par voie fécale sous forme de métabolites. Sa demi-vie est de 5 à 9 h chez les sujets jeunes

(11 à 13h pour les sujets âgés). Les facteurs influençant la pharmacocinétique du médicament sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et l'âge. Il est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique avec coagulopathie et déconseillé en cas d'insuffisance rénale terminale. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue en 2013 dans le traitement des embolies pulmonaires et la prévention de leurs récidives sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. Il a une indication dans la prévention des AVC et embolies systémiques dans la FA non valvulaire et la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie orthopédique (genou et hanche) (18).

L'apixaban (Eliquis®) est commercialisé depuis 2012. L'élimination du médicament se fait par des voies multiples (fécale sous forme de métabolite, rénale, excrétion biliaire et intestinale). Il a une demi-vie de 12h. Les facteurs influençant la pharmacocinétique du médicament sont l'insuffisance rénale, l'âge et le petit poids. Il est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique avec coagulopathie et déconseillé en cas d'insuffisance rénale terminale.

Nouveauté de 2015, l'apixaban a désormais l'AMM dans le traitement de la thrombose veineuse profonde, de l'embolie pulmonaire et dans la prévention de leurs récidives (19). Il avait déjà l'AMM dans la prévention de l'AVC et des embolies systémiques de la FA non valvulaire et la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après chirurgie orthopédique.

3. Généralités

La Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé le service médical rendu des différents AOD permettant d'évaluer leur place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt en matière de santé publique : il est important pour l'apixaban (Avril 2015) et le rivaroxaban (Juin 2013) et il est modéré pour dabigatran (Février 2012). L'amélioration du service médical rendu (ou ASMR permettant d'évaluer le progrès thérapeutique apporté) est mineure par rapport

aux AVK pour l'apixaban (ASMR IV) et n'offre pas d'amélioration pour le dabigatran et le rivaroxaban (ASMR V) (20).

Les AOD sont rapidement absorbés (pic d'activité entre 2h et 4h après la prise) et leur demi-vie est de l'ordre de 12h. Une large variabilité interindividuelle fait que la pharmacocinétique du médicament est parfois difficilement prévisible, de même que les complications hémorragiques (21). Les AVK ont en revanche des demi-vies plus prévisibles : de 8h (pour le Simtron®) à 30h pour le Previscan® et la Coumadine®. La durée d'action anticoagulante des AVK est prolongée après l'arrêt du traitement de 2 à 4 jours (4). La pharmacocinétique des AOD est affectée par la fonction rénale et les médicaments qui agissent sur leur métabolisme (21). En effet, la métabolisation des AOD met en jeu les CYP 3A4 et 5, la p-glycoprotéine (P-gp) et tout médicament interférant avec ces systèmes peut modifier l'intensité de la coagulation des AOD. Pour exemple, le vérapamil, la quinidine ou encore le kétaconazole rentrent en compétition avec le Dabigatran (4,7).

II. Les règles de prescription

1. Initiation

La dose et le nombre de prises diffèrent pour un même anticoagulant suivant l'indication et les particularités du patient (poids, insuffisance rénale,...). Une adaptation de dose est nécessaire dans les situations à risque hémorragique telles que l'insuffisance rénale modérée, l'âge supérieur à 75 ans, et les interactions médicamenteuses.
Avant l'initiation d'un traitement par AOD, il convient d'évaluer la fonction rénale selon la méthode de Cockcroft-Gault, la fonction hépatique et de faire un dosage de l'hémoglobine.

L'HAS considère en 2015 qu'en l'absence d'antidote, la prescription d'AOD reste en

seconde intention dans la prévention de l'AVC et des emboles systémiques dans la FA non valvulaire (16,19) : cela concerne notamment les patients sous AVK mais dont le maintien de l'INR est difficile, les patients contre-indiqués aux AVK et ceux qui acceptent mal les contraintes des AVK. La France reste actuellement le seul pays à préconiser les AVK en première intention dans la fibrillation atriale (22). L'European Society of Cardiology (ESC) recommande en revanche en 2016 un AOD en première intention si le patient est éligible à ce type de traitement (23). Dans le traitement de l'embolie pulmonaire, les recommandations de l'ESC de 2014 ne font pas de préférence entre les AOD et les AVK (24). Les AVK restent les seuls traitements anticoagulants oraux autorisés dans le traitement des évènements thrombo-emboliques veineux dans un contexte d'insuffisance rénale sévère, de thrombophilie (SAPL, déficit en protéine C, S ou antithrombine). En cas de cancer, ce sont les héparines de bas poids moléculaire qui sont recommandées (25). Les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant ne sont pas une indication à un traitement par AOD (4).

2. Suivi

La fonction rénale et l'hémoglobine doivent être évaluées au moins chaque année. La fonction rénale doit être réévaluée en fonction du statut rénal initial du patient et en cas de suspicion de dégradation. Il faut surveiller tous les trois à six mois la créatininémie chez les patients de plus de 75 ans (car plus à risque de deshydratation et d'insuffisance rénale aigue), de poids inférieur à 60 kg ou avec une clairance de la créatinine initiale entre 30 et 60 ml/min (7,20). Si la clairance de la créatinine était initialement inférieure à 30 ml/min, la fonction rénale doit être évaluée tous les 3 mois.

3. Choix d'un AOD

Aucun essai randomisé contrôlé n'a comparé les différents AOD et le choix se fait suivant

les contre-indications et les antécédents du patient (9). Chez les personnes âgées, il faut évaluer la balance bénéfice/risque. Il est souligné l'importance d'une évaluation gériatrique complète (avec calcul des scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED). Le manque d'étude dans les populations âgées amène certains praticiens à prescrire en première intention les AVK (26). L'évaluation régulière, notamment chez les personnes âgées, de l'état d'hydratation et de la filtration glomérulaire est importante et fait partie du suivi.

Les interactions médicamenteuses diffèrent selon l'AOD en raison de leur différent profil pharmacocinétique : le dabigatran sera contre-indiqué en association avec la dronédarone, l'itraconazole et le kétaconazole. Avec la quinidine et le vérapamil, il faudra diminuer la posologie du dabigatran tandis qu'avec le rivaroxaban et l'apixaban, il n'y a pas ou peu d'interaction médicamenteuse.

La remise d'une carte de surveillance au patient est indispensable (4). Du fait de leur demi-vie courte (plus courte que pour les AVK), leur action est très sensible à l'oubli d'une prise. La conduite à tenir en cas d'oubli diffère selon le nombre de prise journalière et l'heure constatée de l'oubli. Il faut réévaluer régulièrement l'adhésion et l'observance au traitement.

III. Effets indésirables et mesures d'urgence

1. Hémorragique

Le principal risque de tout traitement anticoagulant est avant tout hémorragique. Il est majoré dans certaines circonstances : personnes âgées, insuffisance rénale, faible poids, polymédicamenteux, polypathologiques.

Les essais cliniques (RE-LY (27), ROCKET AF (28), ARISTOLE (29)) montrent que le risque hémorragique est comparable entre les AVK et les AOD (avec un nombre d'événements indésirables comparables) : risque plus important d'hémorragie gastro-intestinale notamment pour le dabigatran mais moindre pour les hémorragies

intracrâniennes (7). L'HAS rapporte pour le dabigatran des hémorragies digestives graves plus fréquentes qu'avec la warfarine (30). Il faut souligner que ces études portent sur une durée de suivi très courte et l'évaluation à long terme reste encore à analyser. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés de phase III montre une réduction importante du risque hémorragique intracrânienne par comparaison à la warfarine (31).

En France, deux enquêtes "en vie réelle" NACORA-BR (32) et NACORA-SWITCH (33) présentent des résultats concordant avec les études princeps, notamment sur le risque hémorragique. Il faut souligner que le suivi des patients a été court (respectivement 3 et 4 mois) et qu'une étude à long terme serait nécessaire pour évaluer les effets indésirables de ces médicaments. Une étude à plus long terme réalisée en partenariat avec le Collège National des Généralistes Enseignants est en cours, ayant pour objectif l'évaluation des accidents hémorragiques et thrombotiques des patients sous AVK et sous AOD (Etude CACAO (34)).

Une enquête française a analysé, de novembre 2012 à novembre 2013, les accidents iatrogènes liés aux AOD dans le service des urgences de l'hôpital de la Conception. 19 patients ont été hospitalisés durant cette période pour un accident hémorragique. Il en ressort que sur ces 19 patients, la gravité de l'hémorragie n'était pas en lien avec le nombre de facteurs de risques (35). De plus, l'instauration d'un traitement par AOD chez la moitié des patients de cette étude ne s'est pas faite suivant les recommandations. Il est donc difficile de prévoir le risque hémorragique.

2. Que faire dans l'urgence

En cas de chirurgie ou d'actes invasifs, l'arrêt du médicament doit se faire dans les 24 à 48h avant l'intervention suivant le risque hémorragique. En cas de chirurgie urgente ou de saignement sous AOD, un traitement symptomatique (chirurgie d'hémostase, compressions,...) est recommandé. Si cela s'avère insuffisant, l'administration d'un traitement pro-coagulant doit être envisagée : concentré de complexe prothrombinique non

activé ou concentré de facteurs de coagulation. L'ANSM signale que les données cliniques sont limitées concernant l'utilisation de ces produits (7).

Le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) a émis un ensemble de propositions pour la gestion d'une hémorragie sous AOD et d'une chirurgie urgente (36) (Annexe 1). En cas de chirurgie urgente ou d'accident hémorragique, on peut considérer qu'un taux de médicaments inférieur à 30 ng/ml pour le rivaroxaban et le dabigatran ne doit pas le faire considérer comme la cause d'hémorragie et permet la chirurgie en urgence. Il faut souligner l'absence d'essai clinique dans ce domaine (21,36). Néanmoins, dans le cadre de l'urgence, le seuil hémostatique des AOD n'est pas connu, contrairement aux AVK. Les tests d'hémostases classiques sont perturbés sans qu'on puisse rapporter le désordre hémostatique au degré d'anticoagulation. Il peut donc être difficile d'imputer l'hémorragie aux AOD dans certaines situations (10).

3. Autres

Des accidents thrombotiques ont été rapportés depuis la commercialisation des AOD liés soit à la pathologie sous-jacente, soit à un manque d'efficacité de l'anticoagulant. L'étude RE-ALIGN (37) rapporte un risque plus important de thrombose de valve ou d'AVC chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque mécanique traités par Dabigatran. En décembre 2012, l'agence européenne des médicaments a donc contre-indiqué l'utilisation du dabigatran chez ces patients (7).

D'autres effets indésirables ont été rapportés tels que des troubles digestifs (nausée, diarrhée, douleurs abdominales), des anomalies de la fonction hépatique (observées plus fréquemment avec le dabigatran), des thrombopénies, des infarctus du myocarde (observés dans l'étude de phase III RE-LY pour le dabigatran), un prurit, des éruptions cutanées, ou encore une insuffisance rénale (7,17). Le manque de recul concernant les AOD invite à poursuivre la surveillance liée aux risques et effets secondaires

IV. Les tests d'hémostase

Le manque de recommandations validées concernant la mesure de l'activité anticoagulante des AOD en fait un des points faibles dans les situations à risques et d'urgences (7).

Le temps de thrombine dilué (Haemoclot®) pour le dabigatran et l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban sont maintenant disponibles dans la majorité des laboratoires. L'interprétation des résultats reste difficile surtout dans le contexte de l'urgence (36). En routine, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ne nécessitent pas de suivi d'hémostase spécifique. Cependant, dans certaines situations (suspicion de surdosage, hémorragie, chirurgie urgente), il est nécessaire d'avoir une évaluation de l'activité anticoagulante du médicament par la mesure de l'activité anti-IIa pour le dabigatran et de l'activité anti-Xa pour les xabans. Seul le dabigatran (Pradaxa®) a pour l'instant un antidote commercialisé sous le nom de Praxbind®.

L'ANSM indique que les tests quantitatifs doivent être privilégiés. (Figure 3)

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
INR	NA	NA	NA
Temps Quick – TP (PT*) **Test non spécifique**	NA	**Test qualitatif** Peu sensible	NA
TCA (aPTT*) **Test non spécifique**	**Test qualitatif** Non linéaire à doses élevées	NA	NA
Temps Thrombine – TT **Test non spécifique**	NA	NA	NA
Temps Thrombine Modifié **Test spécifique**	**Test quantitatif**	NA	NA
Temps Ecarine – ECT **Test non spécifique**	**Test quantitatif**	NA	NA
Anti-IIa **Test spécifique**	**Test quantitatif**	NA	NA
Anti-Xa chromogénique **Test spécifique**	NA	**Test quantitatif**	**Test quantitatif**

NA non approprié/applicable
** dénomination anglo-saxonne*

Figure 3 : Tests d'hémostases recommandés (7)

La mesure doit se faire si possible au Tmin, c'est-à-dire avant la prochaine prise prévue, pour avoir les valeurs résiduelles de prise du médicament. Les valeurs au Tmax sont à éviter car beaucoup plus fluctuantes que les valeurs résiduelles. C'est pourquoi en cas de mesure urgente il est important de connaître l'heure de dernière prise du médicament. Il est recommandé d'effectuer une première mesure (à dater par rapport à la prise) puis si possible une seconde mesure au Tmin (7). En l'absence de test d'hémostase spécifique, les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) suggèrent l'utilisation du TCA pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous dabigatran. La relation n'est pas linéaire entre le TCA et l'activité anticoagulante. Le temps de thrombine peut aussi être utilisé. Il a pour avantage de ne pas être influencé par les facteurs de la coagulation. Ainsi, si le temps de thrombine est normal, une anticoagulation par dabigatran peut être exclue. Pour les anti-Xa, le TCA est moins influencé que le TP et il n'influence pas le temps de thrombine.

L'ISTH recommande d'utiliser le TP pour apprécier l'intensité de la coagulation sous rivaroxaban. Il est en revanche difficilement utilisable pour l'apixaban (il peut être normal pour des concentrations thérapeutiques) (38). (Figure 4)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Temps de prothrombine	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps non prolongé à prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de céphaline avec activateur	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de coagulation activée	Temps prolongé ++	Temps prolongé +	Temps prolongé +
Facteurs de coagulation basés sur le temps de quick (II, VII, IX, X)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation basés sur le TCA (VIII, IX, XI)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)
Fibrinogène	Pas d'influence ou diminution (en fonction des réactifs)	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Temps de thrombine	Temps très prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Anticoagulant lupique (DRVVT)	Faux positifs	Faux positifs	Faux positifs
Antithrombinique basé sur anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml
Antithrombinique basé sur anti-IIa	Augmentation d'environ 5-10% par 100 ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence

Figure 4 : Influence des AOD sur les tests d'hémostases (38)

On peut considérer qu'un temps de thrombine normal ou une activité anti-Xa à 0,1U/mL montrent respectivement l'absence de prise de dabigatran ou d'un xaban depuis plusieurs jours (39). Une enquête a été menée dans les hôpitaux de Lyon sur l'intérêt d'effectuer un dosage spécifique des AOD dans des circonstances particulières telles que la chirurgie et les évènements hémorragiques. Il a été retrouvé une grande variabilité interindividuelle et des valeurs très hétérogènes selon les évènements cliniques. Les auteurs exposent le fait qu'on ne pouvait tirer de conclusion sur l'intensité de la coagulation et que les dosages spécifiques ne permettaient pas de prédire le risque hémorragique. L'enquête conclut que les tests d'hémostases spécifiques étaient peu utiles en routine du fait de cette grande variabilité interindividuelle (40).

V. Antidote

Un antidote spécifique du dabigatran, l'idarucizumab (PRAXBIND®) est rentré depuis peu sur le marché européen. Il a été conçu en parallèle du dabigatran. C'est le premier agent de réversion d'un AOD à obtenir l'aval de l'agence européenne du médicament (41). L'idarucizumab réverse l'activité de l'anticoagulant en quelques minutes. L'étude REVERSE AD (42) montre que la réversion s'est faite en quelques minutes et de façon totale et soutenue (l'effet perdure 24h) chez presque tous les patients. Il n'y a pas eu d'effets secondaires graves notés ni d'effet procoagulant (41). L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal de souris humanisé. Il cible directement le dabigatran, sans avoir d'effet sur la cascade de la coagulation (43).

Les antidotes des xabans (andexanet alpha et PER977) sont en phase de développement clinique (21). L'andexanet alpha (ANNEXA ®) est une protéine recombinante. Il n'a pas d'activité procoagulante. Il a une affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa. L'utilisation de l'inhibiteur intra-veineuse montre dans les études que l'effet anticoagulant réapparait une heure après l'arrêt de la perfusion. L'administration devrait donc se faire en continue (43).

La food and drug administration (FDA) lui a donné le statut de médicament orphelin. L'andexanet aplpha a fait l'objet de deux études randomisées de phase III contre placebo : ANNEXA-A et ANNEXA-R (44). Il n'a pour l'instant pas l'AMM en France.

VI. L'utilisation en médecine générale

Quelques études s'intéressent à l'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les médecins libéraux. Une enquête qualitative a été menée auprès de neuf médecins généralistes de Loire-Atlantique d'Octobre 2014 à Mai 2015. Elle souligne la difficulté du changement des pratiques professionnelles alors qu'il existe un anticoagulant connu de longue date, l'antivitamine K. Le ressenti global des médecins généralistes sur les AOD reste relativement bon et leur facilité d'emploi a été notée (45).

Une enquête réalisée entre décembre 2012 et Mai 2013 s'est faite auprès de 224 médecins généralistes exerçant en Alsace (14). Elle s'est faite via un questionnaire. Les résultats exposaient le fait que les médecins généralistes se sentaient moins bien informés que les angiologues et les cardiologues. L'intérêt est croissant pour la prescription des AOD mais leur utilisation reste encore très prudente. Les arguments les plus cités freinant la prescription d'AOD sont le manque de recul et l'absence d'antidote.

Divers outils sont disponibles pour former le médecin à l'utilisation des AOD : la formation médicale continue, les guides de prescriptions, les documents d'information et plan de gestion des risques de l'ANSM, les revues médicales et pharmaceutiques, le e-learning (46). Un site a été créé afin d'aider les médecins dans la prescription des anticoagulants oraux (directs et indirects) : www.thromboclic.fr . Il a été créé par l'unité de médecine vasculaire du CHU de Nancy et du département de médecine générale afin de répondre à plusieurs objectifs : diminuer le nombre d'erreurs médicales, facilité les prescriptions dans le respect des recommandations, favoriser le partage d'information et être accessible à tous partout (47).

VII. Objectif de l’étude

L’évolution des recommandations sur les AOD font de ces molécules des traitements complexes à gérer en ville. Leur utilisation est relativement récente et les modalités de prescription sont en constante évolution.

L'étude était motivée par les changements des recommandations, d'indications et l'arrivée sur le marché d'antidotes des anticoagulants oraux directs.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les connaissances sur l'utilisation et les risques des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes réunionnais.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le ressenti des médecins généralistes et les difficultés rencontrées pour prescrire ce genre de traitement.

PARTIE II : MATERIEL ET METHODE

I. Population étudiée

L'étude a été réalisée auprès des médecins généralistes de l'île de la Réunion. L'île de la Réunion compte 1146 médecins généralistes en 2016 (données du conseil national de l'ordre des médecins) (48). Les critères d'inclusion étaient les praticiens exerçant la médecine générale sur le territoire réunionnais. Les médecins remplaçants étaient inclus dans l'étude. Les médecins généralistes ont été tirés au sort en sélectionnant un cabinet sur deux via la liste des médecins généralistes de l'annuaire santé outre-mer.

II. Questionnaire

Une pré-étude a été réalisée à travers un premier questionnaire. Celui-ci a été envoyé à 47 médecins généralistes afin d'évaluer la pertinence des questions posées. Sept médecins ont répondu à ce premier questionnaire. Ces médecins ont été exclus de la liste de diffusion du questionnaire final. Cela a permis de le modifier afin de mieux répondre à l'objectif principal de l'étude et d'éviter des problèmes de compréhension.

Le questionnaire était anonymisé. Il a été réalisé sous format papier (pour une transmission par fax) et sous format informatique pour un remplissage au décours d'un mail. Le questionnaire était hébergé sur un site protégé avec impossibilité de retour en arrière. Une lettre d'information était annexée au questionnaire afin d'expliquer le but de ce travail et les modalités de remplissage.

Le profil du médecin répondeur était évalué par l'âge et le sexe : trois classes d'âge ont été distinguées (27-35 ans, 35-45 ans et plus de 45 ans).

Le questionnaire comprend 21 questions soit à choix multiples soit par questions fermées.

Le questionnaire se divise en trois parties distinctes (Annexe 2) :

- Première partie : étude des habitus et de l'utilisation des AOD

Cette partie permettait d'évaluer l'usage et les pratiques courantes du médecin généraliste dans la prescription d'un anticoagulant oral direct. Elle répondait à l'objectif principal de l'étude.

Les deux premières questions renseignaient sur la prescription ou non et l'initiation ou non d'AOD par le médecin généraliste.

Les questions 3 à 6 évaluaient :

- les indications d'initiation d'un traitement par AOD.

- les contre-indications posées par le médecin généraliste.

- le choix préférentiel d'un AOD par le médecin en fonction : de l'indication, de la fonction rénale du patient, de l'âge, de son poids, ou absence de préférence.

Les questions 7 à 9 étudiaient le choix de chaque AOD (rivaroxaban, apixaban et dabigatran) dans les indications : prévention des événements thrombo-emboliques veineux, prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques dans la fibrillation atriale non valvulaire, traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.

La question 10 répondait au choix ou non d'un ou plusieurs examens complémentaires lors de l'initiation d'un traitement (fonction rénale avec urée et créatininémie, fonction hépatique, numération formule sanguine et plaquettes, bilan d'hémostase non spécifique avec TP, TCA).

La question 11 posait l'intérêt d'arrêter un traitement antiagrégant plaquettaire si un traitement par AOD doit être initié. La question 12 évaluait dans quelles situations le traitement était adapté : en fonction de l'âge, des situations à risque hémorragiques, du poids.. La question 13 demandait les situations où un test d'hémostase standard était réalisé. La question 18 interrogeait sur le suivi biologique du patient.

- Deuxième partie : gestion des situations à risques

Cette partie évaluait plusieurs items : les situations complexes rencontrées rendant la prescription de ce type de médicament difficile, l'arrêt du traitement suite à un effet secondaire grave et la gestion du traitement lors d'une insuffisance rénale aigue via les questions 14, 15 et 16. La question 17 renseignait sur la connaissance d'antidote ou non. Cette partie permettait de répondre aux objectifs secondaires de l'étude.

- Troisième partie : opinion générale sur les AOD

Les questions 19 et 20 renseignaient sur le ressenti du médecin généraliste sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs. La dernière question sondait le médecin traitant sur l'information qu'il pouvait recevoir concernant ces médicaments. Elle permettait aussi de répondre aux objectifs secondaires.

III. Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude qualitative, prospective, transversale de type enquête déclarative de pratique et enquête d'opinion sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en médecine générale.

Après appel téléphonique, la transmission du questionnaire se faisait par fax ou par mail (via un lien questionnaire Google). La liste des médecins généralistes ainsi que leur téléphone ont été obtenus via l'annuaire Santé Outre-mer de l'Océan Indien (Édition 2015). Les données ont été recueillies de fin Juin 2016 à début Novembre 2016.

IV. Analyse statistique et analyse des données

Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de nombre de praticiens. Une comparaison entre médecins initiateurs de traitement par AOD et ceux non initiateurs a été

faite pour certains résultats. Cela permettait d'évaluer si une différence de réponses apparaissait entre les deux groupes.

Les variables qualitatives ont été évaluées par le test de Chi 2 ou par le test de Fisher. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées via le site BiostaTGV.

PARTIE III : RESULTATS

I. Sujets inclus et profils des médecins répondeurs

- 333 médecins ont reçu le questionnaire par fax et 91 médecins ont reçu le questionnaire par mail, soit un total de 424 médecins contactés.
- 74 médecins généralistes ont répondu au questionnaire, soit un taux de participation de 17,4 %.

2 questionnaires transmis par fax n'ont pas pu être interprétés car illisibles. (Figure 5)

- Sur les 72 médecins de l'étude, 40 étaient des hommes (55,5%) et 32 des femmes (44,5%). 11 médecins ont entre 27 et 35 ans (soit 15,3%), 16 ont entre 35 et 45 ans (soit 22,2%) et la majorité soit 45 médecins généralistes ont plus de 45 ans (62,5%).

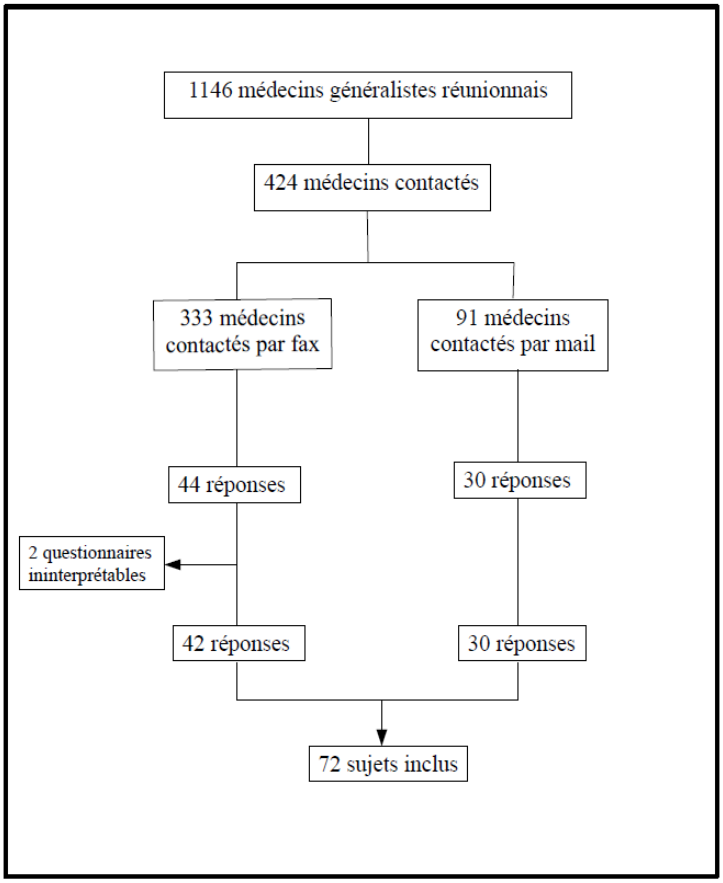


Figure 5 : diagramme de flux

II. Utilisations et pratiques des AOD

1. Taux de prescription et d'initiation d'un traitement par AOD

90,3% des médecins sondés prescrivent des AOD. (Tableau 1) Trente-sept médecins généralistes, soit 51,4%, initient eux-mêmes un traitement par AOD. Le tableau 1 représente le nombre de médecins initiateurs d'un traitement par AOD suivant le sexe et l'âge.

Tableau 1: Initiation d'un traitement par AOD

Caractéristiques	Initie (N=37)	N'initie pas (N=35)	P value
Hommes	23 (62%)	17 (48,6%)	0,34
Femmes	14 (38%)	18 (51,4%)	0,34
27-35ans	8 (21,6%)	3 (8,6%)	0,19
35-45ans	**4 (10,8%)**	**12 (34,3%)**	**0,02**
Plus de 45ans	25 (67,6%)	20 (57,1%)	0,46

Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).

37,1% des praticiens n'initient pas un traitement par AOD du fait du manque d'informations concernant le traitement, 42,9% du fait de l'absence d'antidote, 22,9% à cause des effets secondaires des médicaments, 22,9% du fait de l'absence de dosage à disposition et 17,1% considèrent qu'il n'y a pas d'indication en médecine générale.

Les autres raisons avancées par les médecins généralistes sont la prescription initiale par un spécialiste ou l'avis d'un spécialiste avant de mettre en route le traitement pour 11% d'entre eux.

2. Modalités d'initiation du traitement et indications

Dans les tableaux qui sont représentés ci-dessous, les p-value représentent la différence entre initiateurs et non initiateurs d'un traitement par anticoagulant oral direct.
Les lignes des tableaux surlignées en rouge représentent les réponses fausses ou non indiquées dans les recommandations.

2.1. Les indications d'initiation d'un traitement par AOD (Tableau 2)

26,4% des médecins posent l'indication un traitement par AOD en première intention dans la fibrillation atriale non valvulaire. La moitié des médecins prescrivent des AOD lorsque un patient sous AVK à un INR difficile à maintenir, et ce sont en majorité des médecins initiateurs de traitement (avec une différence significative entre les deux groupes). La maladie thrombo-embolique veineuse est la deuxième indication retenue pour 45,8% des médecins.

Tableau 2: Indication d'initiation d'un traitement par AOD:

Caractéristiques	Tous les praticiens (N=72)	Initiateur (N=37)	Non initiateur (N=35)	P value
En 1ère intention dans la FA	19 (26,4%)	12 (32,4%)	7 (20%)	0,29
MTEV	33 (45,8%)	28 (75,7%)	5 (14,2%)	1,31
Maintien INR difficile	**37 (51,4%)**	**24 (64,9%)**	**13 (37,1%)**	**0,03**
Contre-indication AVK	25 (34,7%)	12 (32,4%)	13 (37,1%)	0,8
Patient qui accepte mal les contraintes des AVK	31 (43,1%)	18 (51,4%)	13 (37,1%)	0,35

Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).
AOD: Anticoagulant oral direct; FA: fibrillation atriale; MTEV: maladie thrombo-embolique veineuse; INR:International Normalized Ratio; AVK: antivitamine K.

Les médecins avaient la possibilité de mettre une autre réponse. Il en ressort pour trois d'entre eux le choix d'un avis spécialisé avant l'initiation d'un traitement.

2.2. Contre-indications aux AOD (Tableau 3)

34,7% des médecins généralistes contre-indiquent la prescription d'un AOD chez les personnes âgées de plus de 75 ans et 27,8% les contre-indiquent chez les personnes de petits poids (moins de 60 kg). On note que 8 médecins sur 10 posent la contre-indication de l'insuffisance rénale et 50% en cas d'insuffisance hépatique.

34 médecins (soit 47%) contre-indiquent à la fois en cas d'insuffisance rénale et à la fois en cas d'insuffisance hépatique.

Il n'existe pas de différence significative entre le médecin initiateur et non initiateur de traitement (avec p>0,05) dans les tous les items de la question.

Tableau 3: Contre-indications d'un AOD

Caractéristiques	Tous les praticiens (N=72)	Initiateur (N=37)	Non initiateur (N=35)	P value
Patients agés	25 (34,7%)	13 (35,1%)	12 (34,2%)	0,9
Insuffisant rénal	61 (84,7%)	33 (89,1%)	28 (80%)	0,33
Insuffisant hépatique	36 (50%)	19 (51,3%)	17 (48,6%)	0,8
Petits poids	20 (27,8%)	9 (24,3%)	11 (31,4%)	0,4

Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).

2.3. Sélection d'un AOD (Tableau 4)

La question exposait le choix préférentiel d'un AOD par rapport à un autre en fonction de plusieurs items : l'indication de l'AOD, la fonction rénale du patient, l'âge du patient, le poids. Le dernier item était l'absence de préférence. Pour 45,8% des médecins, la sélection de l'anticoagulant se fera suivant son indication. En revanche, 45,8% des médecins interrogés ne font pas de préférence dans le choix d'un AOD.

Tableau 4: Modalités de sélection d'un AOD

Caractéristiques	Tous les praticiens (N=72)	Initiateur (N=37)	Non initiateur (N=35)	P value
Indication	33 (45,8%)	19 (51,3%)	14 (40%)	0,33
Fonction rénale	20 (27,8%)	11 (29,8%)	9 (25,7%)	0,7
Age	15 (20,8%)	7 (18,9%)	8 (22,8%)	0,68
Poids	8 (11,1%)	5 (13,5%)	3 (8,6%)	0,5
Pas de préférence	33 (45,8%)	14 (37,8%)	19 (54,3%)	0,16

Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).

A la question "Pensez-vous qu'il existe des indications différentes entre les trois AOD disponibles", 51,4% des médecins généralistes interrogés ont répondu non sans qu'il n'y ait de différence entre médecins prescripteurs et non prescripteurs.

3. Indications des trois anticoagulants oraux directs (Tableau 5)

Le choix des AOD était proposé suivant les trois indications. Les résultats sont représentés dans le tableau 5.

Les médecins interrogés rapportent ne pas savoir pour :

- 33,3% d'entre eux dans l'indication de prévention des événements thrombo-emboliques veineux
- 38,9 % dans l'indication de prévention des AVC et emboles systémiques
- 33,3% dans l'indication de traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.

20,8% choisiraient le dabigatran dans le traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.

Dans les indications prévention des événements thrombo-emboliques veineux et traitement des thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire, le rivaroxaban a été le plus sélectionné ($p<0,001$) par rapport au dabigatran ou à l'apixaban.

Tableau 5: Indication de l'AOD

Caractéristiques	Tous les praticiens (N=72)	Initiateur (N=37)	Non initiateur (N=35)	P value
Prévention des événements thrombo-emboliques				
Pradaxa®	16 (22,2%)	6 (16,2%)	10 (28,6%)	0,26
Xarelto®	**33 (45,8%)**	**22 (62,8%)**	**11 (31,4%)**	**0,02**
Eliquis®	14 (19,4%)	10 (27%)	4 (11,4%)	0,13
Ne sait pas	**24 (33,3%)**	**6 (16,2%)**	**18 (51,4%)**	**0,001**
Prévention AVC/emboles FA non valvulaire				
Pradaxa®	19 (26,4%)	10 (27%)	9 (25,7%)	0,9
Xarelto®	**23 (31,9%)**	**16 (43,2%)**	**7 (20%)**	**0,04**
Eliquis®	19 (26,4%)	15 (40,5%)	4 (11,4%)	0,007
Ne sait pas	**28 (38,9%)**	**7 (18,9%)**	**21 (60%)**	**<0,001**
Traitement TVP/EP				
Pradaxa®	15 (20,8%)	7 (18,9%)	8 (22,9%)	0,68
Xarelto®	**31 (43,1%)**	**22 (59,4%)**	**9 (25,7%)**	**0,004**
Eliquis®	15 (20,8%)	9 (24,3%)	6 (17,1%)	0,56
Ne sait pas	**24 (33,3%)**	**5 (13,5%)**	**19 (54,3%)**	**<0,001**

Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).
AVC: accident vasculaire cérébral; FA: fibrillation atrial; TVP: thrombose veineuse profonde; EP: embolie pulmonaire.

4. Examens complémentaires (Tableau 6)

Concernant la nécessité d'examens complémentaires lors de l'introduction du traitement, 12,5% des médecins interrogés n'envisagent pas d'examen complémentaire.

Parmi ceux qui envisagent des examens complémentaires :

- 93,7% font une urée et créatinine.
- 68,3% font une fonction hépatique
- 52,4% NFS, plaquettes
- 25,4% font un bilan d'hémostase standard (TP, TCA)

Les médecins ayant choisi de faire à la fois la fonction rénale, la fonction hépatique et la numération de la formule sanguine sont au nombre de 24 soit 33%. Parmi eux 17 (70,8%) initient des traitements par AOD et 7 (29,2%) n'en n'initient pas, avec p = 0,025.

Le tableau 6 représente les paramètres biologiques prescrits dans le suivi des patients.

Tableau 6: suivi biologique du patient

Caractéristiques	Tous les praticiens (N=72)	Initiateur (N=37)	Non initiateur (N=35)	P value
U/C tous les ans	38 (52,8%)	21 (56,7%)	17 (48,5%)	0,63
U/C tous les 3 mois si insuffisant rénal	48 (66,7%)	26 (70%)	22 (62,8%)	0,61
U/C tous les 3 mois si personnes agées	44 (61,1%)	25 (67,6%)	19 (54,2%)	0,33
NFS/plaquettes tous les ans	30 (41,7%)	19 (51,3%)	11 (31,4%)	0,09
Bilan de coagulation	6 (8,3%)	2 (5,4%)	4 (11,4%)	0,42

Les résultats sont exprimés en nombre de praticiens (pourcentage).
U/C: urée/créatininémie; NFS: numération formule sanguine.

5. Adaptation de la posologie des AOD

Les adaptations de posologies ont été choisies pour les réponses suivantes :

- pour les personnes âgées par 39 médecins, soit 54,2%
- pour les situations à risques hémorragiques en fonction des comorbidités pour 35 médecins (48,6%)
- en cas d'interactions médicamenteuses pour 22 médecins (30,6%)
- en cas de poids inférieur à 60 kg pour 32 médecins (44,4%)
- en cas d'insuffisance rénale modérée pour 31 médecins (43,1%)

13 médecins généralistes ne font pas d'adaptation posologique. Parmi ces 13 médecins, 3 médecins initient des traitements par AOD et 10 n'en initient pas (p = 0,03). 8 sont prescripteurs et 5 ne le sont pas (avec p=0,001).

III. Gestion des situations à risques

1. Situations complexes rencontrées au cabinet rendant la prescription d'AOD difficile à gérer

Les situations difficiles à gérer rencontrées en médecine générale sont :

- les complications hémorragiques pour 23,6%
- l'insuffisance rénale aiguë pour 12,5% des praticiens
- l'absence de test spécifique disponible rapidement pour 12,5%
- les suspicions de surdosages pour 9,7%
- les complications thrombo-emboliques pour 2,8%

65,3% des praticiens n'ont pas rencontré de situations complexes au cabinet.

2. Gestion de l'insuffisance rénale aiguë

En cas d'insuffisance rénale aiguë, 65,3% des médecins interrogés adressent leur patient aux urgences, 44,4% d'entre eux arrêtent le traitement et 5,6% des médecins font un test spécifique d'hémostase. Aucun des médecins sondés ne font de test non spécifique d'hémostase.

Les médecins avaient la possibilité de mettre une autre réponse. Il en ressort pour trois d'entre eux le choix d'un avis spécialisé, pour un médecin une adaptation de posologie et pour un autre médecin une correction de l'insuffisance rénale aigue.

3. Arrêt du traitement suite à un effet secondaire grave

Onze médecins (soit 15,3%) ont déjà arrêté un traitement du fait d'un effet secondaire grave : 5 pour hémorragies digestives, 2 pour hémorragie non précisée, 1 pour intolérance hépatorénale, 1 pour insuffisance rénale fonctionnelle et 1 pour un hématome sous dural.

En couplant les résultats avec les médecins ne faisant pas d'adaptation de posologie et ceux qui ne connaissent pas les contre-indications (insuffisance rénale et insuffisance hépatique), on ne note pas de différence significative entre les médecins ayant eu un effet secondaire grave et ceux qui n'en n'ont pas eu. Deux médecins sur les onze ayant eu des effets

secondaires graves ont fait tous les examens complémentaires recommandés lors de l'initiation d'un traitement par AOD (p=0,246).

4. Connaissance d'antidote

63,9% des médecins (soit 46 sujets) n'ont pas connaissance d'antidote des anticoagulants prescrits. Parmi ceux ayant connaissance d'antidote : 80% (soit 20 médecins) ont répondu le dabigatran (Pradaxa®) pour l'anticoagulant ayant un antidote, 24% ont répondu apixaban (Eliquis®) et 28% ont répondu le rivaroxaban (Xarelto®).

IV. Opinion générale sur les anticoagulants oraux directs

45 médecins (soit 62,5%) ont rapporté ne pas se sentir à l'aise avec l'utilisation des AOD. Parmi eux, 71% (soit 32 médecins) font partie de ceux qui n'initient pas de traitement par AOD.

58 médecins (soit 80,6%) sont convaincus de l'efficacité des AOD. Parmi les 14 médecins qui ne sont pas convaincus de l'efficacité, 10 prescrivent des AOD. Sur les 14 médecins, 11 ont répondu à la question suivante ne pas être bien informé.

45 médecins (soit 62,5%) ont rapporté ne pas avoir l'impression d'être bien informé. Le choix de l'information serait par internet/mail pour 41,2% d'entre eux, par revue médicale pour 35,3% d'entre eux, par courrier pour 15,7% et par formation médicale continue pour 70,6%.

PARTIE IV : DISCUSSION

I. Biais et limites de l'étude

L'étude comporte un certain nombre de biais et de limites. La taille de l'échantillon est faible avec un taux de réponses très modeste. Ce taux est cependant retrouvé dans deux thèses de médecine générale portant sur le même sujet (49,50).
Il est possible que les médecins intéressés par le sujet répondent plus facilement au questionnaire conduisant à un biais de recrutement.
Le sexe ratio Homme/ Femme est représentatif de la population générale des médecins en France avec 55,5% d'hommes et 44,5% de femmes. Le conseil de l'ordre rapporte en 2016 54% d'hommes et 46% de femmes en médecine générale (48). En revanche, on retrouve un pourcentage de femmes plus important que les chiffres rapportés par le conseil de l'ordre concernant les DOM-TOM en 2013 (35% de femmes). On retrouve dans notre enquête un pourcentage plus important de médecins de moins de 35 ans (15%) et un pourcentage moins élevé de médecins de plus de 45 ans (62%) par rapport à la démographie médicale des DOM-TOM en 2013 : 6% pour les moins de 35 ans et 71% pour les plus de 45 ans (51).

L'étude est faite sur un mode déclaratif. Le questionnaire a été envoyé par fax ou par mail ce qui peut être critiquable. Les résultats des questionnaires ne sont pas obtenus immédiatement, laissant un délai de réflexion et un contrôle des réponses non vérifiable. En effet, les médecins avaient l'opportunité de se renseigner. Cela expose à un biais de réponse (ou mesure). Une démarche porte-à-porte aurait pu éviter ce biais.

Deux questions n'ont pas été analysées dans les résultats. La première (question 11) posait le problème de l'arrêt d'un traitement antiagrégant plaquettaire si un traitement par AOD doit être initié. Etant donné l'absence de recommandation et le caractère très pointu de la question mettant le spécialiste (cardiologue, angiologue) en première ligne, il a été décidé de ne pas exploiter les résultats. La deuxième question (question 13) demandait les situations où un test d'hémostase standard était réalisé. La pertinence de cette question étant discutable et les résultats n'apportant aucune discussion, les résultats de cette question n'ont à nouveau pas été exploités.

II. Prescriptions AOD

La prescription d'AOD est devenue usuelle en médecine générale puisque 90% des médecins sondés en prescrivent. Ce chiffre montre que connaître les recommandations et les conditions de prescription semblent incontournables à l'heure actuelle pour un médecin généraliste.

On constate dans l'étude un fort taux d'initiation de traitement par AOD par les médecins généralistes (51,4%). Ce résultat est bien au-delà des chiffres retrouvés dans les différentes enquêtes présentées ci-dessous et cela indique l'absence de réticence à utiliser ce type de traitement.

Étonnamment, alors que l'antidote du dabigatran est arrivé sur le marché, l'absence d'antidote est citée dans notre enquête comme une raison de non initiation du traitement pour 43% des médecins. On retrouve dans les résultats une connaissance d'antidote pour 36,1% des médecins. Cette méconnaissance peut expliquer la réticence à prescrire un anticoagulant oral direct.

Une autre raison freinant l'initiation est le manque d'information concernant les AOD (37% des médecins) : cela peut s'expliquer soit par un manque d'informations concrètes (visite de délégués médicaux, formation médicale continue), soit parce que le médecin considère que le recul vis-à-vis de ces médicaments n'est pas suffisant pour légitimer sa prescription. Une enquête réalisée en France par Krieger entre décembre 2012 et mai 2013 sur la prescription d'AOD en médecine libérale (médecins généralistes, cardiologues et angiologues) rapporte un taux d'instauration du traitement chez 27% sur les 150 médecins généralistes interrogés. Les principales raisons freinant la prescription d'AOD étant le manque de recul, l'absence d'antidote et les précautions d'emplois (11). Cette différence peut s’expliquer par le fait que cette enquête a été réalisée très tôt dans l'histoire des anticoagulants, alors que les autorisations de mise (AMM) sur le marché français venaient tout juste de sortir. Nous avons actuellement plus de recul sur leur utilisation. Dans cette même enquête de Krieger, il est rapporté que 80% des médecins généralistes prescrivent des AOD dans leur pratique quotidienne (11). L'évolution croissante des ventes des AOD mentionnée dans le rapport de l'ANSM de 2014 (7) explique probablement le pourcentage retrouvé dans notre étude (90% contre 80% dans l'enquête de Krieger).

Une autre enquête réalisée en France appelée étude CACAO (34) ayant pour objectif d'évaluer le profil des patients traités par AOD a montré que le prescripteur initial était pour

18,2% un médecin généraliste et pour 71,8% un cardiologue. De part sa spécialité, le cardiologue rencontre plus de patients présentant une fibrillation atriale ou une maladie thrombo-embolique veineuse et explique cet écart si important.

L'enquête *Fibrillation atriale et traitement anticoagulant : point de vue du médecin généraliste, du cardiologue et du patient*, réalisée en France en 2011, a évalué les modalités de découverte d'une fibrillation atriale et l'initiation d'un traitement anticoagulant au sein de médecins généralistes et de cardiologues libéraux. Elle rapporte que les premiers médecins contactés pour des symptômes en lien avec une fibrillation atriale sont des médecins généralistes pour 52% des patients mais que le diagnostic est fait pour 63% par des cardiologues contre 27% des médecins généralistes. L'initiation d'un traitement anticoagulant (dans cette étude par AVK) s'est faite le plus souvent par un cardiologue mais le suivi était réalisé par le médecin généraliste (52). L'initiation par un autre spécialiste est une autre raison retrouvée dans notre travail pour la « non initiation du traitement ». Le cardiologue est de fait amené à rencontrer plus de pathologies relevant des AOD que le médecin généraliste et est de fait plus à l'aise dans la maniabilité de ces traitements. Cela pourrait expliquer la différence entre le pourcentage de médecins prescrivant des AOD et ceux les initiant.

III. Connaissances sur les AOD

1. Initiation du traitement

Deux indications majeures sont retenues dans l'étude par les médecins généralistes pour l'initiation d'un traitement : la gestion difficile d'un patient sous AVK et la maladie thrombo-embolique veineuse. Le médecin généraliste est amené à suivre son patient de manière plus régulière que le spécialiste et c'est lui qui sera confronté au problème de la labilité de l'INR et aux refus des prises de sang par le patient. En revanche, un patient stable sous AVK ne doit pas conduire à un changement de traitement par AOD (20). On constate que peu de médecins vont initier un AOD si un patient est contre-indiqué aux AVK. Il est possible que certains médecins considèrent que si un patient est contre-indiqué aux AVK, il le sera pour les AOD. La majorité des médecins ne prescrivent pas d'AOD en première intention dans la fibrillation atriale non valvulaire, en accord avec les recommandations de l'HAS (20). Trois études pilotes évaluant les AOD vs warfarine dans la fibrillation atriale non valvulaire sont à

l'origine de cette indication : l'étude RE-LY (27) pour le dabigatran, l'étude ROCKET-AF (28) pour le rivaroxaban et l'étude ARISTOLE (29) pour l'apixaban. Au cours de notre enquête, de nouvelles recommandations internationales élaborées par l'European Society of Cardiology sont apparues en 2016. Elles préconisent un traitement par AOD en première intention dans la fibrillation atriale non valvulaire pour les patients éligibles à ces traitements (23). Nos résultats sont donc en accord avec les recommandations françaises au cours de l'année 2016.

Une autre indication retenue dans notre enquête est la maladie thrombo-embolique veineuse pour 45,8% des médecins. C'est une bonne indication en médecine générale où le relais héparine-AVK semble plus compliqué. Trois études pivots se sont intéressées à cette indication : EINSTEIN (53) (pour le rivaroxaban), AMPLIFY (54) (pour l'apixaban) et RE-COVER (55) (pour le dabigatran). En France, l'AMM dans cette indication ne concerne que le rivaroxaban et l'apixaban. L'apixaban a eu une extension de son AMM en Avril 2015 pour le traitement des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes mais reste indiqué selon l'HAS en seconde intention, alors que le rivaroxaban peut se prescrire en première intention. Selon les recommandations de l'ESC 2014 (24), les AOD se présentent comme une alternative aux AVK sans hiérarchisation préférentielle. Le choix revient donc à l'appréciation du prescripteur. L'American College of Chest Physicians a établi des recommandations en 2016 sur l'anticoagulation dans la maladie thrombo-embolique veineuse : un anticoagulant oral direct est préconisé de préférence (recommandation de grade 2B) par rapport aux AVK (56).
Des scores ont été créés afin de prédire la qualité d'anticoagulation d'un patient par AVK tel que le score SAME-TT2R2 au travers différents items : sexe, origine ethnique, âge, antécédents, traitement en cours et tabac. Cela permet d'évaluer si un patient sera bien anticoaguler par AVK et d'orienter son choix vers un traitement par AOD en cas de score défavorable aux AVK (57). Ce score peut être très intéressant en médecine générale pour initier un traitement anticoagulant et évaluer la balance bénéfice-risque pour l'une ou l'autre des classes d'anticoagulants oraux.

2. Les contre-indications

L'insuffisance rénale est une contre-indication connue par les médecins généralistes pour 84,7% d'entre eux. En revanche, seulement 50% des praticiens contre-indiquent les AOD en cas d'insuffisance hépatique ce qui parait peu. Le patient âgé a été cité à tord pour 25 médecins généralistes (soit 34,7%) comme étant une contre-indication à la prescription d'AOD : les médecins interrogés ne sont donc pas réticents à anticoaguler par AOD ces patients. De même, peu de médecins (27,8%) contre-indiquent les AOD en cas de patient de petit poids (inférieur à 60 kg), conformément aux recommandations. L'ANSM souligne que cela n'est pas une contre-indication mais que cela doit amener à la prudence et à une adaptation de la posologie du traitement (7). Les recommandations françaises et internationales contre-indiquent un traitement par dabigatran en cas d'insuffisance rénale avec une clairance inférieure à 30 ml/min et d'insuffisance hépatique. L'apixaban et le rivaroxaban ne sont pas recommandés en cas de clairance inférieure à 15 ml/min et contre-indiqués en cas d'atteinte hépatique et de coagulopathie (7). L'insuffisance hépatique est peu courante en pratique et le profil de ces patients est moins touché par la FA et les maladies thrombo-embolique veineuses.

Le sujet âgé reste une préoccupation pour tous médecins. Une enquête réalisée en France à partir d'un cas clinique et d'un questionnaire a interrogé des cardiologues, des médecins généralistes et des gériatres sur l'anticoagulation du sujet âgé. Elle a montré que l'âge était un point décisif dans l'initiation d'un traitement anticoagulant (58). Les personnes âgées sont souvent sous-anticoagulées : les comorbidités, les complications liées à l'âge (risque de chute, démence, fragilité) expliquent la méfiance du praticien à anticoaguler ce type de patient.

Dans l'article "*L'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés : les limites de la médecine fondée sur les preuves?"* (59), les auteurs soulignent que l'âge des patients dans les études princeps n'est pas représentatif de la vraie vie avec des patients plus jeunes. Cette limite des études princeps est une des raisons freinant la prescription d'AOD chez le sujet âgé. Des méta-analyses et des études en vie réelle ont été publiées pour évaluer ce risque lié à l'âge. La méta-analyse de Sardar et al. des études randomisées ciblant les personnes âgées de plus de 75 ans n'a pas montré de sur-risque hémorragique chez cette classe de patient. Elle a inclu sur les 10 essais randomisés 25 031 sujets âgés. les sujets participant aux essais sont en meilleure santé que la population générale dans cette tranche

d'âge, ayant moins de comorbidités et de médicaments (60).
Des études en "vie réelle" telle que NACORA-BR (32) et NACORA-SWITCH (33) en France ou encore MEDICARE (61) aux Etats-Unis n'ont pour l'instant pas réfuté les résultats des études pilotes. Il faut souligner que ce sont des études ayant fait un suivi sur un court terme des effets secondaires des AOD.
Le registre GARFIELD-AF expose dans les différentes cohortes de 2010 à 2015 un âge moyen de 70 ans lors de la découverte de la fibrillation atriale (13). Le patient atteint de fibrillation atriale est donc un patient âgé mais cela ne doit pas amener à sous-anticoaguler cette classe de patient.
Notre étude montre donc de façon rassurante et justifiée que la plupart des médecins ne contre-indique pas ces patients à une anticoagulation par AOD.

3. Les différences entre les AOD

Plus de la moitié des médecins, qu'ils soient initiateurs ou non initiateurs, ne font pas de différence entre les trois AOD disponibles sur le marché français. Ce pourcentage très élevé montre que les différences pharmacologiques de chaque molécule ne sont pas connues. Les trois anticoagulants oraux directs sont reconnus comme une classe identique d'anticoagulant. Il existe pourtant des différences à connaître au niveau de la pharmacocinétique de chaque molécule : l'absorption, le métabolisme et l'élimination ne sont pas comparables. L'ANSM signale pourtant que "les AOD représentent une classe non homogène de molécules en termes de profils pharmacocinétiques" (7). Les populations particulières telles que les personnes âgées, de petit poids (inférieure à 60 kg), insuffisants rénaux (clairance inférieure à 50 ml/min) ou hépatiques n'ont pas les mêmes recommandations de prescriptions suivant la molécule utilisée. Le patient âgé, même s'il ne représente pas une contre-indication au traitement, reste quand même un sujet à risques et des réductions de doses peuvent-être envisagées, notamment avec l'utilisation du dabigatran. Ces différences sont donc à prendre en compte dans le choix d'un AOD (7). Ces modalités peuvent rendre la prescription parfois délicate et le manque de connaissance peut exposer à des difficultés en médecine générale.

Dans notre étude, deux options sont déterminantes dans le choix d'un AOD en particulier : l'indication pour 45,8% des médecins et la fonction rénale du patient pour 27,8%. Ces deux

conditions semblent en effet indiscutable dans la préférence d'une molécule à une autre et ne sont pourtant pas assimilées chez la majorité des praticiens. En effet, le dabigatran n'a pas l'AMM dans le traitement de l'embolie pulmonaire et la TVP et le niveau de clairance contre-indiquant les molécules n'est pas le même entre les xabans (rivaroxaban et apixaban) et le dabigatran.

Le nombre de médecins à avoir posé l'indication du traitement et la fonction rénale comme modalité de sélection d'un AOD est minoritaire. Les différences entre chaque anticoagulant ne sont pas claires.

Les deux autres modalités que sont l'âge (pour 20,8% des médecins) et le poids (pour 11,1% des médecins) doivent amener le plus souvent à une réduction de posologie mais ne permet pas de sélectionner un AOD de façon préférentielle. Une étude canadienne ayant pour objectif de comparer les différentes caractéristiques de chaque AOD via une recherche Pubmed souligne l'absence d'essai confrontant chaque AOD entre eux (9).

4. Indications

La prescription du rivaroxaban (Xarelto®) dans la prévention de la thrombose veineuse en chirurgie et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse est bien connu. En revanche, la prescription des autres molécules dans ces indications est moins claire.La nouvelle indication de l'apixaban dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse est connue pour seulement 20% des praticiens sondés. L'indication est récente (2015) et explique ce chiffre modique.

Dans la prévention des AVC et emboles dans la FA, 40% des médecins initiateurs choisiront le rivaroxaban et l'apixaban et 27% choisiront le dabigatran. Toutes ces molécules ont l'AMM dans cette indication. L'utilisation des trois AOD dans la fibrillation atriale n'est donc pas évidente pour les médecins sondés.

Peu de médecins vont citer tous les AOD ayant l'AMM pour chaque indication. Plus d'un tiers des médecins sondés ont répondu ne pas savoir et sont pour la grande majorité non initiateurs de traitement.

On remarque un choix préférentiel pour le rivaroxaban (Xarelto®). Dans le rapport de l'ANSM de 2014 sur les anticoagulants en France, le rivaroxaban arrive en tête des ventes par rapport aux deux autres anticoagulants oraux directs (7). Le rivaroxaban est le deuxième à

arriver sur le marché français en 2009, après le dabigatran (en 2008) mais est depuis 2013 plus utilisé que ce dernier. La différence majeure entre ces deux molécules étant la contre-indication chez l'insuffisant rénal sévère, pathologie non négligeable chez la personne âgée, cela peut expliquer cette inégalité de prescription. Quand à l'apixaban, il est arrivé sur le marché beaucoup plus tard en 2012.

5. Les examens complémentaires

On note une bonne connaissance des examens complémentaires, notamment du contrôle de la fonction rénale à l'initiation du traitement pour 93,7% des médecins sondés et de la fonction hépatique pour 68,3%. En revanche seulement un tiers des médecins prescrivent tous les examens recommandés par l'HAS (fonction rénale, fonction hépatique et une NFS) (20). Autrement dit, moins de la moitié (46%) des médecins qui initient un traitement par AOD va faire tous les examens recommandés ce qui est relativement modeste. Les atteintes rénales et hépatiques sont recherchées car elles permettent d'éliminer une des contre-indications au traitement. La NFS est souvent oubliée. Le bilan d'hémostase n'est pas recommandé et est pourtant réalisé par 25% des médecins sondés.

Le suivi biologique est réalisé de manière adéquate en cas d'insuffisance rénale connue ou chez le patient est âgé. Deux tiers des médecins suivent la fonction rénale tous les trois mois chez l'insuffisant rénal et la personne âgée. Le suivi de la NFS ne se fait que pour 50% des praticiens. Peu de praticiens demandent un test d'hémostase pour le suivi du patient ce qui est en accord avec les recommandations. Les tests biologiques d'hémostase sont inutiles car ininterprétables dans le suivi et en l'absence de situation d'hémorragie. Un laboratoire Lyonnais a étudié toutes les demandes de dosages spécifiques des AOD sur une période de 9 mois lors d'une chirurgie ou un événement hémorragique. Il en ressort une grande variabilité entres les patients. Les tests d'hémostases standards étaient parfois perturbés alors que le dosage spécifique était normal et inversement. Les auteurs concluaient au fait que le dosage spécifique de l'activité anticoagulante des AOD ne permettait pas d'évaluer l'intensité de la coagulation et de prédire le risque hémorragique (40).

6. Adaptation posologique

L'adaptation des posologies en cas de situation hémorragique, d'insuffisance rénale, chez un patient âgé, d'interaction médicamenteuse ou encore de petits poids est peu réalisée. Les dosages diffèrent pour chaque molécule, en fonction des comorbidités et des indications. Cela rend la prescription difficile. Ce sont pourtant des situations à risques et pouvant entraîner des complications hémorragiques (7). Il est à rappeler que même pour le médecin qui reconduit un traitement par AOD, la survenue de situations à risques doit parfois conduire le praticien à arrêter un traitement, qu'il soit prescrit par le spécialiste ou non. Parmi les 13 médecins qui ne font pas d'adaptation de posologie, 8 médecins prescrivent des AOD. Prescripteur ou initiateur du traitement, le médecin se doit donc d'en connaître les modalités de prescriptions et justifier un renouvellement d'ordonnance.

IV. Gestions des situations difficiles

Les situations les plus rencontrées pouvant rendre la prescription de ce type d'AOD difficile en médecine générale sont les complications hémorragiques (23,6% des médecins) puis l'insuffisance rénale aiguë (12,5%) et les tests biologiques non disponibles rapidement en ville (12,5%). Les tests biologiques tels que la mesure de l'activité anti-IIa du dabigatran ou la mesure de l'activité anti-Xa des xabans sont disponibles dans la majorité des laboratoires en ville. Ces tests ne sont pas à faire en routine pour un suivi du traitement. Des situations particulières telles que le surdosage, les hémorragies, une chirurgie urgente ou encore une inobservance peuvent conduire à pratiquer ces tests spécifiques d'hémostase (7,20). En médecine générale, c'est le surdosage et l'inobservance qui vont conduire à la prescription de ces tests. Les autres situations que sont la chirurgie urgente et l'hémorragie devant faire conduire le patient aux urgences. Le dosage de l'activité des AOD met un jour pour être disponible au laboratoire en ville. L'étude rapporte que la plupart des médecins interrogés (soit 65,3%) n'ont pas rencontré de situation complexe ce qui amène à penser que les AOD sont des traitements relativement commodes à un usage en libéral.

L'insuffisance rénale aiguë chez un patient sous AOD reste un problème difficile à gérer en médecine libérale et deux tiers des praticiens adressent leur patient aux urgences. Il n'existe

pas de recommandation sur la conduite à tenir face à une dégradation aiguë de la fonction rénale. L'insuffisance rénale peut être liée à différentes causes. Faire le diagnostic étiologique, entreprendre une thérapeutique tout en gérant l'anticoagulation du patient paraît complexe à gérer au cabinet.
Peu de praticiens font un test spécifique d'hémostase ce qui est discutable. Le test spécifique d'hémostase (activité anti-IIa et anti-Xa des AOD) se justifie dans les cas de suspicion de surdosage (7). L'insuffisance rénale aiguë peut motiver l'arrêt du traitement suivant le dosage de la clairance, notamment pour le rivaroxaban qui a une élimination rénale à 85%.

On constate que 15% des médecins ont arrêté le traitement suite à un effet secondaire grave, le plus souvent suite à une complication hémorragique digestive. Ce taux reste très important. Au total, 8 médecins ont arrêté le traitement (soit 11%) suite à une hémorragie (toute origine confondue). Dans les essais randomisés, le taux d'hémorragies graves rapportées est de 3,11% par an pour le dabigatran (étude RE-LY (27)), 5,6% par an pour le rivaroxaban (étude ROCKET (28)) et 2,13% par an pour l'apixaban (étude ARISTOLE (29)).
Dans notre enquête, quand on confronte les médecins ayant eu des effets secondaires graves avec ceux qui ne font pas d'adaptation de posologie et qui ne respectent pas les contre-indications, on ne note pas de différence significative. Cela montre que l'adaptation des posologies ou le respect des contre-indications n'est pas en cause dans la survenue de ces effets secondaires. On constate en revanche un pourcentage plus important de médecins ayant eu un effet secondaire grave et n'ayant pas fait tous les examens recommandés dans l'initiation d'un traitement : 9 des 11 médecins ayant eu un effet secondaire grave contre 39 des médecins qui n'en n'ont pas eu ne font pas tous les examens biologiques recommandés. Bien que ce résultat ne soit pas significatif (p=0,2), il pourrait expliquer pour une part ce taux important d'effets secondaires. Une autre raison pouvant expliquer ce chiffre est que le taux d'effets secondaires graves n'est pas évalué par année mais sur l'ensemble de la pratique médicale du médecin. Une méta-analyse comparant l'efficacité et la sureté des AOD en comparaison à la warfarine a montré un risque plus important d'hémorragies gastro-intestinales. En revanche, le risque d'hémorragie intracrânienne, d'AVC et de mortalité était significativement réduit (62).
Une autre étude en "vie réelle", réalisée dans des hôpitaux Italiens et Allemands rejoint ces résultats avec un taux d'hémorragies intracrâniennes plus important pour les AVK et un taux

d'hémorragie digestives plus important pour les AOD. Il n'est pas précisé dans l'étude le choix de l'AOD (63). On retrouve en effet dans notre enquête un nombre plus important d'arrêts suite à une hémorragie digestive.
Une enquête intéressante a été réalisée par un médecin généraliste sur le recueil pendant un an de tous les effets secondaires et indésirables des traitements de ses patients. Elle a montré que les effets indésirables étaient très largement sous-déclarés. L'auteur a extrapolé ses résultats et indique "qu'un médecin généraliste français devrait en moyenne déclarer annuellement 9,8 effets indésirables" (64).
Peut-on alors considérer qu'il existe une sous-estimation des événements hémorragiques digestifs sous AOD?

Enfin, un des points notables de cette enquête est que peu de médecins, soit moins d'un tiers, ont connaissance d'antidote. L'arrivée récente de l'Idarucizumab (Praxbind®) sur le marché pharmaceutique, l'antidote du dabigatran (Pradaxa®), explique probablement cette méconnaissance. Une information complémentaire des médecins sur les antidotes serait nécessaire.

V. Opinion générale

L'opinion des médecins généralistes interrogés montre que l'utilisation des AOD en pratique courante reste quelque chose de difficile et que le manque d'information est important. En revanche, la grande majorité des médecins de l'étude est convaincu de leur efficacité et a une bonne appréciation des AOD. Le taux d'initiation d'un AOD est conséquent et montre l'enthousiasme croissant pour ces molécules.
Les modes d'informations souhaités par les médecins sont essentiellement par formation médicale continue et par internet.
Un site créé par l'unité de médecine vasculaire du CHU de Nancy appelé www.thromboclic.fr est un outil pouvant aider le médecin dans la prescription d'AOD (47).

VI. Proposition d'une brochure d'information à l'usage des médecins généralistes

A l'issue de ce travail, une brochure d'information en annexe 3 regroupant les recommandations de l'HAS, de l'ANSM et du GIHP a été proposée. Une aide à la décision permettrait aux médecins généralistes réunionnais d’avoir une attitude plus consensuelle et plus uniciste. Trois brochures d'information pour les trois AOD en vente sur le marché français ont été proposées. Dans cette brochure, il est exposé les indications avec les posologies, les contre-indications et situations à risques, les examens complémentaires et les mesures d'urgences. (Annexe 3)

PARTIE V : CONCLUSION

Les anticoagulants oraux directs sont des traitements devenus plus usuels en pratique libérale. Les recommandations évoluent rapidement et l'arrivée d'antidotes en font des médicaments intéressants. Ces changements ont justifiés cette enquête. Les modalités d'initiation, les contre-indications et les indications sont connues par les médecins généralistes. En revanche, les particularités de chaque anticoagulant oral direct, les populations à risques et l'arrivée d'antidotes sont méconnues. Elles sont pourtant capitales pour éviter un effet secondaire ou une complication et adapter le traitement. L'évolution constante des indications et de la gestion de ces molécules peut expliquer les difficultés rencontrées pour prescrire un AOD en médecine générale.

Les AVK gardent toujours une place dans ces prises en charges car l'anticoagulant idéal n'existe pas pour l'instant et les AOD représentent une alternative à l'anticoagulation. C'est une classe de médicaments hétérogènes et leur maniablité reste parfois difficile à gérer. Maîtriser l'usage de ces traitements est indispensable.

Ce travail m'a permis de faire un état des lieux des connaissances en médecine générale à la Réunion et de proposer une aide à l'utilisation des anticoagulants oraux directs.

BILBIOGRAPHIE

1. Meyer G. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. Revue Des Maladies Respiratoires. 2011; 28 (8):951–53.

2. Monsuez JJ. Les anti-vitamines K : Une histoire rurale. Archives Des Maladies Du Coeur et Des Vaisseaux - Pratique. 2016; 247:33–35.

3. Lévesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. La Revue de Médecine Interne. 2004; 25:315–17.

4. Yavordios S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. Revue Francophone Des Laboratoires, Hémostase. 2014; 463:37–51.

5. Michel P, Minodier C, Lathelize M, Moty-Monnereau C, Domecq S, Chaleix M, et al. Enquêtes Nationales sur Les Evénements Indésirables Graves Associés aux Soins. 2011; 109.

6. Afssaps. Compte rendu de la réunion de la Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008 - Etude EMIR (effets indésirables des médicaments : incidence et risque) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux" 20 mai 2008.

7. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.

8. Ledroit M, Megne Wabo M, Berroneau A, Mouton C, Pucheu Y, Xuereb F, Breilh D. Optimisation du bon usage des anticoagulants oraux directs (ACOD) via une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2016; 436.

9. Douketis J, David Bell A, Eikelboom J, Liew A. Approche à l'égard des nouveaux anticoagulants oraux en pratique familiale. Le médecin de famille canadien. 2014; 60:504–511.

10. Mertes PM, Sirieix D. Mal-être chez les anticoagulants directs oraux. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2013; 32(10):648–49.

11. Le Heuzey JY, Marijon E, Lepillier A, Fiorina L, Charlemagne A, Tavergne T et al. La fibrillation atriale : données démographiques. Réalites Cardiologiques. 2010.

12. ANSM. Commission du suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé. Compte-rendu du rapport du 26 Novembre 2013.

13. Kakkar A. Global status of GARFIELD-AF. Anticoagulation and atrial fibrillation (AF): real life data from the GARFIELD-AF Registry. Congrès ESC 2015. Septembre 2015; Londres.

14. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2015; 64(2):68–75.

15. Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs. Académie Nationale de Médecine. Juin 2014.

16. HAS. Commission de la transparence, Pradaxa. Avis 17 décembre 2014.

17. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. Actualités pharmaceutiques. Supplément formation. 2014; 541.

18. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Xarelto. Juin 2013.

19. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Eliquis. Avril 2015.

20. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non vitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto). Juillet 2013.

21. SFNV, GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose) sous la direction de Derex L, Sié P. Hémorragie intracérébrale sous anticoagulants oraux directs, Les préconisations de la SFNV. Mai 2014, réactualisation juin 2016.

22. Leblanc RM. Les anticoagulants oraux directs. Option Bio. 2015; 531:22-24

23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016; 37 (38):2893–2962

24. Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. European Heart Journal. 2014; 35(43):3033–73

25. Mahé I. Quelle place pour les antivitamines K en 2016 ?. Journal Des Maladies Vasculaires, 50e congrès de Collège Français de Pathologie Vasculaire. 2016; 41(2):85.

26. Martin-Kleisch A, D'Almeida AR, Leclercq M, Carolet C, Zulfiqar AA. AOD : prudence d'utilisation chez le sujet âgé ? À propos d'un cas et revue de la littérature. Journal Européen Des Urgences et de Réanimation. 2016; 28(1):21–25.

27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009; 361(12):1139–51.

28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011; 365(10):883–91.

29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011; 365(11):981–92.

30. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Pradaxa, nouvelles indications. Février 2012.

31. Kundu A, Sen P, Sardar P, Chatterjee S, Kapoor A, McManus DD. Intracranial Hemorrhage with Target Specific Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. International Journal of Cardiology. 2016; 203:1000–1002.

32. CNAMTS en collaboration avec l'ANSM. Etude 'en vie réelle' du bénéfice/risque des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Etude NACORA-BR du projet NACORA. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. 23 Juin 2014.

33. ANSM Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation Etude NACORA-SWITCH. 26 Juin 2014.

34. Frappé P, Cogneau J. Nouveaux anticoagulants oraux : à qui les prescrivons-nous ?. Étude Cacao / phase 1. 9ème édition Congrès de Médecine Générale France. Mars 2015. Paris

35. Bodin-Hullin A, Monges P, Torro D, Michelet P, Tamet C, Bornet C, Gensollen S. Les Anticoagulants oraux directs : analyse des accidents iatrogènes dans le service des urgences de l'hôpital de la conception. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2016; 51(2):141–46.

36. Samama CM, Pernod G, Albaladejo P et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP). Les NACO dans la vie de tous les jours (poids, insuffisance rénale sous jacente, traitement du surdosage, choix du produit...). MAPAR 2013:71-79

37. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. The New England Journal of Medicine. 2013; 369(13):1206–14.

38. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas JB, et al. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ?. Rev Med Suisse. 2014; 10:326-333

39. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). La Presse Médicale. 2015; 44(7–8):772–78.

40. Morin AM, Desmurs Clavel HDC, Vial TV, Bost SB, Ffrench PF, Ninet JN. Dosage spécifique des anticoagulants oraux directs : discussion de l'intérêt d'un dosage biologique spécifique. Journal Des Maladies Vasculaires. 2015; 40(2):120.

41. J-M M. Le NACO qui a son propre inhibiteur. Revue Francophone des Laboratoires. 2015; 476:19

42. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. The New England Journal of Medicine. 2016; 373(6):511–20.

43. Righini M. Actualités concernant les anticoagulants oraux directs. Journal Des Maladies Vasculaires, 50e congrès de Collège Français de Pathologie Vasculaire. 2016; 41(2):85–86.

44. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. New England Journal of Medicine. 2015; 373(25):2413–24.

45. Leblanc C, Pistorius MA, Planchon B, Brebion N, Pottier P. Ressenti des médecins généralistes sur les anticoagulants oraux directs : enquête qualitative menée auprès de neuf médecins généralistes en Loire-Atlantique. Journal Des Maladies Vasculaires, 50e congrès de Collège Français de Pathologie Vasculaire. 2016; 41(2):140.

46. Rua De Lima C, Léger D, Desmoulière A. Maîtriser la dispensation des anticoagulants oraux directs pour améliorer la qualité de vie des patients. Actualités Pharmaceutiques. 2015; 54(548):41–44.

47. Benayad H, Toussaint-Hacquard M, Wahl D, Boivin JM. Www.thromboclic.fr : Un site pour l'accompagnement des médecins dans l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux: dabigatran et rivaroxaban. La Recherche Européenne en Télémédecine. 2015; 4:3-7.

48. Bouet P , Rault JF, Le Breton-Lerouvillois G. Conseil National de l'ordre des médecins. Atlas de la démographie médicale. Situation au 1er Janvier 2016.

49. Giaume L. Prescription et suivi des anticoagulants oraux directs en médecine générale. Thèse de médecine, Paris: Université Paris-Descartes. 2015.

50. Méar FX. Les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale: modalités de prescription et perception par les généralistes. Thèse de médecine. Nantes: Université de Nantes. 2014.

51. Le Breton-Lerouvillois G, Rault JF. Conseil National de l'ordre des médecins. La démographie médicale en région DOM-TOM. Situation en 2013.

52. Liard F, Le Heuzey JY, Aliot E, Mabo P, Leenhardt A. Fibrillation atriale et traitement anticoagulant: point de vue du médecin généraliste, du cardiologue et du patient. La Presse Médicale. 2013; 42(7–8):259-270

53. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2010; 363(26):2499–2510.

54. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013; 369(9):799–808.

55. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2009; 361(24):2342–52.

56. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016; 149(2):315–52.

57. Palareti G, Antonucci E, Lip GYH, Testa S, Guazzaloca G, Falanga A, et al. The SAME-TT2R2 Score Predicts the Quality of Anticoagulation Control in Patients with Acute VTE. A Real-Life Inception Cohort Study. Thrombosis and Haemostasis. 2016; 115(6):1101–8.

58. Fuchs P, Vogel T, Lang PO. L'anticoagulation du patient âgé en fibrillation atriale : que prescrivent les cardiologues, les gériatres et les médecins généralistes ? La Revue de Médecine Interne. 2015; 36(8):509–15.

59. Vogel T, Lang PO, Kaltenbach G, Karcher P. L'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés : les limites de la médecine fondée sur les preuves ?. La Revue de Médecine Interne. 2015; 36(12):840–42.

60. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of the American Geriatrics Society. 2014; 62(5):857–64.

61. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. JAMA Internal Medicine. 2015; 175(1):18–24.

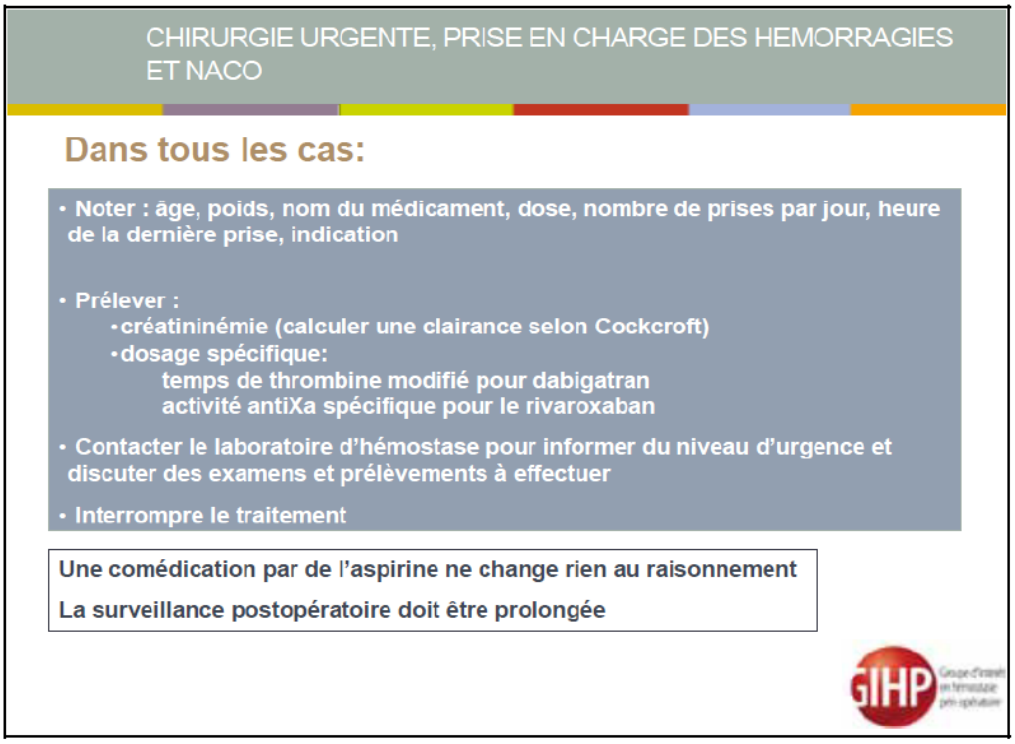
62. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2014; 383(9921):955–62.

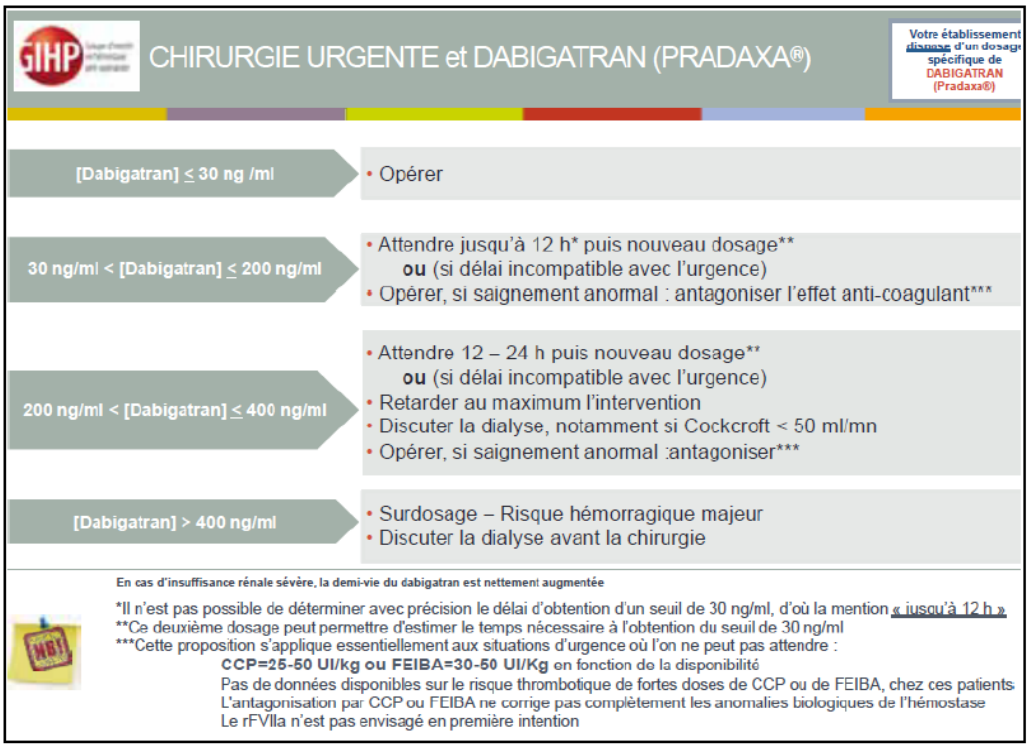
63. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, Masotti L, Nitti C, Vanni S, Giorgia, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. International Journal of Cardiology. 2017; 227:261–66.

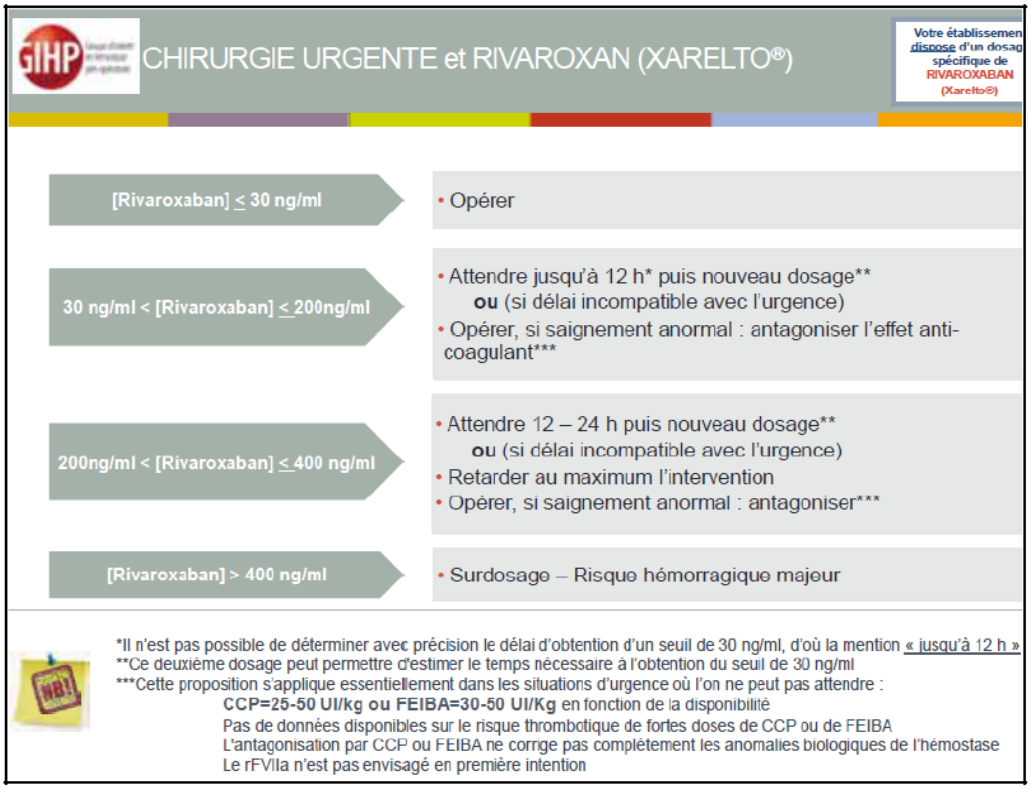
64. Grange JC. Un an de Recueil Prospectif Systématique et D'analyse Des Effets Indésirables Dus Aux Médicaments, Aux Dispositifs Médicaux Ou Aux Procédures En Médecine Générale. Thérapie. 2012; 67(3):237–42.

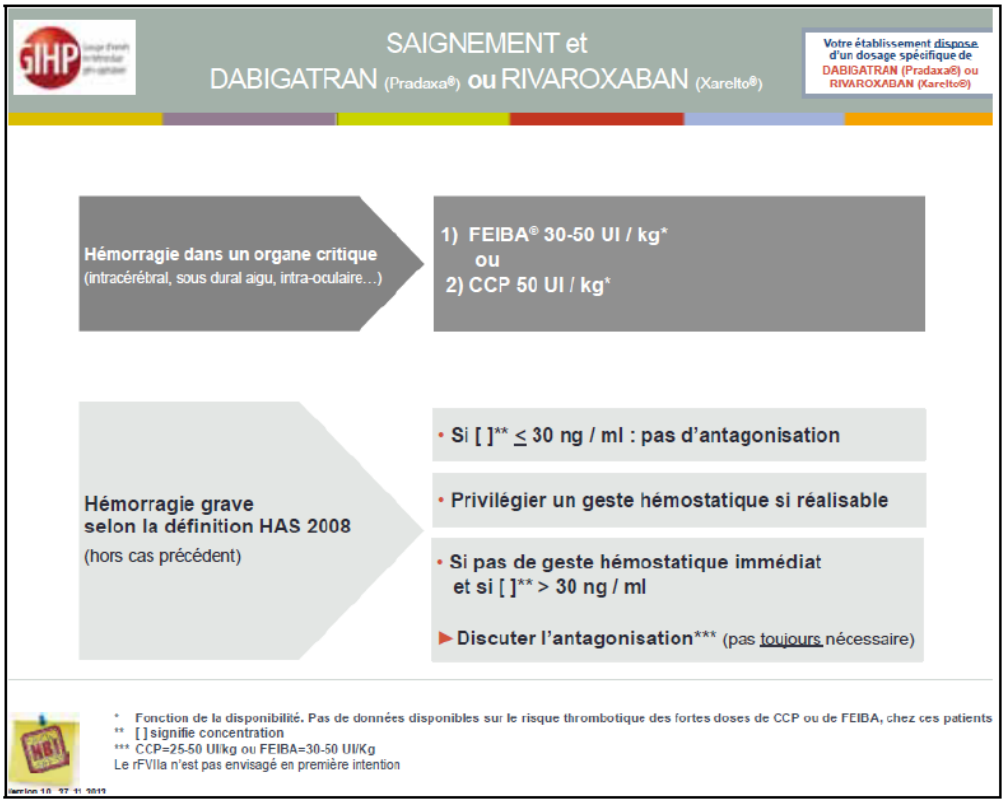
ANNEXES

Annexe 1: Proposition du GIHP en cas de chirurgie urgente ou d'hémorragie. [36]

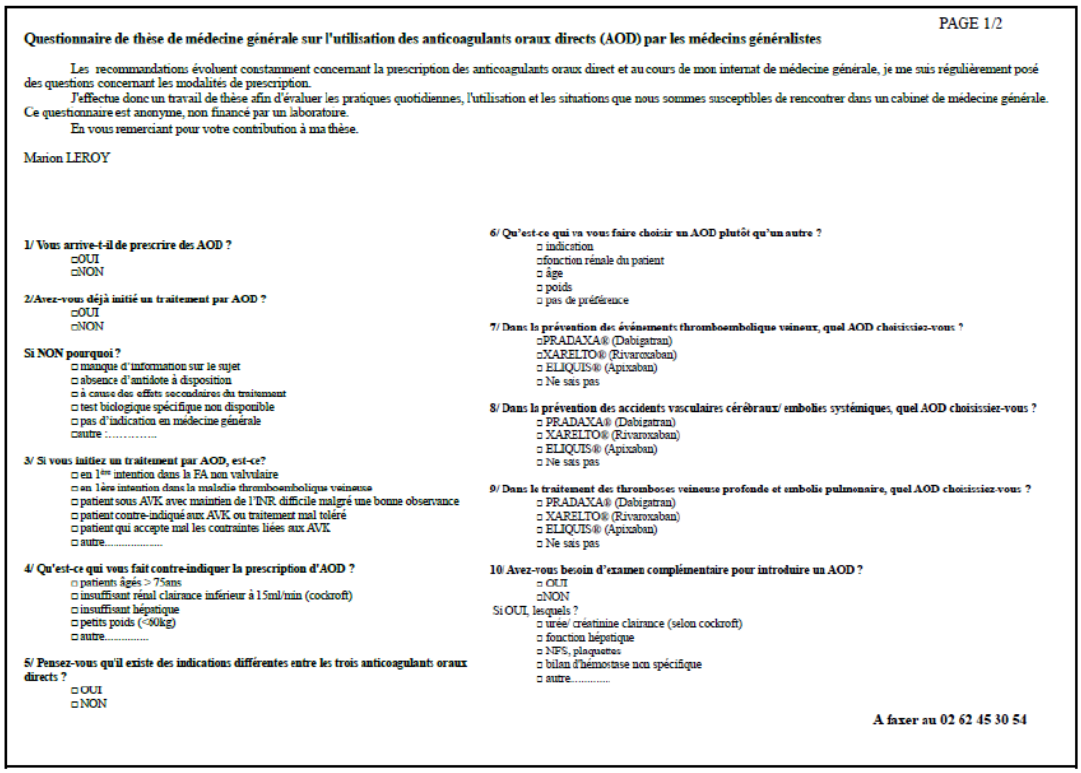





CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXAN (XARELTO®)
Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de RIVAROXABAN (Xarelto®)
[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml
• Opérer
30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 200ng/ml
• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
• Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
200ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/ml
• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
• Retarder au maximum l'intervention
• Opérer, si saignement anormal : antagoniser***
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml
• Surdosage – Risque hémorragique majeur
*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml
***Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :
CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA
L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention


SAIGNEMENT et
DABIGATRAN (Pradaxa®) ou RIVAROXABAN (Xarelto®)
Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de DABIGATRAN (Pradaxa®) ou RIVAROXABAN (Xarelto®)
Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire…)
1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
ou
2) CCP 50 UI / kg*
Hémorragie grave
selon la définition HAS 2008
(hors cas précédent)
• Si [ ]** ≤ 30 ng / ml : pas d'antagonisation
• Privilégier un geste hémostatique si réalisable
• Si pas de geste hémostatique immédiat et si [ ]** > 30 ng / ml
► Discuter l'antagonisation*** (pas toujours nécessaire)
* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** [ ] signifie concentration
*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Annexe 2: Questionnaire transmis aux médecins généralistes



PAGE 1/2

Questionnaire de thèse de médecine générale sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) par les médecins généralistes

Les recommandations évoluent constamment concernant la prescription des anticoagulants oraux direct et au cours de mon internat de médecine générale, je me suis régulièrement posé des questions concernant les modalités de prescription.

J'effectue donc un travail de thèse afin d'évaluer les pratiques quotidiennes, l'utilisation et les situations que nous sommes susceptibles de rencontrer dans un cabinet de médecine générale. Ce questionnaire est anonyme, non financé par un laboratoire.

En vous remerciant pour votre contribution à ma thèse.

Marion LEROY

1/ Vous arrive-t-il de prescrire des AOD ?
- ☐OUI
- ☐NON

2/Avez-vous déjà initié un traitement par AOD ?
- ☐OUI
- ☐NON

Si NON pourquoi ?
- ☐ manque d'information sur le sujet
- ☐ absence d'antidote à disposition
- ☐ à cause des effets secondaires du traitement
- ☐ test biologique spécifique non disponible
- ☐ pas d'indication en médecine générale
- ☐autre :……..

3/ Si vous initiez un traitement par AOD, est-ce?
- ☐ en 1ère intention dans la FA non valvulaire
- ☐ en 1ère intention dans la maladie thromboembolique veineuse
- ☐ patient sous AVK avec maintien de l'INR difficile malgré une bonne observance
- ☐ patient contre-indiqué aux AVK ou traitement mal toléré
- ☐ patient qui accepte mal les contraintes liées aux AVK
- ☐ autre……

4/ Qu'est-ce qui vous fait contre-indiquer la prescription d'AOD ?
- ☐ patients âgés > 75ans
- ☐ insuffisant rénal clairance inferieur à 15ml/min (cockroft)
- ☐ insuffisant hépatique
- ☐ petits poids (<80kg)
- ☐ autre……

5/ Pensez-vous qu'il existe des indications différentes entre les trois anticoagulants oraux directs ?
- ☐ OUI
- ☐ NON

6/ Qu'est-ce qui va vous faire choisir un AOD plutôt qu'un autre ?
- ☐ indication
- ☐fonction rénale du patient
- ☐ âge
- ☐ poids
- ☐ pas de préférence

7/ Dans la prévention des événements thromboembolique veineux, quel AOD choisissiez-vous ?
- ☐PRADAXA® (Dabigatran)
- ☐XARELTO® (Rivaroxaban)
- ☐ ELIQUIS® (Apixaban)
- ☐ Ne sais pas

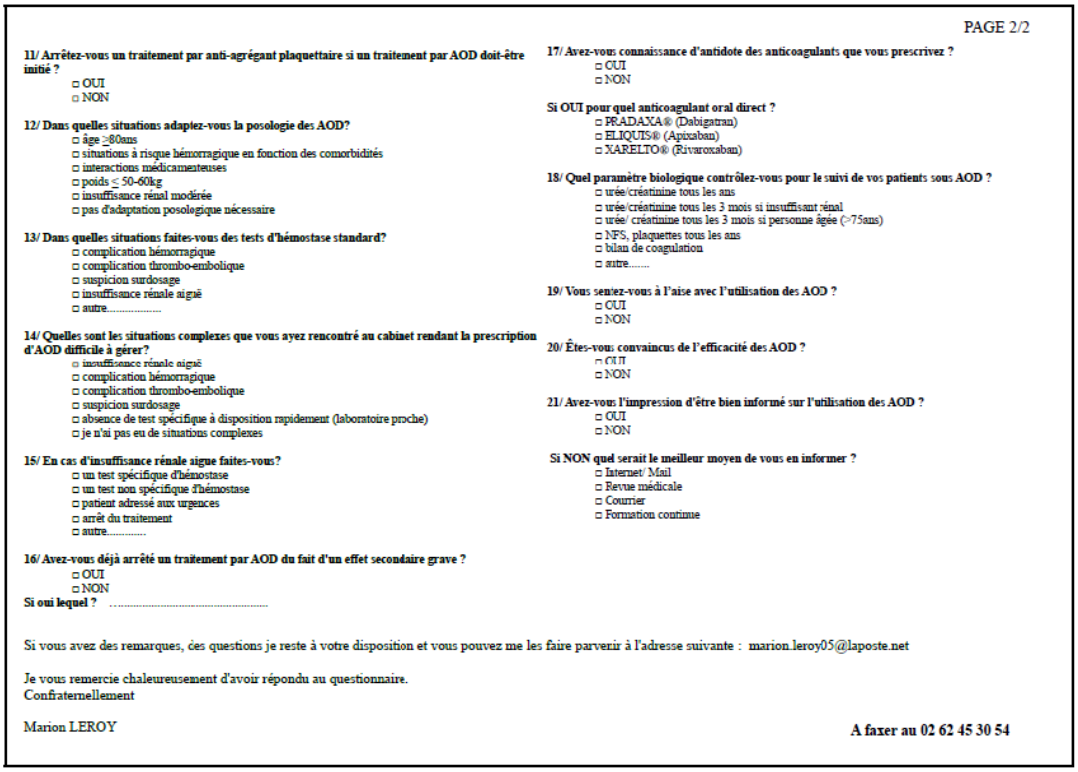
8/ Dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux/ emboles systémiques, quel AOD choisissiez-vous ?
- ☐ PRADAXA® (Dabigatran)
- ☐ XARELTO® (Rivaroxaban)
- ☐ ELIQUIS® (Apixaban)
- ☐ Ne sais pas

9/ Dans le traitement des thromboses veineuse profonde et embolie pulmonaire, quel AOD choisissiez-vous ?
- ☐ PRADAXA® (Dabigatran)
- ☐ XARELTO® (Rivaroxaban)
- ☐ ELIQUIS® (Apixaban)
- ☐ Ne sais pas

10/ Avez-vous besoin d'examen complémentaire pour introduire un AOD ?
- ☐ OUI
- ☐NON

Si OUI, lesquels ?
- ☐ urée/ créatinine clairance (selon cockroft)
- ☐ fonction hépatique
- ☐ NFS, plaquettes
- ☐ bilan d'hémostase non spécifique
- ☐ autre……

A faxer au 02 62 45 30 54



PAGE 2/2

11/ Arrêtez-vous un traitement par anti-agrégant plaquettaire si un traitement par AOD doit-être initié ?
- ☐ OUI
- ☐ NON

12/ Dans quelles situations adaptez-vous la posologie des AOD?
- ☐ âge ≥80ans
- ☐ situations à risque hémorragique en fonction des comorbidités
- ☐ interactions médicamenteuses
- ☐ poids ≤ 50-60kg
- ☐ insuffisance rénal modérée
- ☐ pas d'adaptation posologique nécessaire

13/ Dans quelles situations faites-vous des tests d'hémostase standard?
- ☐ complication hémorragique
- ☐ complication thrombo-embolique
- ☐ suspicion surdosage
- ☐ insuffisance rénale aigüe
- ☐ autre……

14/ Quelles sont les situations complexes que vous ayez rencontré au cabinet rendant la prescription d'AOD difficile à gérer?
- ☐ insuffisence rénale aigüe
- ☐ complication hémorragique
- ☐ complication thrombo-embolique
- ☐ suspicion surdosage
- ☐ absence de test spécifique à disposition rapidement (laboratoire proche)
- ☐ je n'ai pas eu de situations complexes

15/ En cas d'insuffisance rénale aigue faites-vous?
- ☐ un test spécifique d'hémostase
- ☐ un test non spécifique d'hémostase
- ☐ patient adressé aux urgences
- ☐ arrêt du traitement
- ☐ autre……

16/ Avez-vous déjà arrêté un traitement par AOD du fait d'un effet secondaire grave ?
- ☐ OUI
- ☐ NON

Si oui lequel ? ……

17/ Avez-vous connaissance d'antidote des anticoagulants que vous prescrivez ?
- ☐ OUI
- ☐ NON

Si OUI pour quel anticoagulant oral direct ?
- ☐ PRADAXA® (Dabigatran)
- ☐ ELIQUIS® (Apixaban)
- ☐ XARELTO® (Rivaroxaban)

18/ Quel paramètre biologique contrôlez-vous pour le suivi de vos patients sous AOD ?
- ☐ urée/créatinine tous les ans
- ☐ urée/créatinine tous les 3 mois si insuffisant rénal
- ☐ urée/ créatinine tous les 3 mois si personne âgée (>75ans)
- ☐ NFS, plaquettes tous les ans
- ☐ bilan de coagulation
- ☐ autre……

19/ Vous sentez-vous à l'aise avec l'utilisation des AOD ?
- ☐ OUI
- ☐ NON

20/ Êtes-vous convaincus de l'efficacité des AOD ?
- ☐ OUI
- ☐ NON

21/ Avez-vous l'impression d'être bien informé sur l'utilisation des AOD ?
- ☐ OUI
- ☐ NON

Si NON quel serait le meilleur moyen de vous en informer ?
- ☐ Internet/ Mail
- ☐ Revue médicale
- ☐ Courrier
- ☐ Formation continue

Si vous avez des remarques, ces questions je reste à votre disposition et vous pouvez me les faire parvenir à l'adresse suivante : marion.leroy05@laposte.net

Je vous remercie chaleureusement d'avoir répondu au questionnaire.
Confraternellement

Marion LEROY

A faxer au 02 62 45 30 54

Annexe 3: Brochures d'information sur les AOD



ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

PRADAXA® Dabigatran

✔ Pharmacologie

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine. Il a une élimination à 85% rénale. Sa demi-vie est de 12 à 14h.

✔ Indications et posologies

- Fibrillation atriale non valvulaire, en seconde intention:

150 mg x2/ jour et 110mgx2/jour dans les situations à risques

- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmée:

220 mg en une prise par jour et 110 mg en une prise dans les situations à risques

✔ Contre-indications et situations à risques

- Contre-indications:

Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), Insuffisance hépatique, femme allaitante

- Situations à risques:

Insuffisance rénale modérée; administration concomitante de vérapamil, amiodarone ou quinidine; âge ≥ 80ans; gastrite / oesophagite

Selon les recommandations de l'HAS, l'ANSM et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire Janvier 2017

2

✔ Examens biologiques

- Avant traitement:

Fonction rénale, fonction hépatique, numération de la formule sanguine (hémoglobine)

- Suivi biologique:

Chaque année: fonction rénale et dosage de l'hémoglobine

Patient de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg: créatinine tous les 3 à 6 mois

Insuffisant rénal modéré (clairance entre 30 et 60 mL/min): créatinine tous les 3 à 6 mois

- Tests d'hémostase spécialisé: activité anti-IIa

En cas d'hémorragie, suspicion de surdosage, chirurgie urgente

✔ Urgences et antidote

- Hémorragie sous Pradaxa®

Arrêt du traitement + Test biologique (créatininémie et dosage activité anti-IIa)

Traitement symptomatique, traitement procoagulant (FEIBA ou CCP), antidote

Hémodialyse possible

- Insuffisance rénale aiguë

Situation à risque de surdosage: arrêt du traitement et relais héparinique, correction de l'insuffisance rénale, dosage activité anti-IIa

- Chirurgie

Arrêt au moins 48h avant.

- Antidote

Praxbind® (Idarucizumab): 2,5g x2 en intra-veineux



ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Xarelto® Rivaroxaban

✔ Pharmacologie

Le rivaroxaban est un anti-Xa direct. Il a une élimination à 66% rénale. Sa demie-vie est de 5 à 9h (11 à 13h chez le sujet âgé). La prise doit se faire au cours des repas.

✔ Indications et posologies

- Fibrillation atriale non valvulaire, en seconde intention:

20 mg/jour en une prise et 15 mg par jour dans les situations à risques

- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmée:

10 mg/jour en une prise

- Traitement et prévention secondaire d'une embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde:

15 mg x2/jour pendant 21 jours puis 20 mg par jour. Dans les situations à risques, poursuivre avec un comprimé de 15 mg par jour.

✔ Contre-indications et situations à risques

- Contre-indications:

Femme enceinte et allaitante, Insuffisance hépatique

- Situations à risques:

Insuffisance rénale modérée (ClCr: 30-49 mL/min); Insuffisance rénale sévère (ClCr: 15-29 mL/min)

2

✔ Examens biologiques

- **Avant traitement:**

Fonction rénale, fonction hépatique, numération de la formule sanguine (hémoglobine)

- **Suivi biologique:**

Chaque année: fonction rénale et dosage de l'hémoglobine

Patient de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg: créatinine tous les 3 à 6 mois

Insuffisant rénal modéré (clairance entre 30 et 60 mL/min): créatinine tous les 3 à 6 mois

- **Tests d'hémostase spécialisé: activité anti-Xa**

En cas d'hémorragie, suspicion de surdosage, chirurgie urgente

✔ Urgences et antidote

- **Hémorragie sous Xarelto®**

Arrêt du traitement + Test biologique (créatininémie et dosage activité anti-Xa)

Traitement symptomatique, traitement procoagulant (FEIBA ou CCP), antidote

- **Insuffisance rénale aiguë**

Situation à risque de surdosage: arrêt du traitement et relais héparinique, correction de l'insuffisance rénale, dosage activité anti-Xa

- **Chirurgie**

Arrêt au moins 24h avant

- **Antidote**

Andexanet alfa: non disponible pour le moment



ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Eliquis® Apixaban

✔ Pharmacologie

L'apixaban est un anti-Xa direct. Il a une élimination à 14% rénale et à 25% sous forme de métabolites fécales. Sa demi-vie est de 12h.

✔ Indications et posologies

- Fibrillation atriale non valvulaire, en seconde intention:

5 mg x2/ jour et 2,5 mg x2/jour dans les situations à risques

- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgie programmée:

2,5 mg x2/ jour

- Traitement et prévention secondaire d'une embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde:

10 mg x2/jour pendant 7 jour puis 5 mg x2/ jour

✔ Contre-indications et situations à risques

- Contre-indications:

Femme allaitante, Insuffisance hépatique

- Situations à risques:

Insuffisance rénale sévère (ClCr 15-29 mL/min); âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133µmol/L)

2

✔ Examens biologiques

- **Avant traitement:**

Fonction rénale, fonction hépatique, numération de la formule sanguine (hémoglobine)

- **Suivi biologique:**

Chaque année: fonction rénale et dosage de l'hémoglobine

Patient de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg: créatinine tous les 3 à 6 mois

Insuffisant rénal modéré (clairance entre 30 et 60 mL/min): créatinine tous les 3 à 6 mois

- **Tests d'hémostase spécialisé: activité anti-Xa**

En cas d'hémorragie, suspicion de surdosage, chirurgie urgente

✔ Urgences et antidote

- **Hémorragie sous Eliquis®**

Arrêt du traitement + Test biologique (créatininémie et dosage activité anti-Xa)

Traitement symptomatique, traitement procoagulant (FEIBA ou CCP), antidote

- **Insuffisance rénale aiguë**

Situation à risque de surdosage: arrêt du traitement et relais héparinique, correction de l'insuffisance rénale, dosage activité anti-Xa

- **Chirurgie**

Arrêt au moins 48h avant

- **Antidote**

Andexanet alfa: non disponible pour le moment

Etat des connaissances et des pratiques sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes Réunionnais

RESUME :

Les recommandations sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs évoluent et les particularités de prescription propres à chaque AOD peuvent rendre leur utilisation complexe en médecine générale. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les connaissances et pratiques sur leur utilisation en cabinet de médecine générale à la Réunion.
Il s'agit d'une étude qualitative, prospective de type enquête déclarative via un questionnaire adressé aux médecins généralistes Réunionnais de Juin à Novembre 2016. 74 médecins généralistes ont répondu au questionnaire. 90% des médecins prescrivent des AOD et 51% en initient. La maladie thrombo-embolique veineuse et le maintien de l'INR difficile chez un patient sous AVK sont les deux indications majeures retenues pour l'initiation. 34% des médecins contre-indiquent les AOD si le patient est âgé (>75ans). Dans les indications prévention et traitement des événements thrombo-emboliques veineux, le rivaroxaban a été le plus sélectionné. 12,5% des médecins interrogés n'envisagent pas d'examen complémentaire à l'initiation du traitement. Les situations complexes rencontrées au cabinet sont le plus souvent des complications hémorragiques. 11 médecins ont arrêté un traitement par AOD du fait d'un effet secondaire grave. Enfin 64% des médecins interrogés n'ont pas connaissance d'antidote.
Les modalités d'initiation, les contre-indications et les indications des AOD sont connues par les médecins généralistes. Bien que les médecins ne soient pas réticent à la prescriptions d'AOD, les particularités propres à chaque anticoagulant et l'évolution des recommandations ne sont pas évidentes. Cela rend leur utilisation complexe au cabinet.

Status of knowledge and use about the utilisation of direct oral anticoagulants by the general practitioners in Reunion island

ABSTRACT:

Recommendations on the use of direct oral anticoagulants are evolving and the specificity of each AOD may make their use in general practice complex. The main objective of the study was to assess the knowledge and practices on their use in the office of general medicine in Reunion. This is a qualitative, prospective, declarative-type investigation using a questionnaire sent to GPs from June to November 2016. 74 GPs responded to the questionnaire. 90% of physicians prescribe AOD and 51% initiate. Venous thromboembolic disease and the maintenance of difficult INR in a patient under AVK are the two main indications used for initiation. 34% of doctors contraindicate AODs if the patient is aged (> 75 years). In the indications for prevention and treatment of venous thromboembolic events, rivaroxaban was the most selected. 12.5% of physicians do not consider further examination at initiation of treatment. The complex situations encountered in the practice are most often haemorrhagic complications. 11 doctors stopped treatment with AOD because of a serious side effect. Finally, 64% of the doctors have no knowledge of an antidote. The procedures for initiation, contraindications and indications for AOD are known to general practitioners. Although doctors are not reluctant to prescribe AOD, the particularities of each anticoagulant and the evolution of the recommendations are not obvious. This makes their use complex.

DISCIPLINE: Médecine Générale

MOTS-CLES:
Anticoagulants oraux directs
AOD
Médecine générale
Fibrillation atriale

Université de Bordeaux
Collège Sciences de la Santé
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex