



**HAL**  
open science

# Observance des anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale, enquête auprès des médecins généralistes des Hautes-Alpes

Paul Lemiere

► **To cite this version:**

Paul Lemiere. Observance des anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale, enquête auprès des médecins généralistes des Hautes-Alpes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01907866

**HAL Id: dumas-01907866**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01907866v1>**

Submitted on 29 Oct 2018

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

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

**Observance des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale,  
enquête auprès des médecins généralistes des Hautes-Alpes.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 7 Novembre 2017**

**Par Monsieur Paul LEMIERE**

**Né le 3 décembre 1989 à Carpentras (84)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel**

**Président**

**Monsieur le Professeur DEHARO Jean-Claude**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur CUISSET Thomas**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur QUILICI Jacques**

**Assesseur**



**Observance des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale,  
enquête auprès des médecins généralistes des Hautes-Alpes.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 7 Novembre 2017**

**Par Monsieur Paul LEMIERE**

**Né le 3 décembre 1989 à Carpentras (84)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel**

**Président**

**Monsieur le Professeur DEHARO Jean-Claude**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur CUISSET Thomas**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur QUILICI Jacques**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Responsable administratif :**

- \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- \* Intérieur : Joëlle FAVREGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

|    |                        |    |                           |
|----|------------------------|----|---------------------------|
| MM | AGOSTINI Serge         | MM | GALLAIS Hervé             |
|    | ALDIGHIERI René        |    | GAMERRE Marc              |
|    | ALLIEZ Bernard         |    | GARCIN Michel             |
|    | AQUARON Robert         |    | GARNIER Jean-Marc         |
|    | ARGEME Maxime          |    | GAUTHIER André            |
|    | ASSADOURIAN Robert     |    | GERARD Raymond            |
|    | AUTILLO-TOUATI Amapola |    | GEROLAMI-SANTANDREA André |
|    | BAILLE Yves            |    | GIUDICELLI Roger          |
|    | BARDOT Jacques         |    | GIUDICELLI Sébastien      |
|    | BARDOT André           |    | GOUDARD Alain             |
|    | BERARD Pierre          |    | GOUIN François            |
|    | BERGOIN Maurice        |    | GRISOLI François          |
|    | BERNARD Dominique      |    | GROULIER Pierre           |
|    | BERNARD Jean-Louis     |    | HADIDA/SAYAG Jacqueline   |
|    | BERNARD Pierre-Marie   |    | HASSOUN Jacques           |
|    | BERTRAND Edmond        |    | HEIM Marc                 |
|    | BISSET Jean-Pierre     |    | HOUEL Jean                |
|    | BLANC Bernard          |    | HUGUET Jean-François      |
|    | BLANC Jean-Louis       |    | JAQUET Philippe           |
|    | BOLLINI Gérard         |    | JAMMES Yves               |
|    | BONGRAND Pierre        |    | JOUVE Paulette            |
|    | BONNEAU Henri          |    | JUHAN Claude              |
|    | BONNOIT Jean           |    | JUIN Pierre               |
|    | BORY Michel            |    | KAPHAN Gérard             |
|    | BOURGEADE Augustin     |    | KASBARIAN Michel          |
|    | BOUVENOT Gilles        |    | KLEISBAUER Jean-Pierre    |
|    | BOUYALA Jean-Marie     |    | LACHARD Jean              |
|    | BREMOND Georges        |    | LAFFARGUE Pierre          |
|    | BRICOT René            |    | LEVY Samuel               |
|    | BRUNET Christian       |    | LOUCHET Edmond            |
|    | BUREAU Henri           |    | LOUIS René                |
|    | CAMBOULIVES Jean       |    | LUCIANI Jean-Marie        |
|    | CANNONI Maurice        |    | MAGALON Guy               |
|    | CARTOUZOU Guy          |    | MAGNAN Jacques            |
|    | CAU Pierre             |    | MALLAN- MANCINI Josette   |
|    | CHAMLIAN Albert        |    | MALMEJAC Claude           |
|    | CHARREL Michel         |    | MATTEI Jean François      |
|    | CHOUX Maurice          |    | MERCIER Claude            |
|    | CIANFARANI François    |    | METGE Paul                |
|    | CLEMENT Robert         |    | MICHOTÉY Georges          |
|    | COMBALBERT André       |    | MILLET Yves               |
|    | CONTE-DEVOLX Bernard   |    | MIRANDA François          |
|    | CORRIOL Jacques        |    | MONFORT Gérard            |
|    | COULANGE Christian     |    | MONGES André              |
|    | DALMAS Henri           |    | MONGIN Maurice            |
|    | DE MICO Philippe       |    | MONTIES Jean-Raoul        |
|    | DEVIN Robert           |    | NAZARIAN Serge            |
|    | DEVRED Philippe        |    | NICOLI René               |
|    | DJIANE Pierre          |    | NOIRCLERC Michel          |
|    | DONNET Vincent         |    | OLMER Michel              |
|    | DUCASSOU Jacques       |    | OREHEK Jean               |
|    | DUFOUR Michel          |    | PAPY Jean-Jacques         |
|    | DUMON Henri            |    | PAULIN Raymond            |
|    | FARNARIER Georges      |    | PELOUX Yves               |
|    | FAVRE Roger            |    | PENAUD Antony             |

MM FIECHI Marius  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
POYEN Danièle  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
VIGOUROUX Robert  
WEILLER Pierre-Jean

PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les  
Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les  
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les  
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-  
Bretagne)

### 1976

MM. les  
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les  
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les  
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les  
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les  
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les  
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les  
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les  
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les  
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les  
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les  
Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les  
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les  
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les  
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les  
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les  
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les  
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les  
Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2013

|                  |                            |            |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre             | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick            | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean               | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François        | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel                | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard            | 31/08/2016 |

### 2014

|                  |                     |            |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre      | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc        | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy         | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

### 2015

|                  |                      |            |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian   | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François     | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger          | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles       | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel      | 31/08/2016 |

### 2016

|                  |                   |            |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre   | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian  | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre        | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger       | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel     | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves       | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge    | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles    | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard   | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETES Bernard  | 31/08/2019 |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|                                  |                                |                                    |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert        | CHARPIN Denis Surnombre        | GORINCOUR Guillaume                |
| ALBANESE Jacques                 | CHAUMOITRE Kathia              | GRANEL/REY Brigitte                |
| ALESSANDRINI Pierre<br>Surnombre | CHAUVEL Patrick Surnombre      | GRILLO Jean-Marie Surnombre        |
| ALIMI Yves                       | CHINOT Olivier                 | GRIMAUD Jean-Charles               |
| AMABILE Philippe                 | CHOSSEGROS Cyrille             | GROB Jean-Jacques                  |
| AMBROSI Pierre                   | CLAVERIE Jean-Michel Surnombre | GUEDJ Eric                         |
| ARGENSON Jean-Noël               | COLLART Frédéric               | GUIEU Régis                        |
| ASTOUL Philippe                  | COSTELLO Régis                 | GUIS Sandrine                      |
| ATTARIAN Shahram                 | COURBIERE Blandine             | GUYE Maxime                        |
| AUDOUIN Bertrand                 | COWEN Didier                   | GUYOT Laurent                      |
| AUFFRAY Jean-Pierre<br>Surnombre | CRAVELLO Ludovic               | GUYS Jean-Michel                   |
| AUQUIER Pascal                   | CUISSET Thomas                 | HABIB Gilbert                      |
| AVIERINOS Jean-François          | CURVALE Georges                | HARDWIGSEN Jean                    |
| AZORIN Jean-Michel               | DA FONSECA David               | HARLE Jean-Robert                  |
| AZULAY Jean-Philippe             | DAHAN-ALCARAZ Laetitia         | HOFFART Louis                      |
| BAILLY Daniel                    | DANIEL Laurent                 | HOUVENAEGHEL Gilles                |
| BARLESI Fabrice                  | DARMON Patrice                 | JACQUIER Alexis                    |
| BARLIER-SETTI Anne               | D'ERCOLE Claude                | JOLIVET/BADIER Monique             |
| BARTHET Marc                     | D'JOURNO Xavier                | JOUVE Jean-Luc                     |
| BARTOLI Jean-Michel              | DEHARO Jean-Claude             | KAPLANSKI Gilles                   |
| BARTOLI Michel                   | DELARQUE Alain                 | KARSENTY Gilles                    |
| BARTOLIN Robert Surnombre        | DELPERO Jean-Robert            | KERBAUL François                   |
| BARTOLOMEI Fabrice               | DENIS Danièle                  | LAFFORGUE Pierre                   |
| BASTIDE Cyrille                  | DESSEIN Alain Surnombre        | LANCON Christophe                  |
| BENSOUSSAN Laurent               | DESSI Patrick                  | LA SCOLA Bernard                   |
| BERBIS Philippe                  | DISDIER Patrick                | LAUGIER René                       |
| BERDAH Stéphane                  | DODDOLI Christophe             | LAUNAY Franck                      |
| BERLAND Yvon                     | DRANCOURT Michel               | LAVIEILLE Jean-Pierre              |
| BERNARD Jean-Paul                | DUBUS Jean-Christophe          | LE CORROLLER Thomas                |
| BEROUD Christophe                | DUFFAUD Florence               | LE TREUT Yves-Patrice<br>Surnombre |
| BERTUCCI François                | DUFOUR Henry                   | LECHEVALLIER Eric                  |
| BLAISE Didier                    | DURAND Jean-Marc               | LEGRE Régis                        |
| BLIN Olivier                     | DUSSOL Bertrand                | LEHUCHER-MICHEL Marie-<br>Pascale  |
| BLONDEL Benjamin                 | ENJALBERT Alain                | LEONE Marc                         |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie           | EUSEBIO Alexandre              | LEONETTI Georges                   |
| BONELLO Laurent                  | FAKHRY Nicolas                 | LEPIDI Hubert                      |
| BONNET Jean-Louis                | FAUGERE Gérard                 | LEVY Nicolas                       |
| BOTTA Alain Surnombre            | FELICIAN Olivier               | MACE Loïc                          |
| BOTTA/FRIDLUND Danielle          | FENOLLAR Florence              | MAGNAN Pierre-Edouard              |
| BOUBLI Léon                      | FIGARELLA/BRANGER Dominique    | MARANINCHI Dominique<br>Surnombre  |
| BOYER Laurent                    | FLECHER Xavier                 | MARTIN Claude Surnombre            |
| BREGEON Fabienne                 | FOURNIER Pierre-Edouard        | MATONTI Frédéric                   |
| BRETELLE Florence                | FRAISSE Alain Disponibilité    | MEGE Jean-Louis                    |
| BROUQUI Philippe                 | FRANCES Yves Surnombre         | MERROT Thierry                     |
| BRUDER Nicolas                   | FRANCESCHI Frédéric            | METZLER/GUILLEMAIN<br>Catherine    |
| BRUE Thierry                     | FUENTES Stéphane               | MEYER/DUTOUR Anne                  |
| BRUNET Philippe                  | GABERT Jean                    | MICCALEF/ROLL Joëlle               |
| BURTEY Stéphane                  | GAINNIER Marc                  | MICHEL Fabrice                     |

CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CHABOT Jean-Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET  
Emmanuelle  
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques  
NICOLLAS Richard  
OLIVE Daniel  
OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PAUT Olivier  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIARROUX Renaud  
PIERCECCHI/MARTI Marie-  
Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
POUGET Jean Surnombre  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
RIDINGS Bernard Surnombre  
ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
SAMBUC Roland  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SERRATRICE Jacques  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas

MICHEL Gérard  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MOAL Valérie  
MONCLA Anne  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean  
NICCOLI/SIRE Patricia  
NICOLAS DE LAMBALLERIE  
Xavier  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal  
THUNY Franck  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

**PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

**PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS  
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia  
BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent  
ANDRE Nicolas  
ANGELAKIS Emmanouil  
ATLAN Catherine  
BACCINI Véronique  
BARTHELEMY Pierre  
BARTOLI Christophe  
BEGE Thierry  
BELIARD Sophie  
BERBIS Julie  
BERGE-LEFRANC Jean-Louis  
BEYER-BERJOT Laura  
BOUCRAUT Joseph  
BOULAMERY Audrey  
BOULLU/CIOCCA Sandrine  
BUFFAT Christophe  
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise  
CAMILLERI Serge  
CARRON Romain  
CASSAGNE Carole

CHAUDET Hervé  
COZE Carole  
DADOUN Frédéric (disponibilité)  
DALES Jean-Philippe  
DAUMAS Aurélie  
DEGEORGES/VITTE Joëlle  
DEL VOLGO/GORI Marie-José  
DELLIAUX Stéphane  
DESPLAT/JEGO Sophie  
DEVEZE Arnaud Disponibilité  
DUFOUR Jean-Charles  
EBBO Mikaël

FABRE Alexandre  
FOUILLOUX Virginie  
FRERE Corinne  
GABORIT Bénédicte  
GASTALDI Marguerite  
GAUDY/MARQUESTE Caroline  
GELSI/BOYER Véronique  
GIUSIANO Bernard  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie  
GOURIET Frédérique  
GRAILLON Thomas  
GREILLIER Laurent  
GRISOLI Dominique  
GUIDON Catherine  
HAUTIER/KRAHN Aurélie  
HRAIECH Sami  
JOURDE CHICHE Noémie  
KASPI-PEZZOLI Elise  
KRAHN Martin  
L'OLLIVIER Coralie

LABIT-BOUVIER Corinne  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina  
LAGIER Aude  
LAGIER Jean-Christophe  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude  
LEVY/MOZZICONACCI Annie  
LOOSVELD Marie  
MANCINI Julien  
MARY Charles  
MASCAUX Céline  
MAUES DE PAULA André  
MILLION Matthieu

MOTTOLA GHIGO Giovanna  
NGUYEN PHONG Karine  
NINOVE Laetitia  
NOUGAIREDE Antoine  
OUDIN Claire  
OVAERT Caroline  
PAULMYER/LACROIX Odile  
PERRIN Jeanne  
RANQUE Stéphane  
REY Marc  
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée  
ROBERT Philippe  
SABATIER Renaud  
SARI-MINODIER Irène  
SARLON-BARTOLI Gabrielle  
SAVEANU Alexandru  
SECQ Véronique  
SOULA Gérard  
TOGA Caroline  
TOGA Isabelle  
TREBUCHON/DA FONSECA  
Agnès  
TROUSSE Delphine  
VALLI Marc  
VELLY Lionel  
VELY Frédéric  
VION-DURY Jean  
ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad  
BARBACARU/PERLES T. A.  
BERLAND/BENHAIM Caroline  
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite  
octobre 2016)  
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise  
BOYER Sylvie  
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît  
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise  
MARANINCHI Marie  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky  
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte  
POGGI Marjorie  
RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume  
THOLLON Lionel  
THIRION Sylvie

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES  
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
AUFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)  
VELLY Lionel (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
ENJALBERT Alain (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11****BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301****CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)  
SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre  
LEPIDI Hubert (PU-PH)  
ACHARD Vincent (MCU-PH)  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre  
GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
LAUGIER René (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)  
 NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403****EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH)  
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)  
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)  
 FRERE Corinne (MCU-PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
 BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)  
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre  
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

**NEPHROLOGIE 5203**

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

|  |   |
|--|---|
| <b>ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)</b>  | <b>NEUROLOGIE 4901</b>  |
| CHABANNON Christian (PR) (66ème section)<br>SOBOL Hagay (PR) (65ème section)   | ATTARIAN Sharham (PU PH)<br>AUDOIN Bertrand (PU-PH)<br>AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)<br>CECCALDI Mathieu (PU-PH)<br>EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  |
| <b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>  | FELICIAN Olivier (PU-PH)<br>PELLETIER Jean (PU-PH)<br>POUGET Jean (PU-PH) Surnombre   |
| DENIS Danièle (PU-PH)<br>HOFFART Louis (PU-PH)<br>MATONTI Frédéric (PU-PH)<br>RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre  | <b>PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</b>   |
| <b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</b>   | DA FONSECA David (PU-PH)<br>POINSO François (PU-PH)   |
| DESSI Patrick (PU-PH)<br>FAKHRY Nicolas (PU-PH)<br>GIOVANNI Antoine (PU-PH)<br>LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)<br>NICOLLAS Richard (PU-PH)<br>TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)<br><br>DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité<br><br>REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)<br><br>ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps) | <b>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -<br/>PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</b>   |
| <b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</b>   | BLIN Olivier (PU-PH)<br>FAUGERE Gérard (PU-PH)<br>MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)<br>SIMON Nicolas (PU-PH)<br><br>BOULAMERY Audrey (MCU-PH)<br>VALLI Marc (MCU-PH)   |
| DESSEIN Alain (PU-PH)<br>PIARROUX Renaud (PU-PH)<br><br>CASSAGNE Carole (MCU-PH)<br>L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)<br>MARY Charles (MCU-PH)<br>RANQUE Stéphane (MCU-PH)<br>TOGA Isabelle (MCU-PH)   | <b>PHILOSOPHIE 17</b>   |
| <b>PEDIATRIE 5401</b>  | LE COZ Pierre (PR) (17ème section)<br><br>ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)  |
| CHAMBOST Hervé (PU-PH)<br>DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)<br>GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)<br>MICHEL Gérard (PU-PH)<br>MILH Mathieu (PU-PH)<br>REYNAUD Rachel (PU-PH)<br>SARLES Jacques (PU-PH)<br>TSIMARATOS Michel (PU-PH)<br><br>ANDRE Nicolas (MCU-PH)   | <b>PHYSIOLOGIE 4402</b>   |
|  | BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)<br>BREGEON Fabienne (PU-PH)<br>CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre<br>JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH)<br>MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)<br><br>BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)<br>BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)<br>DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)<br>DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH) |

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)  
BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANUEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)  
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel MORANGE, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon respect le plus profond.

À Messieurs les Professeurs Thomas CUISSET et Jean-Claude DEHARO, qui me font l'honneur de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon respect le plus profond.

À Messieurs les Dr. Jacques QUILICI et Fabien DEVEMY, qui m'ont fait l'honneur de diriger ces travaux, à vous qui m'avez si bien guidé depuis le début et avec qui je partage désormais mon activité professionnelle. Merci pour le temps, l'aide précieuse et la bienveillance dont vous avez fait preuve tout au long de ce projet.

À Madame le Dr. Emmanuelle SARLON, qui m'a fait part de son temps et de son expertise dans la gestion de données et l'analyse informatique et sans qui ce travail n'aurait pu être fait.

À Mesdames et Messieurs les praticiens généralistes exerçant dans les Hautes-Alpes et qui ont participé à ces travaux. Merci pour le temps précieux que vous m'avez accordé et l'investissement dont vous avez fait preuve. Merci à tous les praticiens qui n'ont pas su trouver le temps de participer à cette étude mais qui m'ont accueilli dans leur cabinet avec bienveillance.

À Anaïs, avec qui je partage ma vie et sans qui la qualité de ce travail aurait été bien moindre. Merci pour l'investissement et la patience dont tu as fait preuve.

À ma famille pour le soutien indéfectible dont vous avez toujours fait preuve depuis tant d'années : ma mère Viviane, François, Jeanine, Danielle, Cyril, Aurélie, Sylvie, Marie et Jeanne.

Aux absents partis trop tôt dont la présence résonne encore en cette étape cruciale de ma vie : à toi papa, à toi ma tante Françoise, à toi mon oncle Roland et à vous mes oncles d'adoption Daniel et Pierre pour les modèles d'intégrité, de bonté, d'humour, d'humilité, d'intelligence que vous avez laissés derrière vous et que je tente de suivre tant bien que mal. A toi mon grand-père Guy dont j'aurai aimé faire la fierté en ce jour.

À mes amis avec qui j'ai grandi et qui me soutiennent toujours depuis des temps immémoriaux et sans qui je n'aurais pu arriver jusqu'ici : Mathieu, Romain et Yoann.

À mes amis avec qui j'ai découvert le métier passionnant que j'exerce aujourd'hui et avec qui j'ai partagé tant de choses durant ces incroyables années étudiantes : Simon, Julien, Guillaume et Mona. A tous ceux avec qui j'ai partagé l'expérience associative durant ma présidence de l'AEM2 en 2009-2010.

À tous les médecins et étudiants que j'ai croisés durant mon cursus et qui ont contribué à ma formation.

À tous ceux que j'ai oublié de mentionner.

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCTION .....   | 2  |
| MATERIEL ET METHODES .....   | 6  |
| RESULTATS.....   | 10 |
| DISCUSSION .....   | 34 |
| Première phase de l'étude .....  | 34 |
| Deuxième phase de l'étude.....   | 40 |
| CONCLUSION .....   | 51 |
| REFERENCES .....   | 52 |
| ANNEXES.....   | 61 |
| PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE .....                          | 62 |
| AUTORISATION DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES .....                       | 63 |
| FORMULAIRE D'INFORMATION DESTINE AUX MEDECINS GENERALISTES INVESTIGATEURS..... | 65 |
| FORMULAIRE D'INFORMATION DESTINE AUX PATIENTS.....                             | 69 |
| QUESTIONNAIRES D'ENQUÊTE .....   | 70 |
| CHA2DS2-VASc .....   | 84 |
| HAS-BLED.....  | 85 |
| MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE- 8 ITEMS.....                               | 86 |
| Stratégies d'amélioration de l'adhérence à un traitement.....                  | 87 |
| ABBREVIATIONS.....   | 88 |

## INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) représente une pathologie fréquente dont la prévalence est estimée à 3% chez les adultes de plus de 20 ans (1,2). Un quart des hommes et des femmes de plus de 40 ans développera cette pathologie (3,4). Sa prévalence est plus élevée chez l'homme et augmente avec l'âge (4,5). Elle est fréquemment associée à d'autres pathologies comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, les valvulopathies cardiaques, l'obésité, le diabète ou l'insuffisance rénale chronique (6–11). Sa prévalence augmente (6,12,13) et le nombre d'adultes de plus de 55 ans souffrant de FA devrait doubler entre 2010 et 2060 (13). Cette augmentation de la prévalence de la FA peut être attribuée d'une part à une meilleure détection de la FA asymptomatique (14–16) et, d'autre part, au vieillissement de la population et à l'augmentation de la prévalence de ses facteurs de risque (17). La mortalité toute cause confondue est doublée chez l'homme et 1.5 fois plus importante chez la femme (18–20). La FA est associée également à une morbidité importante comprenant notamment un surrisque d'insuffisance cardiaque (une dysfonction ventriculaire gauche est présente chez 20 à 30% des patients) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (20 à 30% des AVC ischémiques sont imputables à la FA) (15,20–22). Par ailleurs, des troubles cognitifs (23,24), une altération de la qualité de vie (25) ou un syndrome dépressif (26) sont plus fréquents chez les patients atteints de FA et 10 à 40% d'entre eux sont hospitalisés chaque année (27,28). L'ensemble des complications et des comorbidités liées à la FA engendre une augmentation des dépenses de soins. La FA représentait 1% des dépenses de santé en France en 2010 (29).

Sur le plan physiopathologique (cf. annexes), des études ont démontré que de multiples facteurs externes favorisent le développement de cette pathologie (diabète, insuffisance cardiaque, obésité, coronaropathie, âge et prédisposition génétique). Ces derniers induisent un remodelage du tissu auriculaire qui favorise la dilatation de l'oreillette gauche ainsi qu'un désordre conducteur. Des salves de FA paroxystique peuvent alors apparaître de façon sporadique, puis leurs durées et leurs fréquences augmentent progressivement jusqu'au maintien d'une arythmie permanente. La survenue de FA aggrave également ces modifications de la structure de l'oreillette, ce qui explique la progression de cette pathologie. Ce remodelage est à l'origine, par

ailleurs, d'une hypercoagulabilité sanguine au contact de l'endocarde auriculaire par plusieurs mécanismes (diminution du stress pariétal, exposition du facteur tissulaire, stase...) à l'origine du risque d'embolies systémiques (30,31).

Parmi les traitements proposés dans la FA, seuls les anticoagulants oraux ont permis la réduction de la mortalité liée à cette pathologie (32,33). Le contrôle de la fréquence cardiaque ou le maintien d'un rythme sinusal n'apporte qu'un bénéfice sur le plan symptomatique (34,35). Les antivitamines K (AVK) ont longtemps représenté la seule classe disponible d'anticoagulants oraux (36). Ces molécules diminuent la coagulabilité du sang en inhibant la réduction de la vitamine K nécessaire à la synthèse de facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) (37). Leur maniement est délicat, soumis à la demi-vie longue des AVK et guidé par le dosage régulier de l'International Normalised Ratio (INR). L'INR est soumis à des variations multifactorielles individuelles et environnementales liées à des interactions alimentaires et médicamenteuses. Depuis 2008, les anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont progressivement fait leur apparition sur le marché (dabigatran/PRADAXA® ; rivaroxaban/XARELTO® ; apixaban/ELIQUIS®) (38–40). Ils ont une action inhibitrice directe sur un facteur de la coagulation (IIa pour le dabigatran ou Xa pour les autres). Développées pour pallier aux inconvénients des AVK, ces molécules présentent une demi-vie courte et ne nécessitent pas de dosage biologique afin d'adapter leur posologie. La posologie doit être adaptée à l'âge du patient, à son poids et à sa fonction rénale. Le risque d'interaction alimentaire et médicamenteuse est moins important qu'avec les AVK (41). Les AOD semblent supérieurs au AVK en matière d'efficacité et au moins équivalents en matière de sûreté avec une réduction de la mortalité, tant dans les études de mise sur le marché que dans des registres et des méta-analyses réalisés en l'absence de conflit d'intérêt (33,38–40,42–46).

L'inobservance thérapeutique représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle internationale d'après l'OMS (47) dont les conséquences sont lourdes tant pour les patients que pour les systèmes de soins (48). Dans le cas des anticoagulants oraux, elle expose à des complications sévères hémorragiques ou thrombotiques et au décès (49–52). La mesure régulière de l'INR chez un patient sous AVK permet de monitorer indirectement l'observance médicamenteuse (53). Cependant, différents travaux ont montré que l'observance sous AVK restait insuffisante malgré cette surveillance (49,50,54). L'altération de la qualité de vie sous AVK, liée à une

surveillance biologique régulière et au changement de mode de vie imposé par les risques d'interactions, pourrait expliquer ce phénomène (55). Les AOD, en revanche, semblent être à l'origine d'une meilleure observance thérapeutique selon certains registres (42,49,56,57) mais l'absence de monitoring biologique empêche la suivi de la prise médicamenteuse. De plus, de par leur demi-vie courte, leur efficacité peut rapidement diminuer en cas d'oubli de dose (58).

Cependant, la majorité des travaux portant sur l'observance des AOD présente un biais de sélection lié à un recrutement hospitalier (59–61). Une grande partie par ailleurs utilise le nombre de jours sous traitement déduit des dates de retrait en pharmacie (57,62) mais cette méthode ne reflète qu'indirectement l'observance thérapeutique (53). Il n'existe pas d'étude à ce jour portant spécifiquement sur l'évaluation de l'observance des AOD en médecine de premier recours utilisant le questionnaire de Morisky. Les résultats de ces études sont difficilement extrapolables au patient consultant en médecine générale. De plus, la plupart des études de mise sur le marché des AOD ont été réalisées en cohorte avec un suivi fréquent qui peut être à l'origine d'un effet « Hawthorne » (63) majorant artificiellement l'observance des patients par le fait de les surveiller. Les résultats de ces études sont donc soumis à un biais, la prise médicamenteuse en situation de « vraie vie » différant de celle obtenue dans ces cohortes. Il paraît donc indispensable d'évaluer l'observance des patients suivis en médecine de premier recours.

Les médecins généralistes représentent des acteurs clés de l'éducation thérapeutique (64) et sont au centre du parcours de soins des pathologies chroniques dont la fibrillation atriale (65). De nombreux travaux ont montré qu'ils restaient méfiants à l'égard des AOD, bien qu'un plus grand recul, l'arrivée d'antidotes et un coût plus adapté pourraient changer leurs habitudes de prescription (66–80). A ce jour, de nombreuses réponses ont été apportées à leurs réserves et une modification de la perception des AOD pourrait être attendue. De plus, il paraît intéressant de rechercher un éventuel lien entre la perception d'une classe médicamenteuse par le prescripteur et l'observance médicamenteuse du patient.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'observance des AOD dans la fibrillation atriale non valvulaire chez les patients consultant leur médecin généraliste. Les objectifs secondaires étaient de rechercher d'éventuels facteurs de risque de mauvaise observance, d'évaluer la qualité de vie des patients sous AOD pour une

fibrillation atriale et son impact sur l'observance, de rechercher une association entre la perception des AOD des médecins généralistes et l'observance des patients, d'évaluer les connaissances des patients sur la maladie et leur impact sur l'observance, de décrire les complications survenues sous AOD et leur éventuelle association avec l'observance mesurée et d'évaluer les pratiques des médecins généralistes concernant la surveillance de la fonction rénale sous AOD. Cette étude fait suite à une étude préliminaire dont l'objectif principal était d'évaluer la perception actuelle des AOD en médecine générale et son évolution.

## MATERIEL ET METHODES

### Type d'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive et transversale. L'enquête était monocentrique, réalisée dans le département des Hautes-Alpes et dans les cantons limitrophes des Alpes de Haute Provence.

### Population cible

La population cible était les patients majeurs prenant un AOD (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) pour une FA non valvulaire. L'existence de troubles cognitifs déclarés était un critère de non-inclusion. La population cible médicale était les médecins généralistes libéraux exerçant dans la zone cible.

### Outils

Le questionnaire médical destiné à la première phase était décliné en trois parties : perception des AOD, évolution de cette perception et étude des facteurs d'influence, description du mode d'exercice. L'ensemble des items proposés était présenté sous forme de questions fermées (QCM) ou d'échelle numérique.

L'outil d'étude concernant la deuxième phase portant sur l'observance des patients était un questionnaire anonyme à réponses fermées. Il était décliné en deux parties : la première pouvait être remplie en l'absence du médecin avant ou après la consultation, et la deuxième partie devait être renseignée par le praticien en consultation. Les deux questionnaires ont fait l'objet, avant leur diffusion, d'une évaluation en groupe de pairs de médecins généralistes en tant que groupe d'expert afin d'adapter leurs contenus et d'améliorer leur faisabilité. Les questionnaires d'enquête sont disponibles en annexes.

Le critère de jugement principal était le score Morisky Medication Adherence Scale à 8 items (MMAS-8) détaillé en annexe. Développé initialement pour l'évaluation de l'observance aux anti-hypertenseurs (81), il a été traduit dans plusieurs langues dont le français (82). Son utilisation a été étendue à plusieurs thérapeutiques dont les AVK (83). Il a déjà été utilisé dans l'évaluation de l'observance aux AOD (59). Il est composé de six items à réponse binaire OUI/NON cotés respectivement 0 ou 1 point, un item dont la réponse est inversée (cotée 1 pour OUI) et un item à échelle ordinale

de 5 points (jamais à toujours) côté de 0 à 1 (de 0.25 en 0.25). Un score égal à 8 indique une bonne observance, un score compris entre 6 et 8 une observance moyenne et un score inférieur à 6, une mauvaise observance. Le respect de l'horaire de prise, l'existence de prise surnuméraire ou l'existence d'une aide à la prise médicamenteuse étaient également renseignés. Parmi les différentes méthodes de mesure indirecte de l'observance médicamenteuse, il est possible d'évaluer le nombre de jours sous traitement à partir des jours de délivrance enregistrés dans les logiciels des officines pharmaceutiques (53,84). Par analogie à cette méthode, l'existence et la fréquence de comprimés restants, ou manquants, à la fin de la période couverte par l'ordonnance ont été renseignées afin d'être comparées aux résultats du MMAS-8. La qualité de vie sous anticoagulants était estimée par la mesure de l'ACTS (Anti-Clot Treatment Scale). Il s'agit d'un score à 15 items mesurant la satisfaction d'un patient sous anticoagulant qui a déjà été utilisé avec les AOD (85,86). Il est divisé en deux parties, 12 items portent sur l'évaluation des inconvénients liés à la prise d'un anticoagulant (ACTS Burdens scale) et 3 items sur l'évaluation de ses bénéfices (ACTS Benefits scale). L'ACTS Burdens est composé d'une échelle ordinaire codée de « extrêmement » (1 point) à « pas du tout » (5 points) et l'ACTS Benefits est codée de façon opposée (1 point pour « pas du tout » à 5 points pour « extrêmement »). L'ACTS Burdens est la somme du score des 12 items variant de 12 à 60 et l'ACTS Benefits la somme des 3 items variant de 3 à 15. Un score élevé indique pour les deux une meilleure qualité de vie sous anticoagulants. Ce score a ensuite été comparé à l'adhérence aux AOD mesurée par le MMAS-8.

La deuxième partie permettait de renseigner la date d'introduction de l'AOD, le nombre de prise par jour, l'existence d'un traitement antérieur par AVK et si le primo-prescripteur était le médecin généraliste. Un questionnaire d'évaluation des connaissances du patient sur sa maladie et son traitement en 4 items à réponses binaires était proposé. Le score de risque embolique relevé était le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (87) et l'existence d'une complication embolique depuis l'introduction de l'AOD était recherchée. Le score de risque hémorragique utilisé était le HAS-BLED (88) et l'existence d'une complication hémorragique ayant nécessité ou non une transfusion (Classification BARC  $\leq 2$  ou  $> 2$  (89)) depuis l'introduction de l'AOD était recherchée. Dans le but d'évaluer les pratiques de surveillance des praticiens généralistes, l'existence d'un contrôle de la créatinine réalisée dans les 3 mois précédant la

consultation était recherchée. Enfin, l'existence d'une polymédication et d'un antécédent d'hospitalisation pour FA étaient renseignés.

#### Déroulement pratique

Il s'agissait donc d'une étude en deux étapes dont la première partie portait sur l'évaluation de la perception actuelle des AOD par les médecins généralistes et son évolution, et dont la deuxième partie portait sur l'évaluation de l'observance des patients sous AOD pour une fibrillation atriale non valvulaire. Tous les médecins de la zone cible ont été contactés au cabinet et il leur a été proposé d'une part de renseigner un questionnaire concernant leur perception des AOD et, d'autre part, d'inclure 1 à 5 patients et de leur remettre un questionnaire d'évaluation de leur adhérence. La durée d'inclusion a été fixée à 4 mois à compter du jour de réception des questionnaires en se basant sur la durée moyenne de renouvellement des AOD de 3 mois. L'observance des patients aux AOD a pu être analysée en fonction de la perception de cette classe du médecin prescripteur. Les coordonnées des praticiens ont été relevées via le site <http://www.ameli.fr> après étude de la démographie médicale auprès des données du SIRSéPACA. Les brochures d'information destinées aux patients et aux praticiens sont disponibles en annexes.

#### Analyse statistique

Les données recueillies ont été codées dans le logiciel Excel. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel XLSTAT. Toutes les variables ont été décrites en analyse univariée. Les analyses bivariées portant sur des variables quantitatives ont été réalisées par une régression linéaire simple à la recherche d'une dépendance monotone (coefficient de corrélation de Pearson  $r$  significativement différent de 0) et le pourcentage de variance partagée  $r^2$  était renseigné (dépendance d'autant plus forte qu'il s'éloigne de 0). Les analyses portant sur des variables quantitatives en sein de plusieurs échantillons ont été réalisées par le test  $t$  de Student pour données indépendantes et par le test de Kruskal-Wallis en cas de nombre d'échantillons supérieur à deux. Enfin, les analyses portant sur des variables qualitatives ont été réalisées par le test exact de Fisher. Le degré de significativité  $p$  choisi pour l'ensemble des tests était de 5%. Une analyse multivariée par régression logistique multiple a été réalisée ensuite sur l'ensemble des variables associées à une bonne observance avec un degré de significativité  $p \leq 0.3$ .

## Données réglementaires

Ces travaux ont fait l'objet d'un enregistrement auprès de l'ANSM, d'une déclaration de conformité MR-003 à la CNIL (n° d'enregistrement 2038657) et ont été soumis au CPP Ouest III qui a émis un avis favorable (cf. annexe).

Le détail des scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED est disponible en annexe.

## RESULTATS

### Population médicale

177 médecins généralistes ont été recensés via les données du SirséPACA et contactés (156 dans le département des Hautes-Alpes et 21 dans le département des Alpes de Haute Provence). 81 ont répondu au questionnaire d'enquête concernant la perception des AOD. Parmi eux, 32 praticiens ont accepté d'inclure des patients. Les caractéristiques de ces médecins sont décrites dans le tableau suivant.

Tableau 1 ; caractéristiques des praticiens

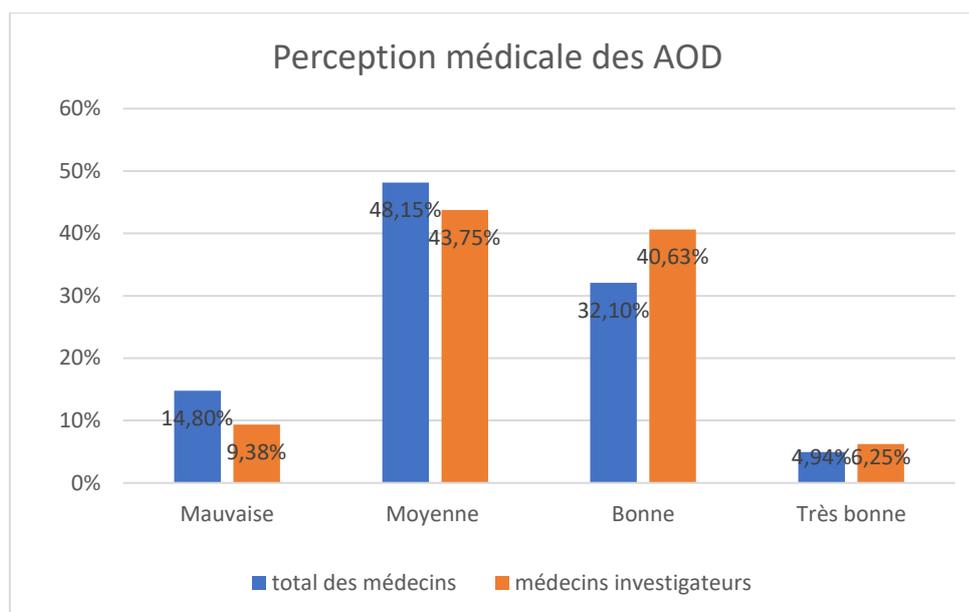
|                              | <b>Praticiens investigateurs</b> | <b>Total des praticiens</b> | <b>p</b> |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------|
| Sexe                         | 19 hommes (59,4%)                | 46 hommes (56,8%)           | 0,64     |
|                              | 13 femmes (40,6%)                | 35 femmes (43,2%)           |          |
| Durée d'installation moyenne | 20,7 +/- 15,6                    | 18,5 +/- 14,4               | 0,28     |
| Mode d'exercice              | 7 (21,8%) en urbain              | 24 (30,4%) en urbain        | 0,53     |
|                              | 8 (25%) en semi-urbain           | 19 (24,1%) en semi-urbain   |          |
|                              | 16 (50%) en rural                | 36 (45,6%) en rural         |          |
| Maîtrise de stage            | 6(18,8%)                         | 15 (18,8%)                  | 1        |
| Cabinet de groupe            | 20 (62,5%)                       | 53 (66,3%)                  | 0,81     |
| Participation DPC            | 22(68,8%)                        | 62 (77,5%)                  | 0,41     |

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant ces variables entre les praticiens investigateurs et les praticiens uniquement interrogés (test exact de Fisher et test t de Student).

## Résultats principaux de la première phase de l'enquête

La première étape de l'étude portait sur l'évaluation de la perception des AOD en médecine générale. Elle était définie par une variable qualitative d'automesure de la perception globale aux AOD des prescripteurs. Le graphique suivant décrit les proportions observées dans cet échantillon.

Figure 1



12 praticiens (14.8% [0.07 ; 0.23]) avaient une perception mauvaise des AOD, 39 (48.15% [0.37 ; 0.59]) avaient une perception moyenne, 26 (32.1% [0.22 ; 0.42]) une perception bonne et 4 (4.9% [0.002 ; 0.10]) une perception très bonne.

La perception des AOD n'était pas significativement différente dans le groupe des médecins généralistes investigateurs selon le test exact de Fisher. Par ailleurs, elle ne différait pas significativement en fonction du sexe ( $p=1$ ). Il existait une tendance non significative à une meilleure perception en cas de participation à un programme de DPC ( $p=0.26$  ; OR =2.26 [0.69 ; 7.35]), d'installation récente (<10 ans) ( $p=0.35$  ; OR=1.69 [0.68 ; 4.22]), de travail en cabinet individuel ( $p=0.32$  ; OR=1.77 [0.68 ; 4.56]) ou d'exercice en zone urbaine ( $p=0.22$  ; OR=1.95 [0.76 ; 5.03]). La perception des AOD était significativement plus mauvaise dans le groupe des généralistes maîtres de stage ( $p=0.007$  ; OR 0.091 [0.02 ; 0.52]) avec 96.7% de perception des AOD mauvaise ou moyenne. Ce résultat significatif persistait en analyse multivariée ajustée sur toutes les variables caractérisant les praticiens après régression logistique multiple.

Les caractéristiques des maîtres de stage sont décrites dans le tableau suivant.

Tableau 2 ; caractéristiques des praticiens maîtres de stage

|                      | Maîtres de stage | Pas d'encadrement | p           |
|----------------------|------------------|-------------------|-------------|
| Durée d'installation | 23,9 +/- 12,3    | 17,27 +/- 14,7    | 0,11        |
| Cabinet de groupe    | 12 (80%)         | 41 (63,1%)        | 0,25        |
| Participation DPC    | 15 (100%)        | 46 (71,9%)        | <b>0,02</b> |
| Mode d'exercice      |                  |                   | <b>0,01</b> |
| <i>urbain</i>        | 1 (6,7%)         | 23 (35,9%)        |             |
| <i>semi-urbain</i>   | 5 (33,3%)        | 14 (21,9%)        |             |
| <i>rural</i>         | 9 (60%)          | 27 (42,2%)        |             |
| Sexe féminin         | 5 (33,3%)        | 30 (45,5%)        | 0,57        |

Concernant l'utilisation des AOD, 56 praticiens (69.1% [0.591 ; 0.792]) déclaraient avoir déjà introduit un AOD et 29 d'entre eux (35.8% [0.254 ; 0.462]) interrogés avaient déjà interrompu un traitement par AOD au bénéfice des AVK en l'absence de contre-indication. L'équivalence des AOD par rapport aux AVK en matière de sécurité était reconnue par 45 praticiens (55.63% [0.447 ; 0.664]) alors que leur équivalence en matière d'efficacité était reconnue par 71 d'entre eux (87.7% [0.805 ; 0.948]).

Concernant l'évolution de cette perception, 52 praticiens (64.2% [0.538 ; 0.746]) se disaient plus confiant envers les AOD et 52 (64.2% [0.538 ; 0.746]) pensaient que leurs habitudes de prescription avaient changé. Ces proportions n'étaient pas significativement modifiées par l'exercice d'une activité de maîtrise de stage ( $p \geq 0.75$ ).

Les freins à la prescription d'AOD et les facteurs incitant la prescription d'AOD étaient décrits dans les proportions suivantes.

Figure 2

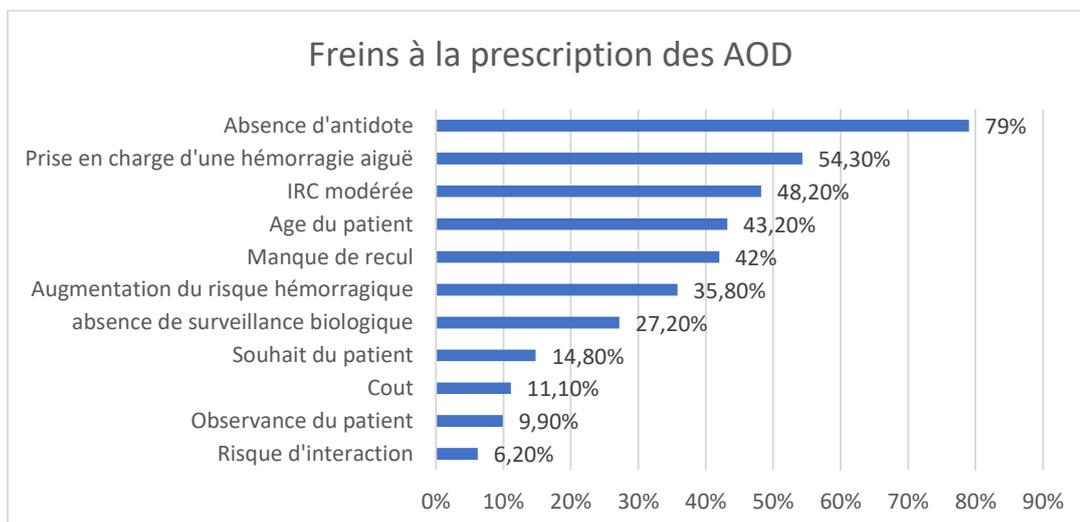
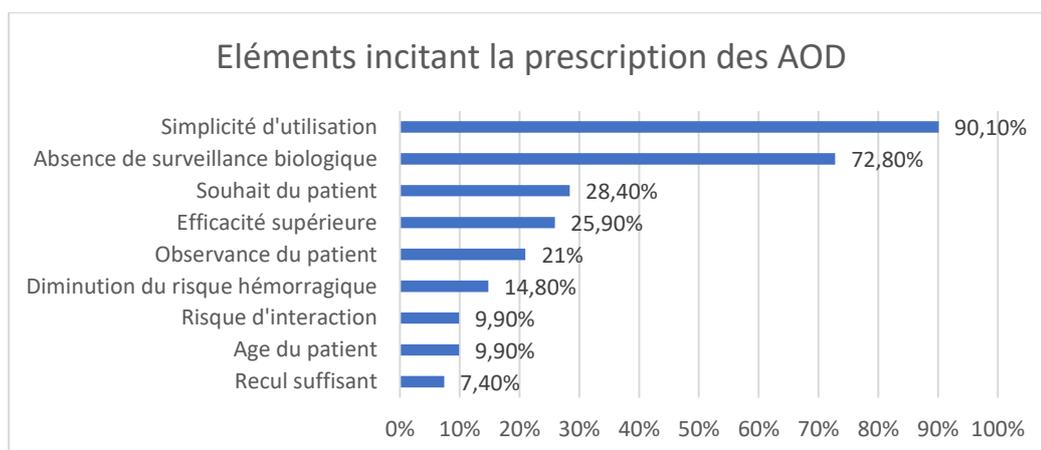


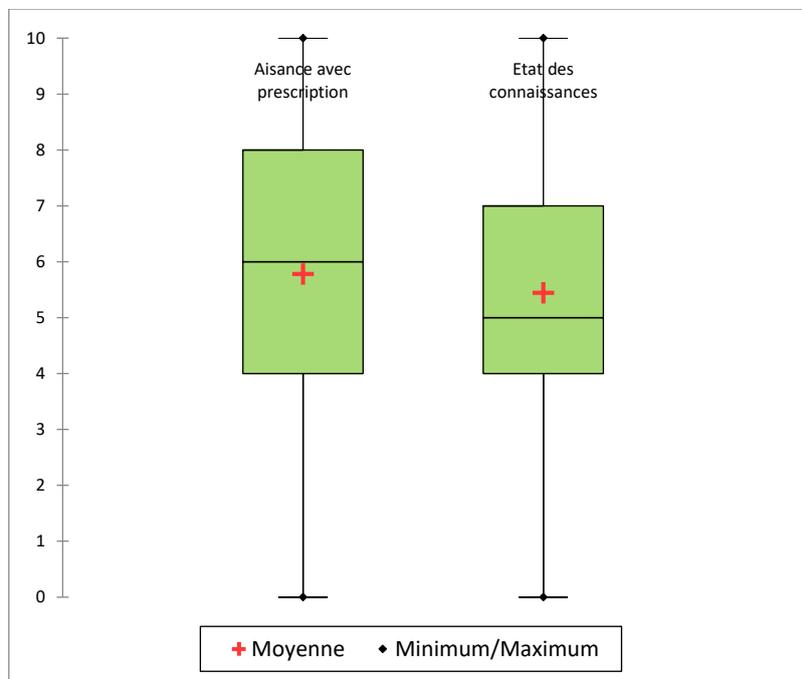
Figure 3



Dans la population des maîtres de stage, le manque de recul et l'absence d'antidote étaient cités plus fréquemment de façon significative en tant que freins à la prescription (respectivement  $p=0.09$  et  $0.03$  d'après le test exact de Fisher). Les éléments incitant la prescription des AOD ne différaient pas dans cette population.

L'auto-évaluation des connaissances sur les AOD et l'aisance avec leur prescription sont décrites dans la figure suivante.

Figure 4 ; distribution des résultats des échelles numériques (/10) caractérisant l'aisance avec la prescription des AOD et l'évaluation de l'état des connaissances des praticiens



Ces résultats différaient en fonction de l'existence d'une activité de maîtrise de stage et sont décrits dans le tableau suivant.

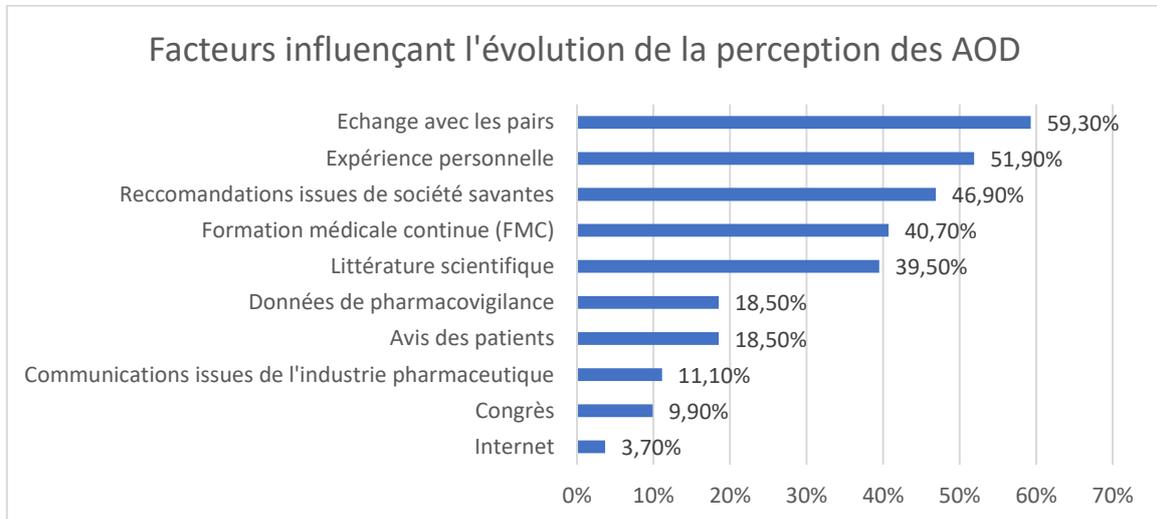
Tableau 3 ; état des connaissances sur les AOD et aisance en fonction de la maîtrise de stage

|                                  | Observations | Moyenne | Ecart-type | p           |
|----------------------------------|--------------|---------|------------|-------------|
| <b>Aisance avec prescription</b> |              |         |            |             |
| Pas d'encadrement                | 66           | 6,076   | 2,214      | <b>0,02</b> |
| Maîtrise de stage                | 15           | 4,467   | 2,997      |             |
| <b>Etat des connaissances</b>    |              |         |            |             |
| Pas d'encadrement                | 66           | 5,682   | 2,302      | 0,061       |
| Maîtrise de stage                | 15           | 4,400   | 2,586      |             |

Ces paramètres ne variaient pas significativement en fonction de la date d'installation, du sexe, de la participation à un programme de DPC, du mode d'exercice ou du type de cabinet ( $p > 0.05$  selon le test t de Student).

Enfin, les facteurs ayant influencé la prescription des AOD des praticiens généralistes étaient décrits dans les proportions suivantes.

Figure 5



La littérature scientifique était significativement moins évoquée dans la population des maîtres de stage ( $p=0.003$  ;  $OR=0.08$  [0.01 ; 0.46]).

Les facteurs influençant la prescription d'une nouvelle molécule étaient décrits dans des proportions similaires sans différence significative d'après le test  $q$  de Cochran.

## Population de patients

Au total, 84 patients ont pu être interrogés entre mars et juillet 2017 par les 32 praticiens investigateurs. Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau suivant.

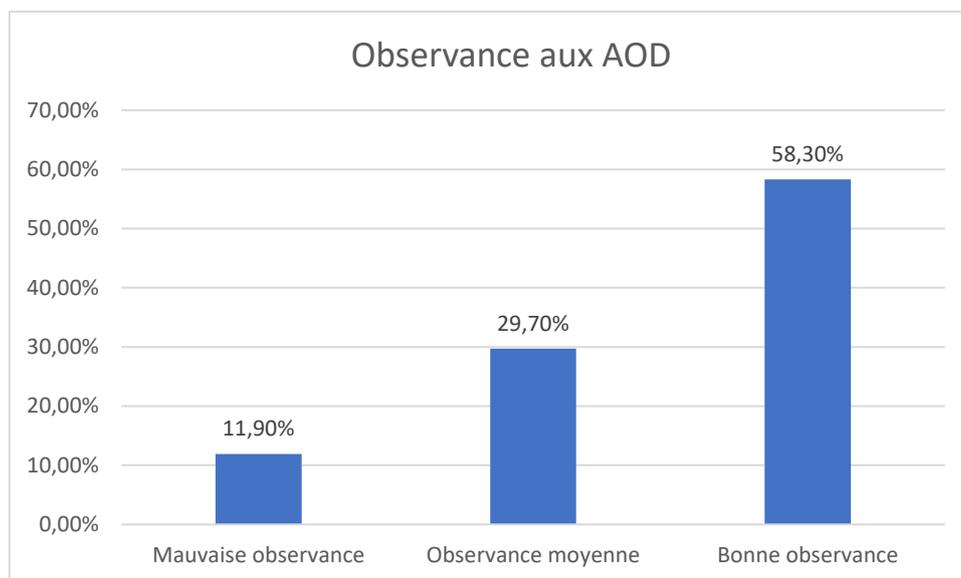
Tableau 4 ; caractéristiques des patients

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| <b>Age</b>                                  |                             |
| <i>Moyenne et médiane</i>                   | 74,5 (+/- 9.4) ans / 75 ans |
| <i>Intervalle interquartile</i>             | 67 ; 81                     |
| <i>Valeurs extrêmes</i>                     | 51 ; 94                     |
| <b>Sexe</b>                                 |                             |
| <i>Masculin</i>                             | 62 (73,8%)                  |
| <i>Féminin</i>                              | 22 (26,2%)                  |
| <b>Présence d'une aide à la prise</b>       | 15 (18,1%)                  |
| <b>Introduction du traitement</b>           |                             |
| <i>&lt; 1 an</i>                            | 33 (42,9%)                  |
| <i>1 an à 5 ans</i>                         | 40 (51,9%)                  |
| <i>&gt; 5 ans</i>                           | 8 (10,4%)                   |
| <b>Nombre de prise par jour</b>             |                             |
| <i>1 prise</i>                              | 47 (56,6%)                  |
| <i>2 prises</i>                             | 36 (43,4%)                  |
| <b>Prise antérieure d'un AVK</b>            | 29 (35,4%)                  |
| <b>Introduction par le médecin traitant</b> | 23 (28%)                    |
| <b>CHA2DS2-VASc</b>                         |                             |
| <i>Moyenne et écart-type</i>                | 2,9 +/- 1,4                 |
| <i>Intervalle interquartile</i>             | 2 ; 4                       |
| <i>Valeurs extrêmes</i>                     | 0 ; 7                       |
| <i>Score ≥2</i>                             | 73 (86,9%)                  |
| <i>Score ≥4</i>                             | 23 (27,4%)                  |
| <b>HAS-BLED</b>                             |                             |
| <i>Moyenne et écart-type</i>                | 1,5 +/- 0,9                 |
| <i>Intervalle interquartile</i>             | 1 ; 2                       |
| <i>Valeurs extrêmes</i>                     | 0 ; 5                       |
| <i>Score ≥3</i>                             | 12 (14,3%)                  |
| <b>Hospitalisation pour FA</b>              | 44 (53,7%)                  |
| <b>Polymédication (≥5 traitements)</b>      | 37 (45,7%)                  |
| <b>Suivi en zone urbaine</b>                | 25 (29,8%)                  |

## Observance mesurée

Le score MMAS-8 moyen était de 7.28 +/-1.14, la médiane était de 8, les valeurs extrêmes retrouvées étaient 2 et 8. La répartition de l'observance selon le MMAS-8 était décrite selon les proportions suivantes.

Figure 6



10 patients (11.9% [0.050 ; 0.188]) avaient une mauvaise observance, 25 (29.7% [0.200 ; 0.395]) avaient une observance moyenne, et 49 (58.3% [0.478 ; 0.689]) avaient une bonne observance aux AOD.

Il n'existait pas de corrélation statistique entre l'âge et le résultat du score MMAS-8 ( $p= 0.986$ , coefficient de corrélation de Pearson -0.002).

En analyse bivariée d'après le test exact de Fisher, la proportion de patients ayant une mauvaise observance ne différait pas significativement en fonction du sexe, d'un âge supérieur à 80 ans, de la présence d'une aide à la prise médicamenteuse, de la date d'introduction de l'AOD, du nombre de prise par jour, de l'introduction par le médecin traitant, de l'existence d'un traitement antérieur par AVK, d'un antécédent d'hospitalisation pour FA ou de l'existence d'une polymédication ( $p \geq 0.05$  pour toutes ces variables). Il existait en revanche une différence significative en ce qui concernait un score de CHA2DS2-VASc ou HAS-BLED élevé. La même analyse a été effectuée sur la proportion de bons observants en fonction des mêmes variables et retrouvait une association significative avec les scores de risques embolique et hémorragique,

un antécédent d'hospitalisation pour FA et l'existence d'une polymédication. Ces résultats sont détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 5 ; analyse bivariée sur les critères de bonne ou de mauvaise observance

|  | <b>p</b>     | <b>OR</b>                  |
|--|--------------|----------------------------|
| <b>Mauvaise observance (MMAS&lt;6)</b>       |              |                            |
| Age>80 ans                                   | 0,731        | 1,3 [0,35 ; 4,81]          |
| Sexe masculin                                | 0,262        | 0,45 [0,12 ; 1,70]         |
| Aide à la prise                              | 1            | 1 [0,21 ; 4,63]            |
| Date d'introduction                          |              |                            |
| <1 an  | 0,736        | 1,4 [0,39 ; 5,06]          |
| 1 à 5 ans                                    | 0,506        | 0,57 [0,16 ; 2,09]         |
| >5 ans                                       | 0,288        | 2,46 [0,48 ; 12,95]        |
| Prise double                                 | 1            | 0,83 [0,23 ; 3,03]         |
| Traitement introduit par le médecin traitant | 1            | 0,65 [0,15 ; 2,92]         |
| Traitement antérieur par AVK                 | 0,314        | 0,4 [0,09 ; 1,78]          |
| Antécédent d'hospitalisation pour FA         | 0,33         | 2,13 [0,55 ; 8,27]         |
| Polymédication                               | 1            | 1,24 [0,35 ; 4,45]         |
| Suivi en zone urbaine                        | 1            | 1,01 [0,26 ; 3,95]         |
| <b>CHA2DS2-VASc ≥ 4</b>                      | <b>0,004</b> | <b>8,46 [2,13 ; 33,67]</b> |
| <b>HAS-BLED ≥ 3</b>                          | <b>0,032</b> | <b>5,5 [1,36 ; 22,26]</b>  |
| <b>Bonne observance (MMAS=8)</b>             |              |                            |
| Age>80 ans                                   | 1            | 1,03 [0,40 ; 6,64]         |
| Sexe masculin                                | 1            | 1,04 [0,37 ; 2,88]         |
| Aide à la prise                              | 0,265        | 0,51 [0,71 ; 1,56]         |
| Date d'introduction                          |              |                            |
| <1 an  | 0,647        | 0,792 [0,32 ; 1,96]        |
| 1 à 5 ans                                    | 1            | 1,04 [0,43 ; 2,56]         |
| >5 ans                                       | 0,27         | 2,91 [0,63 ; 13,5]         |
| Prise double                                 | 0,492        | 0,706 [0,29 ; 1,74]        |
| Traitement introduit par le médecin traitant | 0,117        | 2,6 [0,90 ; 7,54]          |
| Traitement antérieur par AVK                 | 0,335        | 0,57 [0,22 ; 1,46]         |
| Suivi en zone urbaine                        | 0,33         | 1,79 [0,68 ; 4,70]         |
| <b>Antécédent d'hospitalisation pour FA</b>  | <b>0,036</b> | <b>0,34 [0,13 ; 0,66]</b>  |
| <b>Polymédication</b>                        | <b>0,021</b> | <b>0,32 [0,13 ; 0,82]</b>  |
| <b>CHA2DS2-VASc ≥ 4</b>                      | <b>0,012</b> | <b>0,26 [0,10 ; 0,70]</b>  |
| <b>HAS-BLED ≥ 3</b>                          | <b>0,023</b> | <b>0,19 [0,05 ; 0,70]</b>  |

Après régression linéaire simple, Les scores HAS-BLED et CHA2DS2-VASc présentait tous deux une dépendance monotone significative avec le score MMAS-8. Il semblait que l'observance diminuait avec l'augmentation des scores de risques embolique et hémorragique.

Figure 7 ; association entre MMAS-8 et CHA2DS2-VASc ;  $r = -0.233$  ;  $p = 0.033$  ;  $r^2 = 0.054$

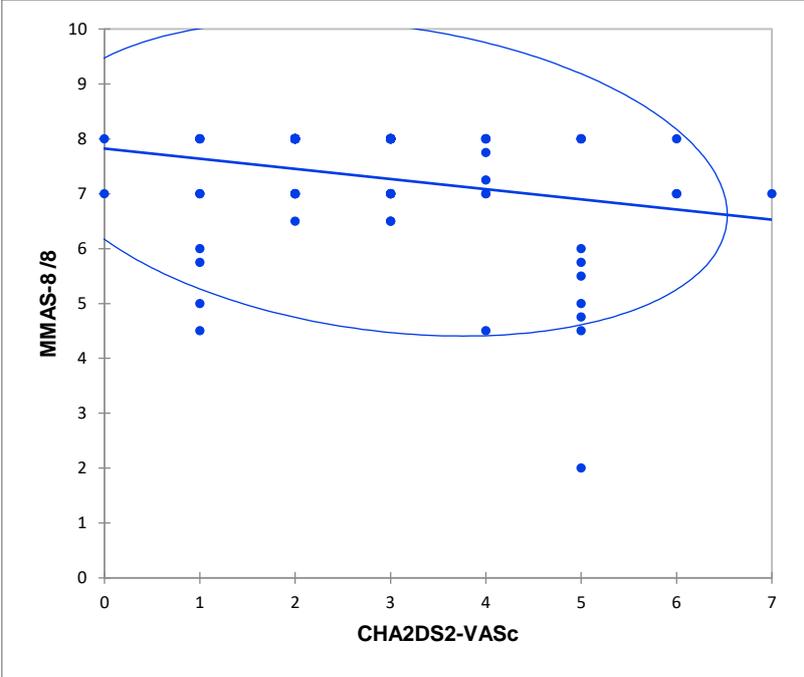
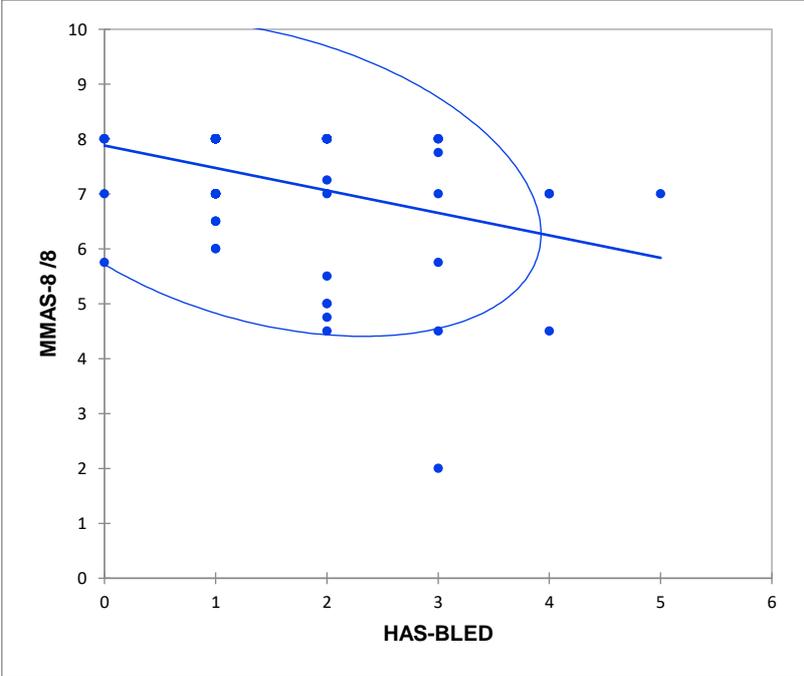


Figure 8 ; association entre MMAS-8 et HAS-BLED ;  $r = -0.350$  ;  $p = 0.001$  ;  $r^2 = 0.122$



La perception des médecins généralistes n'influe pas sur le résultat du score MMAS-8 des patients ( $p=0.82$ ) selon le test de Kruskal-Wallis. Il n'existait pas non plus d'association statistique entre une bonne observance aux AOD et la perception du médecin généraliste selon le test exact de Fisher ( $p=0.90$ ).

Tableau 6 ; score MMAS-8 en fonction de la perception médicale des AOD,  $p=0.82$

| Perception du médecin | Observations | MMAS Min. | MMAS Max. | MMAS Moy. | Ecart-type |
|-----------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Perception mauvaise   | 3            | 6,500     | 8,000     | 7,500     | 0,866      |
| Perception moyenne    | 36           | 4,500     | 8,000     | 7,396     | 0,953      |
| Perception forte      | 36           | 4,500     | 8,000     | 7,194     | 1,102      |
| Perception très forte | 9            | 2,000     | 8,000     | 7,111     | 1,965      |

Le nombre de prise n'influe pas non plus sur le score MMAS-8 d'après le test t de Student ( $p=0.97$ , différence de moyenne 0.01).

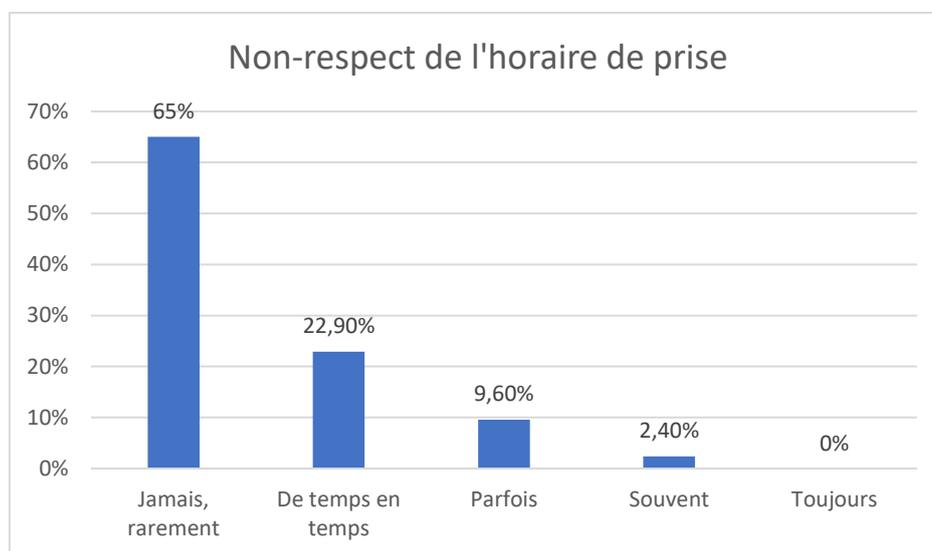
36 patients (42.9% [0.323 ; 0.534]) déclaraient qu'il leur restait des comprimés à l'issue de la période couverte par l'ordonnance et 74 (89.2% [0.825 ; 0.958]) n'étaient jamais ou rarement à cours de médicament avant d'obtenir leur renouvellement.

Il existait une association statistiquement significative entre le score MMAS-8 et la présence de comprimés restants à la fin de la période couverte par l'ordonnance selon le test t de Student ( $p=0.026$ , MMAS Moyen 6.97 +/-1.3 en cas de comprimés restants vs 7.52 +/-0.94). Déclarer des comprimés restants était un facteur de risque significatif de mauvaise ou moyenne observance avec un OR = 3.4 [1.39 ; 8.33] ( $p=0.013$ ) selon le test exact de Fisher. En revanche, il n'existait pas d'association statistiquement significative entre le fait de n'être jamais ou rarement à cours de traitement avant le renouvellement et une bonne observance ( $p=0.157$  ; OR=3.1 [0.78 ; 12.3]) ou une mauvaise observance ( $p=0.296$  ; OR=0.424 [0.09 ; 2.10]).

1 patient (1.2% [0 ; 0.036]) a déclaré avoir déjà pris plus de comprimés qu'indiqué sur l'ordonnance.

A la question « vous arrive-t-il de prendre votre traitement en avance ou en retard par rapport à l'heure habituelle ? », les réponses retrouvées sont décrites dans la figure suivante.

Figure 9



Il n'existait pas de corrélation statistique entre cette échelle et le score MMAS-8 ni d'association entre une bonne observance et le fait de ne jamais ou rarement prendre son traitement en avance ou en retard ( $p=0.50$  selon le test exact de Fisher).

## Mesure de la qualité de vie

L'ACTS est un score à 15 items mesurant la satisfaction d'un patient sous anticoagulant. Il est divisé en deux parties, 12 items portent sur l'évaluation des inconvénients liés à la prise d'un anticoagulant (ACTS Burdens scale) et 3 items sur l'évaluation de ses bénéfices (ACTS Benefits scale). L'ACTS Burdens est composé d'une échelle ordinaire codée de « extrêmement » (1 point) à « pas du tout » (5 points) et l'ACTS Benefits est codée de façon opposée (1 point pour « pas du tout » à 5 points pour « extrêmement »). L'ACTS Burdens est la somme du score des 12 items variant de 12 à 60 et l'ACTS Benefits la somme des 3 items variant de 3 à 15. Un score élevé indique pour les deux scores une meilleure qualité de vie sous anticoagulants.

Figure 10 et 11 ; résultats des scores ACTS

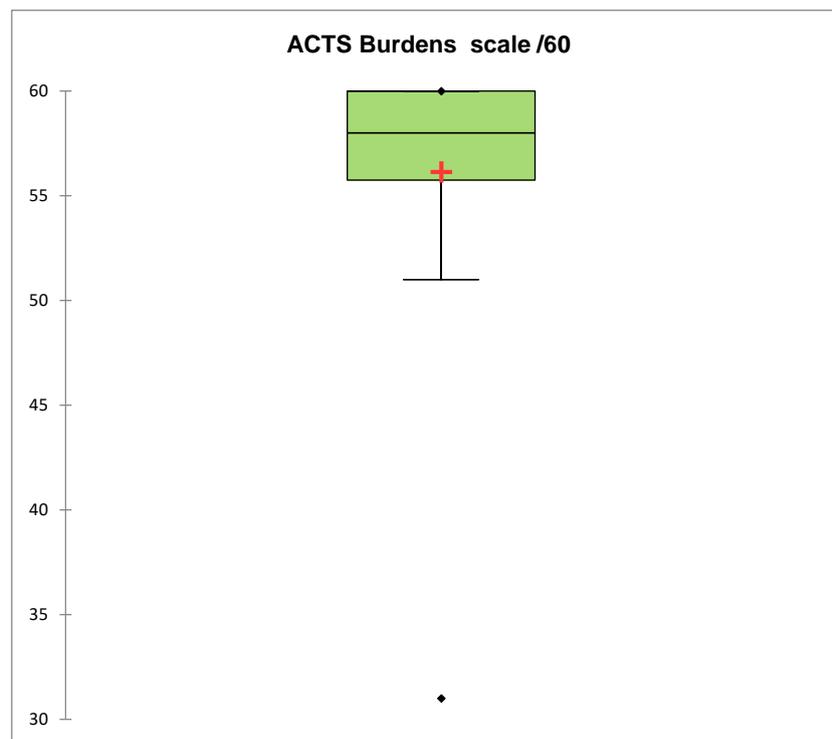
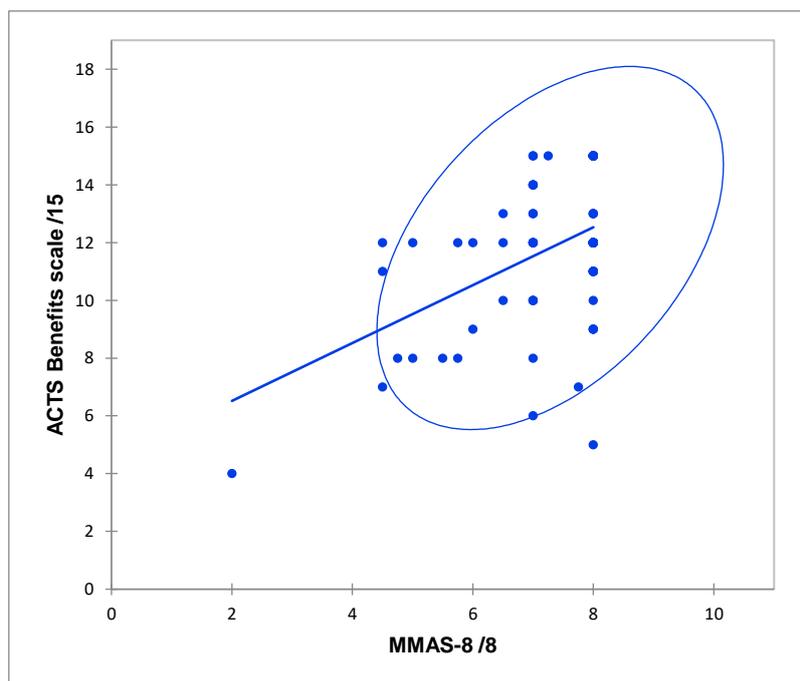




Figure 13 ; Association entre ACTS Benefits scale et MMAS-8 ;  $r=0.458$  ;  $p<0.0001$  ;  $r^2=0.21$



Cette différence significative était également retrouvée en comparant les scores ACTS Burdens et Benefits en fonction des sous-groupes de patients bons observants, moyennement observants et mauvais observants selon le test de Kruskal-Wallis. La qualité de vie était meilleure en cas bonne observance.

Tableau 7 ; résultats des scores ACTS en fonction de l'observance

|                            | Observations | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart-type | P            |
|----------------------------|--------------|---------|---------|---------|------------|--------------|
| <b>ACTS Burdens scale</b>  |              |         |         |         |            | <b>0.026</b> |
| Bonne observance           | 49           | 48,000  | 60,000  | 57,469  | 3,021      |              |
| Observance moyenne         | 25           | 31,000  | 60,000  | 55,280  | 6,535      |              |
| Mauvaise observance        | 10           | 39,000  | 60,000  | 51,800  | 7,115      |              |
| <b>ACTS Benefits scale</b> |              |         |         |         |            | <b>0.03</b>  |
| Bonne observance           | 49           | 5,000   | 15,000  | 12,408  | 2,081      |              |
| Observance moyenne         | 25           | 6,000   | 15,000  | 11,760  | 2,471      |              |
| Mauvaise observance        | 10           | 4,000   | 12,000  | 9,000   | 2,667      |              |

Concernant les scores de risque embolique ou hémorragique, il n'existait pas de corrélation significative (score de Pearson non différent de 0) entre le score de CHA2DS2-VASc et les scores ACTS. Il n'existait pas non plus de différence significative de qualité de vie en fonction du critère  $CHA2DS2-VASc \geq 4$  selon le test t

de Student. La qualité de vie était plus mauvaise en cas de score de risque embolique élevé mais de manière non significative.

Tableau 8 ; résultats des scores ACTS en fonction du score de risque embolique

|                            | Observations | Min.   | Max.   | Moyenne | Ecart-type | p     |
|----------------------------|--------------|--------|--------|---------|------------|-------|
| <b>ACTS Burdens scale</b>  |              |        |        |         |            | 0,069 |
| CHA2DS2-VASc < 4           | 61           | 47,000 | 60,000 | 56,770  | 3,452      |       |
| CHA2DS2-VASc ≥ 4           | 23           | 31,000 | 60,000 | 54,478  | 8,005      |       |
| <b>ACTS Benefits scale</b> |              |        |        |         |            | 0,217 |
| CHA2DS2-VASc < 4           | 61           | 5,000  | 15,000 | 12,016  | 2,217      |       |
| CHA2DS2-VASc ≥ 4           | 23           | 4,000  | 15,000 | 11,261  | 3,093      |       |

Le score HAS-BLED présentait une dépendance monotone significative avec les deux scores ACTS. La qualité de vie diminuait avec l'augmentation du risque hémorragique.

Figure 14 ; association entre HAS-BLED et ACTS Burdens scale ;  $r=-0.255$  ;  $p=0.019$  ;  $r^2=0.065$

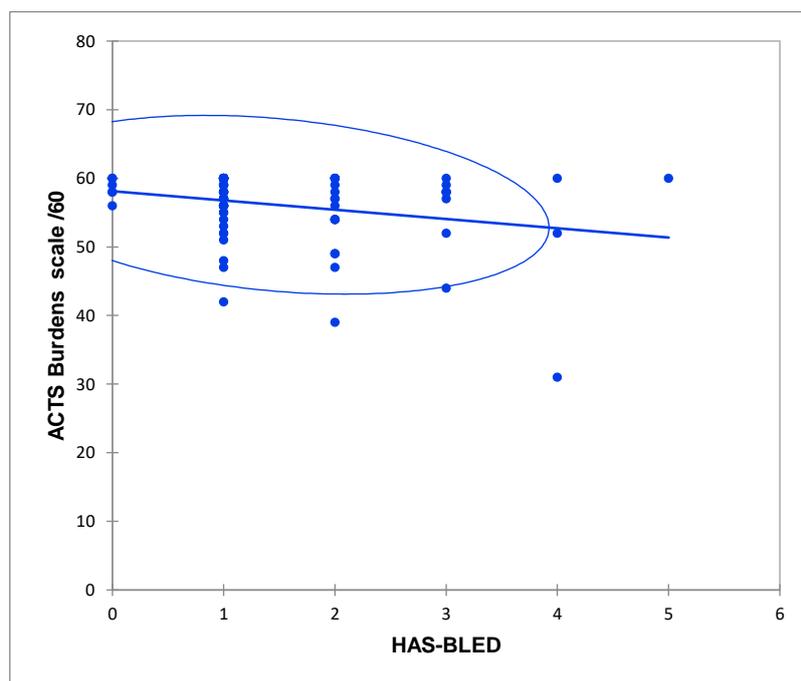
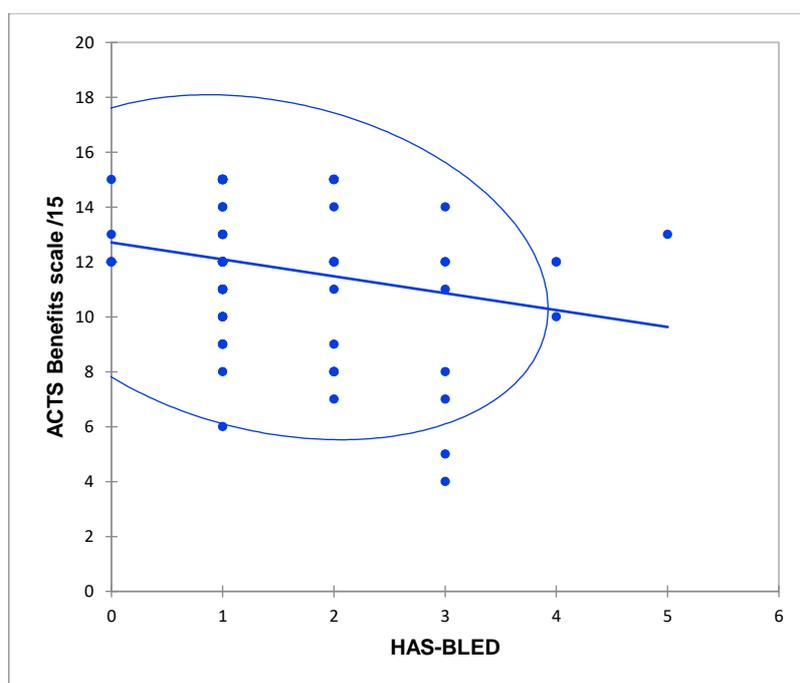


Figure 15 ; association entre HAS-BLED et ACTS Benefits scale ;  $r=-0.241$  ;  $p=0.027$  ;  $r^2=0.058$



La qualité de vie était plus mauvaise en cas de score de risque hémorragique élevé et ce de manière significative pour l'ACTS Benefits scale.

Tableau 9 ; résultats des scores ACTS en fonction du score de risque hémorragique

|                            | Observations | Min.   | Max.   | Moyenne | Ecart-type | p            |
|----------------------------|--------------|--------|--------|---------|------------|--------------|
| <b>ACTS Burdens scale</b>  |              |        |        |         |            |              |
| HAS-BLED < 3               | 72           | 39,000 | 60,000 | 56,486  | 4,322      | 0,136        |
| HAS-BLED ≥ 3               | 12           | 31,000 | 60,000 | 54,083  | 8,670      |              |
| <b>ACTS Benefits scale</b> |              |        |        |         |            |              |
| HAS-BLED < 3               | 72           | 6,000  | 15,000 | 12,111  | 2,230      | <b>0,006</b> |
| HAS-BLED ≥ 3               | 12           | 4,000  | 14,000 | 10,000  | 3,247      |              |

Un traitement en une prise par jour était à l'origine d'une meilleure qualité de vie mesurée par l'ACTS Burdens scale uniquement.

Tableau 10 ; résultats des scores ACTS en fonction du nombre de prise par jour

|                            | Observations | Min.   | Max.   | Moyenne | Ecart-type | p            |
|----------------------------|--------------|--------|--------|---------|------------|--------------|
| <b>ACTS Burdens scale</b>  |              |        |        |         |            | <b>0.048</b> |
| 1 prise par jour           | 47           | 44,000 | 60,000 | 57,128  | 3,663      |              |
| 2 prises par jour          | 37           | 31,000 | 60,000 | 54,892  | 6,437      |              |
| <b>ACTS Benefits scale</b> |              |        |        |         |            | 0.79         |
| 1 prise par jour           | 47           | 4,000  | 15,000 | 11,745  | 2,706      |              |
| 2 prises par jour          | 37           | 7,000  | 15,000 | 11,892  | 2,221      |              |

Un antécédent d'hospitalisation pour FA ou une polymédication n'étaient pas à l'origine d'une différence significative de qualité de vie selon le test t de Student.

Les patients traités depuis plus d'un an avaient une meilleure qualité de vie et de manière significative pour l'ACTS Benefits scale.

Tableau 11 ; résultats des scores ACTS en fonction de la date d'introduction de l'AOD

| Variable                   | Observations | Min.   | Max.   | Moyenne | Ecart-type | p            |
|----------------------------|--------------|--------|--------|---------|------------|--------------|
| <b>ACTS Burdens scale</b>  |              |        |        |         |            | <b>0,158</b> |
| Introduction > 1 an        | 51           | 42,000 | 60,000 | 56,784  | 4,002      |              |
| Introduction < 1 an        | 33           | 31,000 | 60,000 | 55,152  | 6,515      |              |
| <b>ACTS Benefits scale</b> |              |        |        |         |            | <b>0,012</b> |
| Introduction > 1 an        | 51           | 5,000  | 15,000 | 12,353  | 2,234      |              |
| Introduction < 1 an        | 33           | 4,000  | 15,000 | 10,970  | 2,663      |              |

## Connaissances des patients

Les résultats des questions portant sur la connaissance du patient de sa maladie et de son traitement sont reportés dans le tableau suivant.

Tableau 12 ; Connaissances des patients

|   | Observations | IC 95 des fréquences |
|---|--------------|----------------------|
| <b>Pathologie connue</b>                    | 71 (85,5%)   | [0,78 ; 0,93]        |
| <b>Mécanisme du traitement connu</b>        | 66 (79,5%)   | [0,71 ; 0,88]        |
| <b>Complication du traitement connue</b>    | 63 (75,9%)   | [0,67 ; 0,85]        |
| <b>Complication de la pathologie connue</b> | 62 (74,7%)   | [0,65 ; 0,84]        |
| <b>Ensemble des items connu</b>             | 50 (60,2%)   | [0,50 ; 0,71]        |
| <b>Aucun item connu</b>                     | 6 (7,2%)     | [0,02 ; 0,13]        |

Le score moyen était de 3.16 +/- 1.28 et la médiane était de 4. Ce score ne présentait pas de dépendance monotone significative avec le MMAS-8 ( $r=0.180$  ;  $p=0.103$  ;  $r^2=0.032$ ), avec l'ACTS Burdens scale ( $r= -0.097$  ;  $p=0.384$  ;  $r^2=0.009$ ) ou avec l'ACTS Benefits scale ( $r=0.047$  ;  $p=0.67$  ;  $r^2=0.02$ ).

Il existait une tendance non significative associant la proportion de bonne observance et un score égal à 4/4 selon le test exact de Fisher ( $p=0.084$ , OR =2.184 IC 95 [0.906 ; 5266]). Cette tendance non significative était retrouvée pour un score de connaissance  $\geq 2$  et  $\geq 3$ . De même, le MMAS-8 semblait plus élevé chez les patients ayant un score de connaissance à 4/4 (MMAS moy. 7.48 +/- 0.87 vs 6.99 +/-1.4) mais de manière non significative ( $p=0.054$  selon le test de Student).

## Complications sous AOD

Aucune complication embolique sous AOD n'a été relevée dans cet échantillon. 6 patients (7.3% [0.017 ;0.128]) ont déclaré la survenue d'une hémorragie depuis l'introduction de l'AOD mais aucune n'a nécessité de transfusion (classification BARC  $\leq 2$ ).

Le score de MMAS-8 était significativement plus faible chez les patients ayant présenté une hémorragie sous AOD (6.38 +/-1.8 vs 7.35 +/-1.0 avec un  $p=0.042$  selon le test de Student). Il existait de plus, une association entre la survenue d'un saignement sous AOD et une mauvaise observance (MMAS < 6) selon le test exact de Fisher ( $p=0.021$  ; OR = 10.143 [1.925 ; 53.43]).

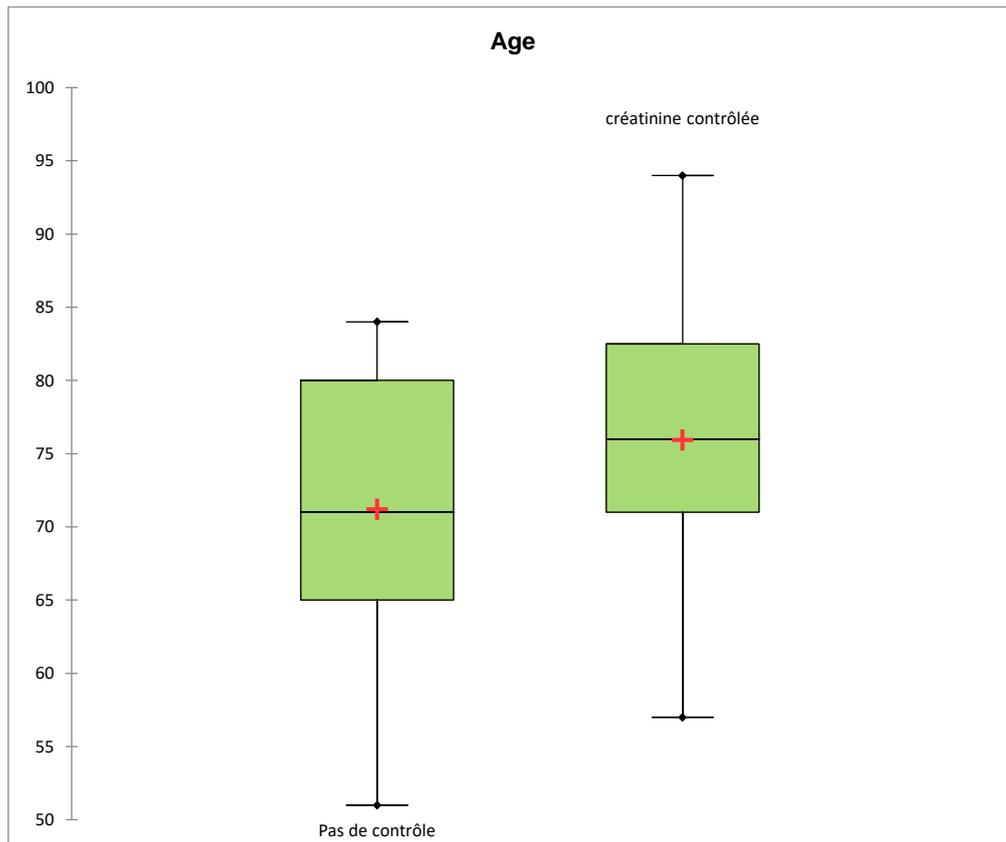
Le score de HAS-BLED était significativement plus élevé ( $p=0.023$  selon le test de Student) en cas d'hémorragie sous AOD : 2.33 +/-0.81 vs 1.39 +/- 0.96. Il n'existait pas d'association statistique selon le test exact de Fisher entre un score de HAS-BLED  $\geq 3$  et la survenue d'un saignement sous AOD ( $p=1.0$  ; OR 1.21 [0.18 ; 8.23]).

## Contrôle de la fonction rénale

59 patients (70.2% [0.605 ; 0.800]) avaient eu un contrôle de la créatinine datant de moins de 3 mois.

Les patients n'ayant pas eu de contrôle étaient significativement plus jeunes ( $p=0.032$  selon le test t de Student).

Figure 16 ; description de l'âge des patients en fonction du contrôle de la créatinine



La proportion de patients ayant bénéficié d'un contrôle récent de la créatinine a été étudiée en fonction des différents critères relevés dans cette étude. Aucune association statistiquement significative n'a été relevée d'après le test exact de Fisher, il apparaissait seulement une tendance à un meilleur contrôle chez les femmes, les patients ayant un score CHA2DS2-VASc $\geq 4$  ou un score HAS-BLED $\geq 3$  ou chez les patients dont l'AOD avait été introduit par le médecin traitant. Ces résultats sont décrits dans le tableau suivant.

Tableau 13 ; analyse comparative des facteurs modifiant la proportion de contrôle de la créatinine (test exact de Fisher)

|  | <b>p</b> | <b>OR</b>           |
|--|----------|---------------------|
| Perception des praticiens                    | 0,736    |                     |
| <i>Faible</i>                                |          |                     |
| <i>Moyenne</i>                               |          |                     |
| <i>Forte</i>                                 |          |                     |
| <i>Très forte</i>                            |          |                     |
| Âge > 80 ans                                 | 0,616    | 1,42 [0,52 ; 3,86]  |
| Sexe masculin                                | 0,062    | 0,29 [0,08 ; 1,00]  |
| CHA2DS2-VASc ≥ 4                             | 0,182    | 2,49 [0,79 ; 7,88]  |
| HAS-BLED ≥ 3                                 | 0,098    | 5,5 [0,94 ; 32,27]  |
| Observance                                   |          |                     |
| MMAS = 8                                     | 0,597    | 1,47 [0,53 ; 4,06]  |
| MMAS entre 6 et 8                            | 0,779    | 0,77 [0,27 ; 2,23]  |
| MMAS < 6                                     | 0,701    | 0,73 [0,18 ; 2,92]  |
| Durée de traitement                          |          |                     |
| Introduction < 1 ans                         | 0,295    | 1,89 [0,65 ; 5,48]  |
| Introduction 1 à 5 ans                       | 0,299    | 0,54 [0,19 ; 1,54]  |
| Introduction > 5 ans                         | 0,671    | 2,47 [0,40 ; 15,43] |
| 2 Prises par jour                            | 0,596    | 1,49 [0,53 ; 4,22]  |
| Traitement introduit par le médecin traitant | 0,368    | 2,21 [0,61 ; 7,97]  |
| Traitement antérieur par AVK                 | 0,788    | 1,23 [0,42 ; 3,61]  |
| Complication hémorragique                    | 0,633    | 0,63 [0,12 ; 3,24]  |
| Antécédent d'hospitalisation pour FA         | 0,436    | 0,63 [0,22 ; 1,77]  |
| Polymédication                               | 0,794    | 0,842 [0,30 ; 2,32] |

Les scores de risques embolique et hémorragique moyens différaient dans le groupe des patients ayant eu un contrôle récent de la créatinine et de façon significative pour le CHA2DS2-VASc.

Tableau 14 ; Scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED en fonction du contrôle de la créatinine (test t de Student)

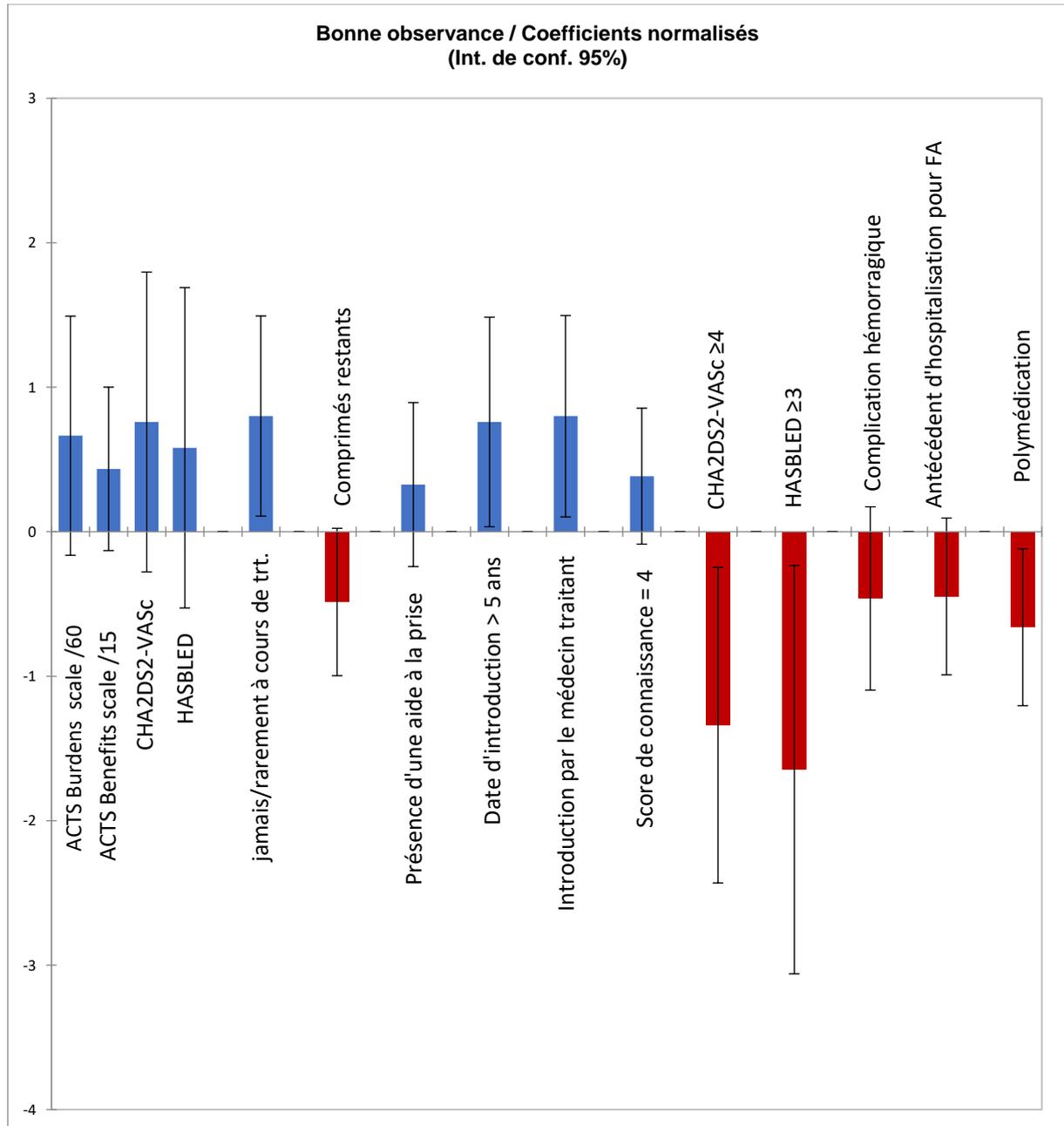
|                           | <b>Observations</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> | <b>Moyenne</b> | <b>Ecart-type</b> | <b>p</b>     |
|---------------------------|---------------------|-------------|-------------|----------------|-------------------|--------------|
| <b>CHA2DS2-VASc</b>       |                     |             |             |                |                   | <b>0,012</b> |
| Pas de contrôle           | 25                  | 0,000       | 6,000       | 2,320          | 1,406             |              |
| Contrôle de la créatinine | 59                  | 0,000       | 7,000       | 3,169          | 1,379             |              |
| <b>HAS-BLED</b>           |                     |             |             |                |                   | <b>0,062</b> |
| Pas de contrôle           | 25                  | 0,000       | 3,000       | 1,160          | 0,746             |              |
| Contrôle de la créatinine | 59                  | 0,000       | 5,000       | 1,593          | 1,036             |              |

L'observance selon le score MMAS-8 ne variait pas en fonction du contrôle de la créatinine ( $p=0.806$  selon le test t de Student, différence de moyenne=0.067).

## Analyse multivariée sur les facteurs associés à une bonne observance

Les facteurs de risque et protecteurs associés à une bonne observance, après régression logistique multiple, sont décrits dans la figure suivante.

Figure 17 ; analyse multivariée de la variable « Bonne observance » en fonction des variables associées à cette dernière en analyse bivariée avec un  $p \leq 0.30$  par régression logistique multiple



## DISCUSSION

### Première phase de l'étude : perception des médecins généralistes

Ce travail cherchait initialement à définir la perception actuelle des AOD en médecine générale et son évolution alors que des études récentes ont permis de répondre à de nombreuses réserves exprimées par le corps médical des praticiens généralistes.

#### Répartition géographique

Ce travail a permis d'estimer de façon plus fiable la perception des AOD à l'échelle de la population cible des médecins généralistes exerçant dans le département des Hautes Alpes et des cantons limitrophes des Alpes de Haute Provence. Les spécificités du territoire entraînent un accès aux soins plus difficile et une proportion d'exercice en zone rurale plus importante. Ainsi ces résultats pourraient être extrapolés de façon plus large à ce type de zone d'exercice. L'absence de différence significative entre la perception des praticiens exerçant en zone urbaine, semi-urbaine ou rurale tendait à faire croire que les résultats étaient applicables également à des zones plus urbanisées mais il existait une tendance à une meilleure perception des AOD en zone urbaine rendant l'extrapolation des résultats plus difficile.

#### Etats des lieux de la perception des AOD en médecine générale

Ce travail a mis évidence que la perception des AOD restait majoritairement mauvaise ou moyenne (62.96% des répondants) malgré les réponses apportées aux craintes des médecins généralistes par des données récentes. Les différents travaux menés sur la perception des AOD en médecine générale depuis leur mise sur le marché ont montré que les médecins généralistes étaient en effet méfiants vis-à-vis de cette classe médicamenteuse. Une recherche réalisée via le catalogue Sudoc a permis de référencer 14 thèses traitant le sujet depuis 2008 et une synthèse des limites et des avantages avancés par les médecins généralistes a été réalisée. Les limites les plus fréquemment citées étaient la méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, le manque de recul, l'absence d'antidote, l'absence de possibilité de surveillance biologique, un risque hémorragique accru, les difficultés de prescription liées à des posologies complexes (variant selon la molécule utilisée et l'indication), le surcoût pour

la société et la crainte de complications chez le sujet âgé. Certains avantages étaient déjà reconnus comme la simplicité d'utilisation des AOD liée à l'absence de surveillance biologique, leur action rapide et le peu d'effets indésirables rencontrés. Ils étaient plus facilement prescrits chez le sujet jeune pour des durées limitées, notamment dans le cas de la maladie thrombo-embolique veineuse. La majorité de ces travaux a montré qu'un plus grand recul, l'arrivée d'antidotes et un coût adapté permettraient de favoriser la prescription d'AOD en médecine générale (66–80).

#### Analyse des freins à la prescription des AOD

Dans cette étude, l'absence d'antidote restait le frein à la prescription le plus évoqué. Cependant, il existe déjà un antidote aux anti IIa (PRADAXA) et un antidote aux anti Xa sera prochainement disponible (90,91). La prise en charge d'une hémorragie sous AOD en l'absence d'antidote repose sur des mesures symptomatiques associant l'arrêt du traitement, la transfusion de culot globulaire, le charbon activé, l'hémodialyse ainsi que la perfusion de PCC (Prothrombin Complex Concentrate). La mortalité lors d'une hémorragie ne semble pas différente sous AVK ou sous AOD même en l'absence d'antidote (90–94) alors qu'une majorité de praticiens considérait la prise en charge d'une hémorragie aiguë comme un frein à la prescription. D'une façon plus générale, les risques hémorragiques et emboliques sous AOD sont identiques ou moins importants que sous AVK selon la molécule utilisée d'après les études de mise sur le marché (38–40,46), une méta-analyse effectuée sur ces dernières (33) et d'après des registres effectués en l'absence de conflit d'intérêt (42–44,95). Ces données amènent pourtant un certain recul sur l'utilisation des AOD. Cependant, l'équivalence ou la supériorité des AOD par rapport aux AVK en matière de sécurité n'était reconnue que par 44.7% des généralistes et le manque de recul constituait un frein majeur à leur prescription.

L'âge du patient était également un des freins à la prescription les plus retrouvés. Cependant, les études de mise sur le marché des AOD présentaient de larges cohortes de sujets âgés de plus de 75 ans, notamment dans la FA non valvulaire avec une sécurité d'emploi et une efficacité comparables aux AVK (38–40) à condition d'adapter la dose à l'âge, au poids et à la clairance rénale. Une méta-analyse regroupant 25 031 patients âgés de plus de 75 ans a confirmé qu'il n'y avait pas plus de saignements sous AOD et que leur efficacité était égale ou supérieure à celle des AVK dans cette population (96).

48.2% des médecins considéraient qu'une insuffisance rénale modérée était un frein à la prescription d'AOD alors que pour les patients présentant une clairance entre 30 et 50 ml/min estimée par la formule de Cockcroft-Gault, la prise d'un AOD à dose adaptée est plus efficace et semble plus sûre que la prise d'un AVK selon une méta-analyse incluant 40 693 patients(97).

Le souhait du patient était relativement peu pris en compte dans le choix de prescription alors que la qualité de vie des patients sous AOD semble meilleure que sous AVK (86,98). L'observance du patient semble également meilleure sous AOD dans certaines études (99) alors qu'elle n'apparaissait dans ce travail que comme un critère mineur dans le choix d'un anticoagulant.

#### Evolution de la perception des AOD

Malgré la perception décrite et la persistance de freins à la prescription, les praticiens déclaraient majoritairement être plus confiants et une majorité d'entre eux avait modifié ses habitudes de prescription et avait déjà initié un traitement par AOD. 87.7% d'entre eux reconnaissaient d'ailleurs une équivalence ou une supériorité des AOD par rapport aux AVK en matière d'efficacité et ils reconnaissaient majoritairement leur simplicité d'utilisation et l'absence de surveillance biologique comme des facteurs importants incitant leur prescription. Les difficultés de prescription liées à des posologies complexes semblent moins limiter leur utilisation, les praticiens interrogés jugeaient leurs connaissances globalement suffisantes et se sentaient plutôt à l'aise avec la prescription d'AOD. Il est apparu dans ce travail que le coût pour la société des AOD ne semblait plus être un frein à leur prescription et n'était avancé comme tel que par 11.1% des répondants. Ce résultat était cohérent avec des données récentes montrant que le ratio coût/efficacité des AOD est acceptable en Europe et au Canada (100). Ces résultats ne suffisent pas à modifier la perception des AOD en médecine générale mais semblent montrer une évolution positive dans cette perception.

#### Influence la maîtrise de stage

Il est apparu dans cette étude que la perception des AOD des praticiens maîtres de stage semblait plus mauvaise, il s'agissait du seul paramètre influant significativement cette perception. Il n'a pas été retrouvé d'étude décrivant un résultat similaire. La population des maîtres de stage participait plus activement au DPC et exerçait peu en zone urbaine de façon significative. Elle avait tendance à être installée

depuis plus longtemps, à travailler plus fréquemment en cabinet de groupe et la proportion d'hommes semblait plus importante. Or, il existait une tendance dans la population générale à une meilleure perception des AOD en cas d'exercice en zone urbaine, d'installation récente et dans un cabinet individuel. Ces tendances peuvent exprimer de réelles différences qui n'ont pas pu être mises en évidence par manque de puissance statistique et ces variables pourraient être des facteurs de confusion à l'origine de la différence constatée chez les maîtres de stage. Cependant, la persistance d'une différence significative en analyse multivariée faisait craindre une association statistique non liée à des facteurs de confusion. L'état des connaissances et l'aisance avec la prescription des AOD était moins importants chez les maîtres de stage (de manière significative pour l'aisance avec la prescription) ce qui pourrait expliquer cette différence de perception tout comme la surreprésentation de l'absence d'antidote et du manque de recul en tant que freins à la prescription dans ce groupe de praticiens. Ces différents paramètres pouvaient cependant être spécifiques de la population des maîtres de stage étudiée dans cet échantillon d'autant plus qu'ils ne représentaient qu'un échantillon de 15 praticiens. Il paraît difficile d'extrapoler ce résultat à l'ensemble de la population des maîtres de stage.

#### Limites de la première phase de l'étude

L'étude n'a pu être réalisée que sur un petit échantillon et manquait de puissance. Le taux de réponse des praticiens restait élevé (45.8% des médecins contactés) mais la population cible était de petite taille. Il existait également un biais de sélection, la répartition des genres et la durée d'installation était bien représentée (en 2016 les médecins généralistes français en activité étaient constitués de 56% d'homme et de 46% de femme (101) et leur âge moyen était de 52 ans) mais les maîtres de stage étaient sur-représentés (en 2014, le CNGE dénombrait 7666 maîtres de stage (102) alors que le conseil national de l'ordre des médecins comptait 90 000 médecins spécialistes en médecine générale soit 8.5%) et une majorité de la population étudiée exerçait en zone rurale. Ce biais était lié aux caractéristiques de la population cible. Dans la mesure où les maîtres de stage avaient une perception plus mauvaise, ils pouvaient être à l'origine d'une diminution de la perception des AOD par leur surreprésentation. Cet effet semblait limité et la perception restait principalement mauvaise ou moyenne chez les généralistes non maîtres de stage (56.1%). L'utilisation de questions fermées limitait les possibilités de réponses et pouvait être à

l'origine d'un biais de prévarication, les réponses des participants pouvant être suggérées par les items présentés. Ce dernier biais pouvait être à l'origine d'une surreprésentation de certains freins à la prescription dans l'échantillon ou de certains facteurs incitant la prescription des AOD. En revanche, l'utilisation d'un outil de type questionnaire rempli sans présence de l'investigateur permettait de limiter l'effet Hawthorne, défini comme la tendance des sujets interrogés à modifier leur comportement lorsqu'ils se savent observés et ainsi de renforcer la validité des résultats.

#### Enseignements et perspectives

Cette étude a donc montré que la perception des AOD par les médecins généralistes reste actuellement majoritairement mauvaise ou moyenne dans les zones à prédominance rurale. Les principaux freins évoqués ont tous été récusés par des études récentes de bonne qualité réalisées sur de grande cohorte et en l'absence de conflit d'intérêt. La majorité des médecins semble cependant plus confiante vis-à-vis des AOD et déclare avoir changé ses habitudes de prescription. Ces résultats sont en faveur d'un processus de changement dans la perception des AOD en médecine générale. Les praticiens étaient particulièrement réceptifs aux échanges avec les pairs, aux données de la littérature scientifique, aux recommandations issues des sociétés savantes et aux données issues de formations. Les communications issues de l'industrie pharmaceutique en revanche ne représentaient qu'un facteur minoritaire dans la modification des habitudes de prescription. La persistance de freins à la prescription pourtant récusés par des données récentes issues de la littérature pourrait s'expliquer par une grande méfiance à l'égard de l'industrie pharmaceutique faisant suite à plusieurs scandales sanitaires comme l'affaire MEDIATOR® en 2009, le scandale des prothèses PIP®, de la DEPAKINE® en 2014, le décès survenu lors de l'essai thérapeutique mené par le laboratoire BIOTRAL® en janvier 2016 ou encore très récemment les effets secondaires apparus avec la nouvelle formule du LEVOTHYROX®. Il apparaît un paradoxe entre l'intérêt que portent les médecins généralistes à la littérature scientifique, en tant que facteur important de modification des habitudes de prescription, et la persistance de ces freins. Ce phénomène pourrait également s'expliquer par le fait qu'ils semblent accorder plus de poids à leur expérience personnelle et aux échanges entre pairs qu'à la littérature scientifique en ce qui concerne les AOD. Enfin, l'absence de mise à jour des recommandations

nationales issues des sociétés savantes, qui restent une référence pour les praticiens, pourrait contribuer à freiner la modification de leurs habitudes de prescription.

A l'échelle locale, la mise en place d'un Enseignement Post-universitaire, ciblé sur la prescription des AOD et leur surveillance, destiné aux praticiens généralistes exerçant dans la zone d'étude permettrait de rassurer ces derniers et d'améliorer leur appropriation de cette classe médicamenteuse. Ceci s'avérerait d'autant plus efficace qu'ils semblent particulièrement réceptifs à ce type de formation basée sur l'échange entre pairs. Ce travail pourrait d'ailleurs servir de support à une formation locale. D'une façon plus générale, avec la mise à jour des recommandations nationales et l'arrivée d'antidotes pour tous les AOD, ces derniers devraient s'intégrer plus facilement dans l'arsenal thérapeutique des médecins généralistes. Enfin, il semble important de chercher à définir plus précisément la perception des maîtres de stage et d'identifier s'il s'agit effectivement d'un facteur de risque indépendant de mauvaise perception des AOD dans la mesure où ils sont responsables de la formation des futurs praticiens et que leurs pratiques peuvent influencer sur les pratiques futures des internes.

## Deuxième phase de l'étude : observance des patients

La deuxième étape du travail consistait à évaluer l'observance des AOD en médecine générale dans la FA non valvulaire. Cette étude semblait être la seule portant sur ce sujet en situation de « vraie vie » directement dans le cabinet du médecin généraliste. C'était aussi la seule à comparer les scores de qualité de vie ACTS Burdens et Benefits scale et le MMAS-8.

### Population étudiée

La population étudiée présentait des caractéristiques inhérentes à la zone cible de l'étude. Il s'agit d'une zone à densité de population faible, à prédominance rurale avec un accès aux soins difficile et une population âgée d'après les données de l'INSEE (103). 30% des patients restaient suivis en zone urbaine et il n'existait pas de différence significative d'observance en fonction de ce critère. Il existait une surreprésentation des hommes avec un sex ratio de 3. L'absence de différence significative d'observance comparée en fonction du sexe ( $p=1$ ) était rassurante quant à l'extrapolation des résultats à une population plus équilibrée sur le genre. Il existait également une faible proportion de patient à score hémorragique HAS-BLED élevé ( $\geq 3$ ) avec 14.3% des répondants, ce qui pouvait être à l'origine d'une sous-estimation du nombre de complications hémorragiques et diminuer la significativité des résultats trouvés dans ce sous-groupe. Ce dernier paramètre pouvait être lié au fait que les patients étaient recrutés en médecine ambulatoire. Cette proportion est d'ailleurs retrouvée dans une cohorte de patient recrutés sur une base de données médicales aux Etats-Unis (62). Les autres caractéristiques relevées dans l'échantillon étaient par ailleurs homogènes et en rapport avec les cohortes habituellement étudiées (2,44,62,104). Ces résultats paraissaient donc facilement applicables aux populations vivant en zone à prédominance rurale à densité de population faible et d'accès aux soins difficiles.

### Mesure de l'observance

58.3% des patients étaient jugés bons observants d'après le score MMAS-8. Ce résultat peut paraître bas au regard des complications individuelles auxquelles s'exposent les patients (décès, AVC) (49,105) et des surcoûts que ces complications peuvent engendrer pour les collectivités (106). Les autres travaux portant sur le sujet retrouvent une proportion de bonne observance variant de 40 à 70% (49,57,62,107–

109). Bien que leur méthodologie et population cible soient différentes, ces travaux renforcent la cohérence des résultats présentés dans cette étude. Une étude utilisant également le MMAS-8 rapporte des résultats très différents avec seulement 23% de bonne observance (2738 patients inclus) (59). Mais ce travail portait sur une population turque dont plusieurs critères différaient des populations de patients européens (52% de patient au chômage, 31% d'illettrisme et autres facteurs socio-environnementaux non identifiés). Ce taux de bonne observance plutôt moyen est cohérent avec la proportion de patients déclarant des comprimés restants à l'issue de la période couverte par l'ordonnance (42.9%) et avec la proportion de patients respectant l'horaire de prise fixe (65%). Il n'a pas été retrouvé d'autres travaux décrivant le respect de l'horaire de prise d'un anticoagulant. Ce résultat moyen pourrait, entre autres, être lié au caractère asymptomatique de la pathologie thrombotique associée à la FA. Ce dernier étant un facteur majeur classique de mauvaise observance (53). De plus, la FA est fréquemment associée à des troubles cognitifs et à un syndrome dépressif (23,25,26) qui sont des facteurs de mauvaise observance dans les pathologies chroniques (53).

Ce résultat est à relativiser d'une part devant la proportion de mauvaise observance qui reste faible (11.9%) et, d'autre part, devant le score moyen du MMAS-8 à 7.3 +/-1.1. De plus, une grande majorité de patients n'était jamais ou rarement à cours de médicament avant d'obtenir un renouvellement (89.2%) et n'était donc pas exposée à une période de plusieurs jours consécutifs sans traitement. D'après le rapport OMS de 2003, la proportion de patients ayant une pathologie chronique qui respectent leur traitement est de 50% (47). L'observance aux AOD en médecine générale paraît comparable à ce résultat, voire meilleure.

La proportion de patients ayant une bonne observance thérapeutique aux AVK varie dans les études entre 45 et 60% selon la méthode de mesure utilisée (50,52,110). Plusieurs études comparant l'adhérence des AOD et des AVK retrouvent une absence de différence significative (60,107,108). Cependant, une étude réalisée auprès de 46 675 patients au Danemark entre 2011 et 2014 par la méthode PDC (Proportion of Days Covered) a montré une meilleure observance aux AOD (99) et il semble qu'aucune étude n'ait retrouvé de meilleure observance sous AVK. Il semblerait que l'observance aux AOD soit au moins équivalente à celle des AVK et il est d'ailleurs

apparu dans le travail présenté une adhérence aux AOD comparable à l'adhérence aux AVK décrite dans la littérature.

#### Rôle du médecin généraliste

Cette étude cherchait par ailleurs à démontrer une association entre la perception des AOD par le médecin généraliste et l'adhérence aux AOD des patients suivis pour FA. Les résultats présentés dans ce travail ont montré l'absence d'effet de cette perception des médecins généralistes tant sur le score MMAS-8 (avec même une tendance à la diminution du score avec l'amélioration de la perception,  $p=0.82$ ) que sur la proportion de bonne observance ( $p=0.9$ ). L'étude semblait manquer de puissance pour démontrer un éventuel lien d'association mais le degré de significativité était très faible et témoigne plutôt d'une absence de différence dans la population cible ou d'une différence d'observance très faible dont la traduction en pratique clinique serait négligeable. Des études ont montré dans le suivi de patients diabétiques, hypertendus, insuffisants cardiaques, dépressifs ou souffrant du SIDA que la communication du médecin avec le patient influençait positivement leur observance (111–113). Il semblait que, dans la population des praticiens généralistes étudiée, la perception des AOD n'influencait pas la communication et les messages délivrés aux patients.

Il apparaissait que le fait que l'AOD soit introduit par le médecin traitant constituait un facteur significatif en analyse multivariée de bonne observance. Une autre étude réalisée sur une cohorte française de plus de 20 000 patients, recrutés sur les bases de données du système de santé français (SNIIRAM et PMSI), évaluant l'observance par la proportion de jours couverts chez des patients sous AOD pour FA retrouvait des résultats opposés avec une tendance à une meilleure observance en cas de primo-prescripteur cardiologue ou médecin hospitalier (109). Ces résultats n'étaient cependant pas significatifs et témoignait d'une association faible (OR 0.9) malgré la taille de l'échantillon. Ces résultats restent difficilement comparables devant la différence de choix du critère de mesure de l'observance. Cependant, l'apparition d'une différence significative sur un petit échantillon avec un OR de 2.6 en analyse bivariée pourrait témoigner d'une association forte et d'une différence réelle d'observance dans une population ciblée sur les patients suivis en médecine générale en situation de « vrai vie » dans une zone rurale. Ce type de zone d'exercice pourrait influencer sur la qualité de la relation médecin-patient et sur la qualité de la communication

entre ces derniers, ce qui pourrait expliquer la différence de résultats entre ces deux études françaises.

#### Facteurs modifiant l'observance

Concernant les caractéristiques des patients, peu de critères significatifs apparaissaient comme modifiant l'observance des patients. D'autres travaux ont retrouvé une association entre une bonne observance et un âge jeune alors que le sexe présentait des associations contradictoires avec l'observance (59,104,107,109). Dans le travail réalisé, il existait une meilleure observance chez les patients traités depuis plus de 5 ans, sans que ce résultat ait été retrouvé dans la littérature de façon significative, et une mauvaise observance chez les patients prenant plus de 5 traitements de façon chronique, ce qui paraît cohérent avec la littérature (59,107). La complexité d'un traitement (nombre de traitement et de prise) constitue un facteur majeur de mauvaise observance dans les pathologies chroniques (53). Ce dernier critère est préoccupant dans la mesure où la population vieillit et où le nombre de comorbidités chroniques associées à la FA augmente (17). Il paraît intéressant de souligner que la présence d'une aide à la prise tendait à être associée à une bonne observance. Il paraît donc important d'inclure les aidants et les soignants paramédicaux dans la prise en charge du patient sous AOD. De même, le suivi en cabinet urbain tendait également à être associé à une bonne observance. Les résultats de ce travail sont ainsi difficilement extrapolables à des zones plus urbanisées où l'observance pourrait être meilleure. Un antécédent d'hospitalisation pour FA constituait plutôt un facteur de risque de mauvaise ou moyenne observance (significatif en analyse bivariée seulement) alors que le contact prolongé avec le personnel soignant et la survenue de symptômes motivant l'hospitalisation auraient pu améliorer l'observance thérapeutique. L'hospitalisation pour FA pourrait être la conséquence d'une observance insuffisante plutôt qu'une cause.

Il a également été mis en évidence une association significative entre le fait de ne jamais ou rarement être à cours de traitement avant l'obtention d'un renouvellement et une bonne observance. De même, il existait une tendance à une diminution de l'observance en cas de comprimés restants à la fin de la période couverte par l'ordonnance. Ces questions étaient dérivées d'une autre méthode de mesure de l'observance (PDC pour Proportion of Days Covered (53)). Ces résultats, permettaient de renforcer la validité du score MMAS-8 dans la mesure de l'observance des AOD

dans la FA non valvulaire. De plus, ces questions simples pourraient permettre de dépister en consultation des problèmes d'observance chez les patients sans pour autant nécessiter de renseigner un questionnaire à chaque consultation.

Le nombre de prise par jour varie selon l'AOD prescrit (prise unique pour le rivaroxaban, double prise pour la dabigatran et l'apixaban). D'une manière générale, les traitements journaliers uniques semblent augmenter l'observance thérapeutique des pathologies chroniques (114). Plusieurs travaux semblent montrer une meilleure observance sous AOD en prise unique (57,59,115–117). Cependant, ce lien n'a pas été démontré de manière significative dans d'autres populations (60,107). Aucune différence significative d'observance n'a pu être observée dans cette étude. L'échantillon n'était probablement pas de taille suffisante pour mettre en évidence une différence. Il semblait exister une tendance à une plus mauvaise observance en cas de prise double par jour (OR 0.706 [0.29 ; 1.74]  $p=0.49$ ).

L'état des connaissances du patient sur sa pathologie et son traitement semblait également associé à une bonne observance mais de manière non significative. L'étude manquait de puissance pour mettre en évidence ce lien mais il paraît cohérent et a déjà été décrit de façon significative dans une étude utilisant le score MMAS-8 sur la FA non valvulaire (59). D'une façon générale, le manque de connaissances du patient sur sa pathologie ou sur les bénéfices liés à son traitement est un facteur de risque majeur de mauvaise observance (53). Dans cette population, une proportion importante (39.8%) de participants n'était d'ailleurs pas capable de citer sa pathologie, le mécanisme de son traitement, le risque d'AVC et le risque de saignement. Il semblerait donc qu'une stratégie d'amélioration des connaissances des patients pourrait améliorer leur observance.

Enfin, il est apparu qu'un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ou HAS-BLED élevé était un facteur de risque indépendant après analyse multivariée de mauvaise ou moyenne observance. Bien que le résultat ne soit plus significatif après régression logistique, il a été observé une dépendance monotone en analyse bivariée entre ces deux scores et le MMAS-8. L'apparition d'une différence significative sur un petit échantillon fait craindre soit une association forte entre ces variables soit une différence liée au hasard. Ce résultat n'a pas été retrouvé dans d'autres travaux. Il paraît difficile d'étendre ce résultat à l'ensemble de la population des patients sous AOD pour une

FA non valvulaire mais il est applicable aux patients vivant dans la zone cible de l'étude. Il paraît préoccupant dans la mesure où les patients à haut risque thrombo-embolique sont les plus à risque de complication grave en cas d'inobservance (49). Ces résultats pourraient être liés à des facteurs de confusion comme une polymédication liée à de multiples comorbidités. Cependant, la différence reste significative après régression logistique incluant la polymédication. L'effet observé du score HAS-BLED pourrait être expliqué par des facteurs confondants présents dans les deux scores (âge et antécédent d'AVC). Il faut cependant rester prudent, plusieurs travaux ont montré une association significative entre une mauvaise observance ou une interruption d'un traitement anticoagulant et une augmentation du risque hémorragique (59,118).

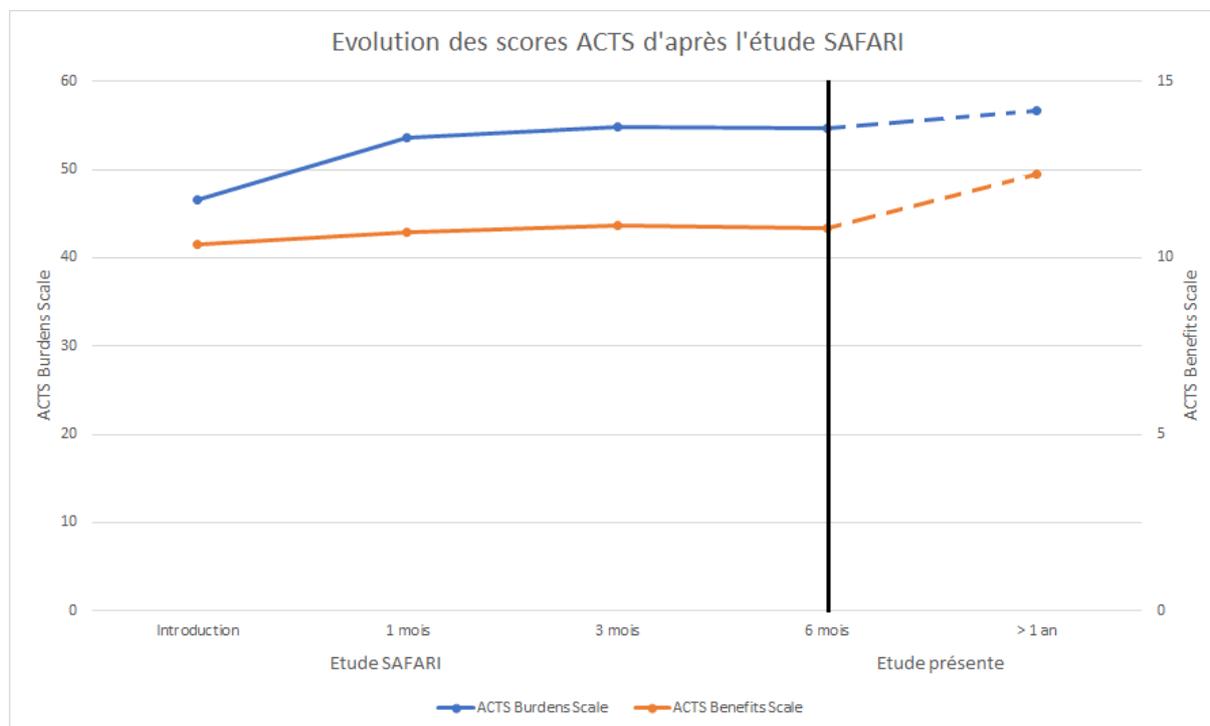
#### Evaluation de la qualité de vie

Le score ACTS (Anti-Clot Treatment Scale) est un instrument de mesure de la qualité de vie sous anticoagulant dont 12 items portent sur l'évaluation des inconvénients du traitement et 3 items portent sur l'évaluation de ses bénéfices et a démontré sa validité (85). Développé initialement dans la MTEV et dérivé du score de qualité de vie DASS (Duke Anticoagulation Satisfaction Scale), il a déjà été utilisé dans la FA où il a montré qu'il augmentait significativement lors du passage d'un AVK au rivaroxaban dans l'étude SAFARI (86). L'absence de surveillance biologique et d'interaction alimentaire semblent participer à ce résultat. Il est apparu dans ce travail que la qualité de vie sous AOD chez les patients était relativement bonne. Il semble que les patients ressentent plus facilement l'absence d'inconvénients que la présence d'avantages à la prise d'un AOD. Cela pourrait s'expliquer par le caractère préventif de ce traitement chez des patients asymptomatiques. Un quart des patients ne savait pas qu'il était à risque de faire un AVC.

60.7% des patients étaient traités depuis plus d'un an et leur qualité de vie semblait meilleure d'après les deux scores ACTS avec un degré de significativité  $p < 0.05$  pour l'ACTS Benefits scale. La surveillance des patients dans l'étude SAFARI s'interrompait à 6 mois et montrait des valeurs des score ACTS inférieures à celle présentées dans ce travail (86). Il semblerait donc que la satisfaction sous anticoagulants se maintienne voire augmente à distance de l'introduction du traitement. Il s'agit d'une tendance, les populations des deux études n'étant pas strictement comparables. Cette amélioration de la qualité de vie sous AOD dans le

temps pourrait expliquer la meilleure observance retrouvée chez les patients traités de plus de 5 ans dans le travail présenté ici.

Figure 18



Les résultats ont montré un score ACTS plus élevé chez les patients bons observants dont la significativité disparaissait en analyse multivariée. Il persistait cependant une tendance et les scores MMAS et ACTS présentaient de plus une dépendance monotone en analyse bivariée. C'est la première étude à trouver un lien entre le score ACTS et l'observance médicamenteuse des AOD. Cette augmentation de l'observance avec la qualité de vie sous anticoagulant est rassurante au vu de l'évolution des scores ACTS à distance de l'introduction du traitement par AOD. La qualité de vie est un état dont la définition est complexe et qui fait probablement intervenir des déterminants majeurs de l'observance thérapeutique (connaissance du traitement, bonne santé mentale, bonne condition socio-économique, absence d'effets secondaires des traitements). La FA est par ailleurs un facteur indépendant grevant la qualité de vie des patients (25).

Un score de risques hémorragique ou embolique élevé avait tendance à diminuer les scores ACTS. Cette association était même significative pour l'ACTS Benefits Scale et un score de HAS-BLED  $\geq 3$ , et ce dernier présentait une dépendance

monotone significative avec les deux scores ACTS. Ces résultats sont à relativiser devant la taille des populations concernées mais paraissent tout de même cohérents. L'augmentation des comorbidités pourrait altérer la qualité de vie par l'existence d'une polymédication ou d'une dépendance plus forte aux soins. Cette association entre scores de risques et qualité de vie ne semble pas être un facteur de confusion intervenant dans l'association Bonne observance et score ACTS dans la mesure où cette tendance persistait en analyse multivariée.

Enfin, il est important de souligner qu'un traitement en prise unique augmentait significativement le score ACTS Burdens Scale. Ce résultat souligne la tendance à une meilleure observance retrouvée sous AOD en prise unique. L'étude n'était probablement pas de taille suffisante pour démontrer cette association suspectée dans la littérature.

#### Risques embolique et hémorragique sous AOD

Aucun accident embolique sous AOD n'a été recensé et aucune hémorragie grave (classification BARC  $\geq 3$ ) n'a non plus été recensée ce qui paraît rassurant quant à l'utilisation des AOD en milieu rural d'accès aux soins difficiles. Seuls 7.3% des patients ont déclaré une complication hémorragique BARC  $< 3$ . Ces derniers présentaient une tendance à une observance plus mauvaise avec un score de MMAS-8 significativement plus bas. Ce résultat peut s'expliquer tant par le fait que l'observance diminue avec la survenue d'effets secondaires (53) que par le fait qu'une mauvaise observance semble associée à une augmentation du risque hémorragique (58,109).

#### Suivi de la fonction rénale sous AOD

La Haute Autorité de Santé recommande la surveillance de la fonction rénale sous AOD avant l'initiation du traitement puis de façon annuelle, tous les 6 mois pour les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg ou si la clairance de départ était entre 30 et 60 ml/min et tous les 3 mois si la clairance de départ était inférieure à 30 ml/min (119). Il est apparu dans ce travail que 70.2% des patients avaient eu un contrôle de la créatinine datant de moins de 3 mois. Les patients n'ayant pas eu de contrôle étaient plus jeunes et avaient tendance à avoir un risque hémorragique ou embolique moins élevé. Ces données sont en faveur d'une bonne surveillance des patients sous AOD par leur médecin traitant. Il existait une tendance à une meilleure

surveillance lorsque le médecin traitant était l'initiateur du traitement par AOD, ce qui pourrait témoigner d'une bonne maîtrise de la prescription des AOD chez les primo-prescripteurs généralistes.

#### Choix du critère de jugement principal

L'observance thérapeutique est le reflet d'un comportement humain complexe plurifactoriel dont l'évaluation est difficile. Les méthodes évaluant ce paramètre sont divisées en méthodes directes ou indirectes (53). L'utilisation d'un questionnaire d'auto-évaluation est une méthode indirecte simple, facile d'application et reproductible qui présente le défaut d'être facilement altérable par le patient. Cette méthode permet cependant de s'affranchir d'un effet Hawthorne, lié à la conscience du sujet d'être surveillé, qui est indissociable des méthodes d'évaluation directe (observation directe, dosage biologique) ou de certaine méthode indirecte (utilisation d'un pilulier électronique). Les mesures de marqueurs physiologiques (comme la fréquence cardiaque pour les bêta-bloquants) ou de réponse clinique à un traitement peuvent être biaisées par des facteurs indépendants du traitement. Les méthodes évaluant la proportion de jours sous traitement à partir des dates de renouvellement en pharmacie ne reflètent pas strictement la prise médicamenteuse.

Le score de Morisky a été développé initialement pour l'évaluation de l'observance aux anti-hypertenseurs (81). Il permet d'évaluer l'existence de comportements à risque de mauvaise observance et son résultat décrit une tendance inscrite dans le temps alors que la plupart des méthodes d'évaluation n'évalue l'observance qu'au moment du test ou sur la période de surveillance. Sa traduction française a fait la preuve de sa validité (82), son application a été étendue à de multiples pathologies et il constitue l'un des outils de mesure de l'adhérence les plus utilisés dans la littérature (120). Sa validité chez les patients sous AVK et son association à un bon contrôle de l'INR ont été démontrées (50,83,84). Une étude n'a cependant pas réussi à mettre en évidence une association entre bonne adhérence et contrôle de l'INR en Arabie Saoudite (110). Il a déjà été utilisé avec les AOD (107,108) et il a montré dans ce contexte une association forte avec les facteurs habituels de mauvaise observance (53,59) (dépression, troubles cognitifs, effets secondaires, polymédication, mauvaise connaissance de la maladie, pathologie asymptomatique...) et la survenue d'événements thrombo-emboliques ou hémorragiques (59).

## Recrutement de patients

La principale limite de cette étude résidait dans son manque de puissance. La taille visée de l'échantillon était initialement de 360 patients. La méthodologie de l'étude se basait sur la participation de 120 praticiens et visait une inclusion moyenne de trois patients par praticien sur une durée de quatre mois afin de pas augmenter la charge de travail des médecins généralistes déjà surmenés dans des zones à densité médicale souvent faible. Il est apparu durant l'inclusion des médecins généralistes de grandes difficultés dans leur capacité à participer à la seconde phase de l'enquête. Le nombre de médecins ayant participé à la première phase était bien plus important que le nombre de médecins investigateurs. Le taux de répondants à la première partie de l'enquête est important au vu du nombre de médecins contactés (45.8%) mais malgré une rencontre systématique au cabinet et de nombreuses relances téléphoniques la proportion de médecins investigateurs est restée plus faible que celle attendue (18%). Il paraissait difficile d'améliorer la puissance de l'étude tout en restant ciblé sur la population des Hautes-Alpes et des cantons limitrophes des Alpes de Haute Provence. En revanche, les médecins investigateurs ont inclus en moyenne 2.6 patients, ce qui s'approchait du nombre attendu. Ce type d'étude serait plus adapté à l'échelle nationale avec un plus grand nombre de médecins contactés.

## Perspectives

Plusieurs facteurs modifiables de mauvaise observance aux AOD apparaissent dans ce travail.

Tout d'abord la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique, conseillée notamment par la HAS (65), permettrait d'agir positivement sur la qualité de vie des patients sous anticoagulants ainsi que sur leur niveau de connaissance de leur pathologie et des bénéfices liés à la prise de ce traitement. L'identification de patients à risque (patients à risque embolique élevé ou ayant déjà présenté une complication hémorragique, patients avec de multiples comorbidités, patients déclarant des comprimés restants en fin de période ou déclarant être parfois à cours de traitement avant d'obtenir leur renouvellement) permettrait au médecin généraliste d'adapter sa consultation en visant à améliorer l'observance de ces patients (53) (stratégies pour améliorer l'adhérence proposées par *Osterberg et al.* disponibles en annexe) tout en

essayant d'inclure dans cette démarche les aidants du patient et le personnel paramédical éventuel.

Ensuite, le regroupement des traitements et la remise en question de certains traitements au long cours constituent des habitudes simples qui permettraient de lutter contre la polymédication qui semble associée à une observance plus mauvaise. Concernant le choix du médicament à prescrire, d'autres études sembleraient intéressantes à mener afin de déterminer quels patients seraient les meilleurs candidats à un traitement en deux prises par jour. En effet, bien que la prise unique semble influencer positivement l'observance thérapeutique, la double prise semble associée à un risque hémorragique moindre (42–44,95) pour une efficacité similaire.

Enfin, ces résultats pourront être mis en comparaison avec les résultats de l'étude CACAO mise en place par le CNGE (collège nationale des généralistes enseignants) menée actuellement auprès des généralistes français sur une cohorte de 10 000 patients sous anticoagulants oraux dont les objectifs sont de décrire le profil des patients recevant des NACO ou des AVK, de comparer l'incidence annuelle des événements hémorragiques et thrombotiques en fonction de la molécule et de décrire les modifications de classes thérapeutiques et leurs motifs. L'observance fait partie des données relevées (121).

## CONCLUSION

La perception des AOD reste moyenne en médecine générale malgré des données récentes rassurantes mais semble s'améliorer. La mise à jour des recommandations nationales, l'arrivée d'antidotes pour tous les AOD et la mise en place de formation à l'échelle locale pourraient permettre de soutenir ce phénomène d'amélioration.

L'observance thérapeutique des AOD dans la FA non valvulaire chez des patients suivis en médecine générale en zone rurale reste insuffisante. La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique et la sensibilisation des médecins généralistes au dépistage des problèmes d'adhérence permettrait d'agir sur les facteurs modifiables de mauvaise observance comme la qualité de vie sous anticoagulant ou l'appropriation par le patient de sa pathologie.

Ces travaux ont été réalisés en l'absence de conflit d'intérêt et l'auteur n'a perçu aucune contribution financière.

## REFERENCES

1. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited: A Population-Based Study. *Stroke*. 1 nov 2013;44(11):3103-8.
2. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients With Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 21 janv 2015;4(1):e001486-e001486.
3. Lloyd-Jones DM. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 23 août 2004;110(9):1042-6.
4. Heeringa J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 8 août 2005;27(8):949-53.
5. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 févr 2014;129(8):837-47.
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. juin 2014;213.
7. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An Update on the Prognosis of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 4 sept 2012;126(10):e143-6.
8. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. sept 2013;167(5):1807-24.
9. Kannel W., Wolf P., Benjamin E., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 11Reprints are not available. *Am J Cardiol*. oct 1998;82(7):2N-9N.
10. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. sept 2013;167(6):2412-20.
11. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in Cause and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of 15 400 Emergency Department Patients in 46 Countries: The RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 15 avr 2014;129(15):1568-76.
12. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *Am J Cardiol*. oct 2013;112(8):1142-7.
13. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 1 sept 2013;34(35):2746-51.

14. Wang TJ. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23):2920-5.
15. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 1 févr 2014;45(2):520-6.
16. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 26 juin 2014;370(26):2478-86.
17. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. juill 2015;386(9989):154-62.
18. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur Heart J*. 7 avr 2013;34(14):1061-7.
19. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death : The Framingham Heart Study. *Circulation*. 8 sept 1998;98(10):946-52.
20. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. oct 2002;113(5):359-64.
21. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1 août 1991;22(8):983-8.
22. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med*. mai 1995;98(5):476-84.
23. Marzona I, O’Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Can Med Assoc J*. 3 avr 2012;184(6):E329-36.
24. Ott A, Breteler MMB, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial Fibrillation and Dementia in a Population-Based Study: The Rotterdam Study. *Stroke*. 1 févr 1997;28(2):316-21.
25. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. mai 2006;119(5):448.e1-448.e19.
26. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*. sept 2015;17(9):1354-62.
27. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, et al. Management of Patients With Atrial Fibrillation by Primary-Care Physicians in Germany: 1-Year Results of the ATRIUM Registry: Management of AF in clinical practice. *Clin Cardiol*. mai 2014;37(5):277-84.

28. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* mai 2014;167(5):735-742.e2.
29. Davy J-M, Roubille F, Tri Cung T, Massin F, Crausac F, Raczka F, et al. La fibrillation atriale en 2010 : un poids croissant sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. *Ann Cardiol Angéiologie.* déc 2010;59:S4-13.
30. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother.* mars 2010;64(3):177-83.
31. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokines. *Eur Heart J.* 1 avr 2015;36(13):795-805.
32. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):857.
33. 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.* mars 2014;383(9921):955-62.
34. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck K-H, Vardas P, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J.* sept 2013;166(3):442-8.
35. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and Rhythm-Control Therapies in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 3 juin 2014;160(11):760.
36. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 16 oct 2007;147(8):590-2.
37. VIDAL - PREVISCAN 20 mg cp quadriséc - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/previscan-13706-pharmacodynamie.htm>
38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 17 sept 2009;361(12):1139-51.
39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 8 sept 2011;365(10):883-91.
40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 15 sept 2011;365(11):981-92.
41. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *Presse Médicale.* sept 2013;42(9):1206-12.
42. Lip G, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Burns L, Mardekian J, et al. REAL WORLD COMPARISON OF MAJOR BLEEDING RISK AMONG NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS NEWLY

INITIATED ON APIXABAN, WARFARIN, DABIGATRAN OR RIVAROXABAN: A 1:1 PROPENSITY-SCORE MATCHED ANALYSIS. *J Am Coll Cardiol.* avril 2016;67(13\_S):882-882.

43. Halvorsen S, Ghanima W, Tvette IF, Hoxmark C, Falck P, Solli O, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 23 sept 2016;pvw031.
44. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* juin 2016;5(6):e003725.
45. Senoo K, Lip G. Comparative Efficacy and Safety of the Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Semin Thromb Hemost.* 15 févr 2015;41(02):146-53.
46. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 28 nov 2013;369(22):2093-104.
47. Organization WH. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003. 230 p.
48. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation.* 16 juin 2009;119(23):3028-35.
49. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* févr 2016;5(2):e003074.
50. Ababneh MA, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Rababa'h AM. Adherence in outpatients taking warfarin and its effect on anticoagulation control in Jordan. *Int J Clin Pharm.* août 2016;38(4):816-21.
51. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, et al. Withdrawal of Antithrombotic Agents and Its Impact on Ischemic Stroke Occurrence. *Stroke.* 1 sept 2011;42(9):2509-14.
52. Kimmel SE. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin: Results From the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med.* 12 févr 2007;167(3):229.
53. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 4 août 2005;353(5):487-97.
54. Sanfélix-Gimeno G, Rodríguez-Bernal CL, Hurtado I, Baixáuli-Pérez C, Librero J, Peiró S. Adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation—a population-based retrospective cohort study linking health information systems in the Valencia region, Spain: a study protocol. *BMJ Open.* 10 janv 2015;5(10):e007613.
55. Brown TM, Siu K, Walker D, Pladevall-Vila M, Sander S, Mordin M. Development of a Conceptual Model of Adherence to Oral Anticoagulants to Reduce Risk of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *J Manag Care Pharm.* juin 2012;18(5):351-62.

56. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 1 févr 2015;17(2):187-93.
57. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, Nelson WW, Germain G, Bookhart B, et al. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin*. déc 2015;31(12):2167-73.
58. Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2013;26(2):103-14.
59. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, Beton O, Aslan A, Taşkin U, et al. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb*. janv 2017;107602961769394.
60. Pfeilschifter, Luger S, Hohmann C, Niemann D, Kraft P, Gunreben I, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention &ndash; impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Prefer Adherence*. nov 2015;1695.
61. Polymeris AA, Traenka C, Hert L, Seiffge DJ, Peters N, De Marchis GM, et al. Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Eur Neurol*. 6 oct 2016;76(3-4):187-93.
62. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 26 oct 2016;22(11):1319-29.
63. Billé R. Agir mais ne rien changer ? De l'utilisation des expériences pilotes en gestion de l'environnement. *Vertigo* [Internet]. 14 sept 2009 [cité 30 sept 2017]; Disponible sur: <http://vertigo.revues.org/8299>
64. TURBAN F. Education thérapeutique du patient en médecine générale (représentations, pratiques et attentes des praticiens de la Somme). 2008.
65. HAS, commission de transparence. GUIDE PARCOURS DE SOINS- Fibrillation atriale. 2014 Février.
66. Laurens M. La perception des médecins généralistes par rapport à l'utilisation des AOD (anticoagulants oraux directs): enquête qualitative en Charente [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers; 2016.
67. Pozzo di Borgo J. Les nouveaux anticoagulants oraux: entre révolution thérapeutique et vigilance [Thèse d'exercice]. [2012-, France]: Aix-Marseille Université. Faculté de Médecine; 2014.
68. Carrier M. Évaluation des pratiques des médecins généralistes sur la prescription des anticoagulants oraux directs (dabigatran pradaxa®, rivaroxaban xarelto® et apixaban eliquis®) chez les personnes âgées de plus de 75 ans sur le secteur sanitaire palois [Thèse d'exercice]. [2014-....., France]: Université de Bordeaux; 2015.
69. Vasseur-Thelu M-A. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) (Dabigatran, rivaroxaban): ressenti des médecins généralistes picards sur leurs utilisations et leurs perspectives [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2013.

70. Pinaud P. Etude sur la prescription des nouveaux anticoagulants oraux chez les médecins généralistes picards [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2013.
71. Rahmani R. Prescription des anticoagulants oraux en médecine générale: étude de pratiques comparant la gestion des anticoagulants oraux directs et des antivitamines k par des médecins généralistes girondins [Thèse d'exercice]. [2014-...., France]: Université de Bordeaux; 2014.
72. Krieger C, Aleil B, Stephan D. Les prescripteurs face aux nouveaux anticoagulants oraux. *J Mal Vasc.* oct 2013;38(5):320-1.
73. Zucchini E. Les nouveaux anticoagulants oraux vus par les médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2013.
74. Michel Q. Perception de l'utilisation des anticoagulants oraux directs: enquêtes auprès des médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [2012-, France]: Aix-Marseille Université. Faculté de Médecine; 2014.
75. Oulerich A, Proux A, Hermil J-L, Varin R, Doucet J. Utilisation des anticoagulants oraux en médecine générale en Haute Normandie. France; 2015.
76. Leblanc C, Pottier P. Ressenti des médecins généralistes sur les anticoagulants oraux directs: enquête qualitative auprès de neuf médecins en Loire Atlantique. Lieu de publication inconnu, France; 2015.
77. Roy S. Ressenti des médecins généralistes face aux anticoagulants oraux directs [Thèse d'exercice]. [2012-, France]: Aix-Marseille Université. Faculté de Médecine; 2015.
78. Méar F-X, Barreau L. Les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale: modalités de prescription et perception par les généralistes. France; 2014.
79. Fabre J, Le Breton J. Identification des facteurs associés à la prescription d'un anticoagulant oral direct en médecine générale. Créteil, France: Université Paris-Est Créteil; 2015.
80. Phina-Ziebin X, Bonnevie L, Pellegrin L. Les médecins généralistes face aux nouveaux anticoagulants oraux. Créteil, France: Université Paris-Est Créteil; 2015.
81. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens.* mai 2008;10(5):348-54.
82. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin P-F, et al. Validation of a French Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults. *J Clin Hypertens.* juillet 2012;14(7):429-34.
83. Wang Y, Kong MC, Ko Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thromb Haemost.* oct 2012;108(4):789-95.
84. Wang Y, Kong MC, Ko Y. Comparison of three medication adherence measures in patients taking warfarin. *J Thromb Thrombolysis.* nov 2013;36(4):416-21.
85. Cano SJ, Lamping DL, Bamber L, Smith S. The Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) in clinical trials: cross-cultural validation in venous thromboembolism patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10(1):120.

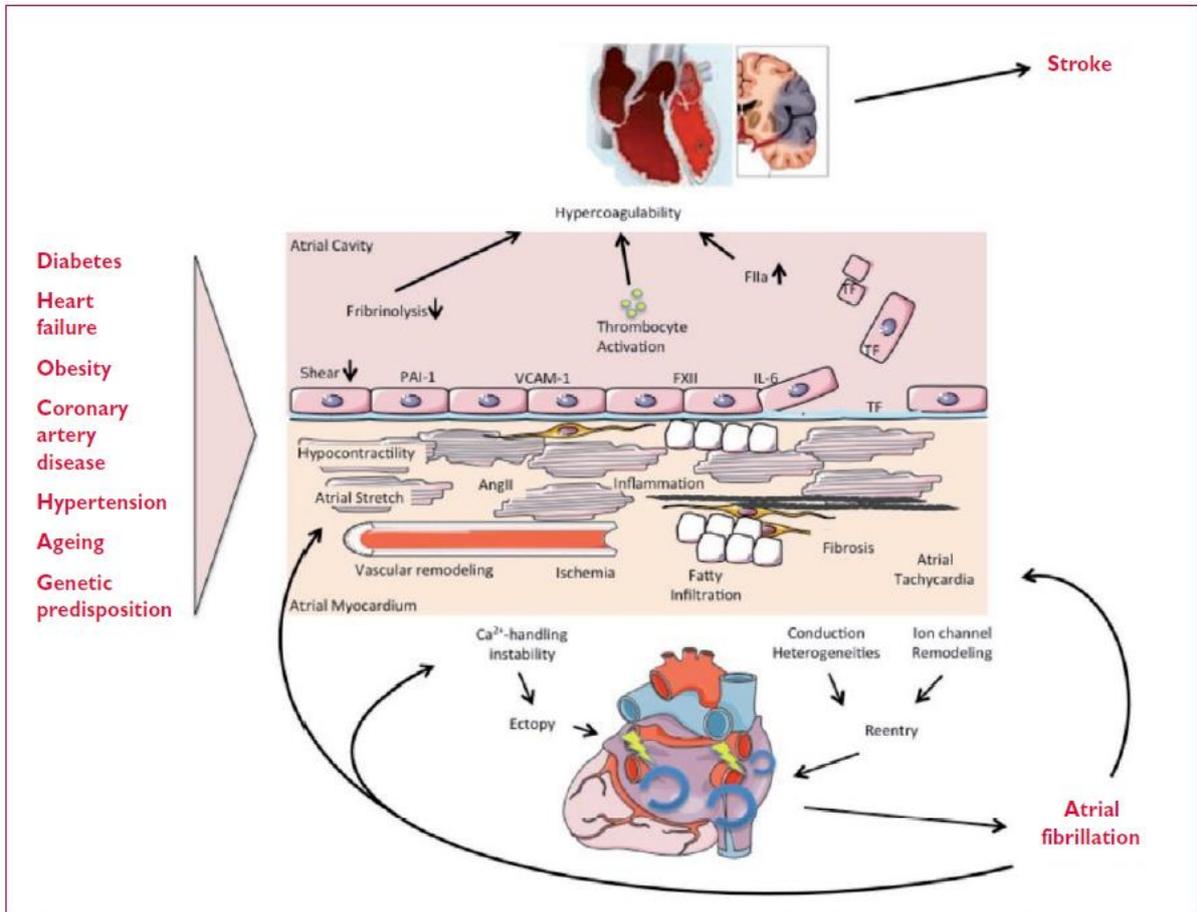
86. Hanon O, Chaussade E, Gueranger P, Gruson E, Bonan S, Gay A. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A French Observational Study, the SAFARI Study. Pizzi C, éditeur. PLOS ONE. 9 déc 2016;11(12):e0166218.
87. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*. févr 2010;137(2):263-72.
88. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. nov 2010;138(5):1093-100.
89. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 14 juin 2011;123(23):2736-47.
90. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. juill 2017;Volume 13:287-92.
91. S. Hussain S, H. Tyroch A, Mukherjee D. Reversal of Newer Direct Oral Anticoagulant Drugs (DOACs). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 18 janv 2017;14(2):76-81.
92. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov*. 2014;9(1):2-10.
93. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol*. juill 2016;214:292-8.
94. Singer AJ, Quinn A, Dasgupta N, Thode Jr. HC. Management and Outcomes of Bleeding Events in Patients in the Emergency Department Taking Warfarin or a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant. *J Emerg Med [Internet]*. [cité 17 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467916308034>
95. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 14 oct 2016;ehw496.
96. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Geriatr Soc*. mai 2014;62(5):857-64.
97. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel Oral Anticoagulants in Patients With Renal Insufficiency: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Can J Cardiol*. août 2014;30(8):888-97.
98. Bamber L, Wang MY, Prins MH, Ciniglio C, Bauersachs R, Lensing AWA, et al. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of acute symptomatic deep-vein thrombosis: *Thromb Haemost*. 11 juill 2013;110(4):732-41.

99. Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* juill 2017;3(3):151-6.
100. de Pouvourville G. Anticoagulants d'action directe: une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* février 2016;8(2):180-91.
101. LEBRETON-LEROUVILLOIS G. ATLAS DE LA DEMOGRAPHIE MEDICALE EN FRANCE, situation au 1er janvier 2016. CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS;
102. CP CNGE avril 2014 - Enquête nationale : effectifs étudiants, enseignants, nombre de stage en médecine générale [Internet]. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.cnge.fr/le\\_cnge/adherer\\_cnge\\_college\\_academique/cp\\_cnge\\_avril\\_2014\\_enquete\\_nationale\\_effectifs\\_etu/](https://www.cnge.fr/le_cnge/adherer_cnge_college_academique/cp_cnge_avril_2014_enquete_nationale_effectifs_etu/)
103. Hautes-Alpes : des arrivées toujours plus nombreuses - Insee Analyses Provence-Alpes-Côte d'Azur - 3 [Internet]. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1285745>
104. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. déc 2017 [cité 11 oct 2017];17(1). Disponible sur: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0671-6>
105. Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Marín F, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: impact of non-adherence and discontinuation. *Expert Opin Drug Saf.* 2 sept 2017;16(9):1051-62.
106. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 1 mai 2011;4(3):313-20.
107. Castellucci LA, Shaw J, Salm K van der, Erkens P, Gal GL, Petrich W, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res.* 1 oct 2015;136(4):727-31.
108. Patel SI, Cherington C, Scherber R, Barr K, McLemore R, Morisky DE, et al. Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *J Am Osteopath Assoc.* 1 janv 2017;117(1):7.
109. Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 28 juill 2017 [cité 11 oct 2017]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.4268>
110. Mayet AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi Pharm J SPJ.* janv 2016;24(1):29-34.
111. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med.* nov 2004;19(11):1096-103.

112. DiMatteo MR, Sherbourne CD, Hays RD, Ordway L, Kravitz RL, McGlynn EA, et al. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: Results from the Medical Outcomes Study. *Health Psychol.* 1993;12(2):93-102.
113. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care.* janv 1995;33(1):67-74.
114. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of Fixed-Dose Combination Drugs on Adherence to Prescription Medications. *J Gen Intern Med.* mai 2008;23(5):611-4.
115. McHorney CA, Peterson ED, Laliberté F, Germain G, Nelson WW, Crivera C, et al. Comparison of Adherence to Rivaroxaban Versus Apixaban Among Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Ther.* nov 2016;38(11):2477-88.
116. Laliberté F, Bookhart BK, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, et al. Impact of Once-Daily Versus Twice-Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications among Patients with Venous Thromboembolism. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* sept 2013;6(3):213-24.
117. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Adv Ther.* août 2012;29(8):675-90.
118. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results From the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 6 mai 2014;129(18):1850-9.
119. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire, quelle place pour les anticoagulants oraux? 2013 Juillet , maj avril 2015.
120. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm [Internet].* 1 janv 2014;5(3). Disponible sur: <http://pubs.lib.umn.edu/innovations/vol5/iss3/5>
121. Etude CACAO [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: [https://www.cnge.fr/la\\_recherche/etude\\_cacao/](https://www.cnge.fr/la_recherche/etude_cacao/)

## ANNEXES

# PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE



AngII = angiotensin II; TF = tissue factor; FXII = factor XII; IL-6 = interleukin 6; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor 1; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1.

D'après : Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 7 oct 2016;37(38):2893-962

AUTORISATION DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ET ENGAGEMENT DE  
CONFORMITE MR-3 CNIL

# Comité de Protection des Personnes

## OUEST III

Agréé par arrêté ministériel en date du 31 mai 2012,

Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'ARS Poitou Charentes en date du 25 juin 2012.

*C.H.U. La Milétrie*  
Pavillon Administratif – Porte 213  
2 rue de la milétrie – CS 90 577 - 86021 POITIERS CEDEX  
Tél : 05.49.45.21.57  
Fax : 05.49.46.12.62  
E-mail : [cyp-ouest3@chu-poitiers.fr](mailto:cyp-ouest3@chu-poitiers.fr)

Paul LEMIERE  
26 rue de France  
05000 GAP

Poitiers, le 14 avril 2017

**Objet : Avis Favorable**  
**Référence Comité : 17.03.14**

Monsieur,

Le Comité a étudié lors de la séance du 15 mars le projet du protocole suivant :

**Titre de l'essai :** «Evaluation de l'observance des anticoagulants oraux directs en médecine générale, étude auprès d'un échantillon de généralistes des Hautes-Alpes »

**Identité du promoteur :** Paul LEMIERE - 26 rue de France - 05000 GAP

**Identité du coordonateur :** Paul LEMIERE – Interne en Médecine Générale – Service de Cardiologie – CHICAS Gap 1 place Auguste Muret 05000 GAP

**Numéro Identification :** 2017-A00489-44

**Versions :**  
Lettre de saisine : 21/02/17  
Réponse : 23/03/17  
Formulaire de demande d'avis : 21/02/2017  
Protocole : version n°2 du 10/04/17  
Résumé : version n°2 du 10/04/17  
Formulaire d'information destinée aux médecins généralistes : version n°2 du 10/04/17  
Formulaire d'information destinée aux patients : Version n°1 du 21/02/17  
Questionnaire médical : Version n°1 du 21/02/17  
Questionnaire à remplir par le patient après la consultation : version n°2 du 10/04/17  
Questionnaire à remplir en consultation : Version n°1 du 21/02/17  
Déclaration de non-opposition : non daté et sans version  
Justification des moyens humains : 21/02/17  
Gestion des données nominatives : 21/02/17  
Déclaration CNIL n°2038657 : 23/02/17  
Récépissé déclaration CNIL : 24/02/17  
Lettre de demande d'autorisation d'utilisation du MMAS-8 : 15/12/16

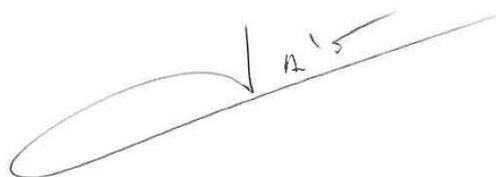
Le quorum étant constaté,

|     |      |            |   |     |
|-----|------|------------|---|-----|
| Mr  | L.   | LACOSTE    | Qualifié en matière de recherche biomédicale  | (T) |
| Mme | B.   | RAMMAERT   | Qualifiée en matière de recherche biomédicale | (T) |
| Mr  | D.   | FRASCA     | Méthodologiste                                | (T) |
| Mr  | J.N. | RICHER     | Médecin généraliste                           | (T) |
| Mme | C.   | AIGRIN     | Pharmacienne                                  | (T) |
| Mme | I.   | PIRONNEAU  | Infirmière                                    | (S) |
| Mme | V.   | BAUDIFFIER | Psychologue                                   | (S) |
| Mme | A.   | RANGER     | Qualifiée en matière juridique                | (T) |
| Mme | F.   | BLET       | Qualifiée en matière juridique                | (T) |
| Mr  | J.   | MARIN      | Représentant d'association de malades         | (T) |

après avoir entendu le rapporteur et l'avis du méthodologiste, les membres du CPP ont délibéré puis après avoir obtenu les informations et corrections demandées, le président ayant reçu mandat des membres, un **avis favorable** a été émis à la mise en œuvre de cette étude, en application des dispositions du Code de la Santé Publique et de la réglementation en vigueur applicable aux recherches impliquant la personne humaine présentée **au 3° de l'article L.1121-1 du CSP.**

Soyez assuré, Monsieur, de mes sentiments les meilleurs.

Le Président  
Dr L. LACOSTE

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. Lacoste', written over a horizontal line. The signature is slanted upwards to the right.

## RÉCÉPISSÉ

Monsieur LEMIERE Paul  
26 RUE DE FRANCE  
05000 GAP

### DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À UNE MÉTHODOLOGIE DE RÉFÉRENCE

Numéro de déclaration

**2038657 v 0**

du 24 février 2017

#### A LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

#### Organisme déclarant

Nom : Monsieur LEMIERE Paul

Service :

Adresse : 26 RUE DE FRANCE

Code postal : 05000

Ville : GAP

N° SIREN ou SIRET :

Code NAF ou APE :

Tél. : 0622923166

Fax. : 0492406100

#### Traitement déclaré

Finalité : MR3 - Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement

Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non

Fait à Paris, le 24 février 2017  
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

FORMULAIRE D'INFORMATION DESTINE AUX MEDECINS GENERALISTES  
INVESTIGATEURS

Cher(e) confrère,

Je suis étudiant en 3<sup>e</sup> cycle en DES de médecine général dépendant de la faculté d'Aix-Marseille et je vous contacte dans le cadre de mon travail de thèse et de mémoire portant sur l'observance des nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale ainsi que sur l'évolution de leur perception en médecine générale.

Vous êtes libres d'y participer et de prendre le temps d'y répondre. Je suis à votre disposition pour répondre à toutes questions concernant ce protocole, à ce jour et au cours de sa réalisation.

Ces traitements sont en plein essor de prescription d'après les données ANSM mais leur utilisation divise encore la communauté médicale entre les différentes spécialités et au sein de chacune. La sécurité de leur utilisation, en l'absence de suivi biologique, repose sur une observance rigoureuse et une bonne connaissance du produit. La plupart des études réalisées sur le sujet présentent deux défauts rendant leur application en médecine générale délicate : les conflits d'intérêt présents dans les études de mise sur le marché de ces molécules et d'autre part, le biais d'observance lié à la conscience du patient de participer à un essai thérapeutique de phase III à grande échelle.

Par ailleurs, avec le recul naissant vis-à-vis de cette classe thérapeutique et l'arrivée prochaine d'antidotes spécifiques, il est intéressant de savoir si ces molécules s'intègrent plus facilement dans l'arsenal thérapeutique du médecin généraliste ou restent marginales par rapport aux AVK.

Mon travail portera sur deux volets distincts : d'une part l'évaluation de l'observance des nouveaux anticoagulants en médecine générale via un questionnaire, d'autre part la recherche d'une évolution de la perception du généraliste vis-à-vis des NACO et des potentiels facteurs d'influence.

Si cela vous intéresse il vous sera demandé de renseigner les éléments vous concernant auprès du questionnaire médical et d'inclure un à plusieurs patients que vous suivez à votre cabinet avec qui il faudra renseigner le questionnaire dédié. Ils devront présenter les critères suivants :

-Prise d'un anticoagulant oral direct (Rivaroxaban/XARELTO, apixaban/ELIQUIS, dabigatran/PRADAXA) au long cours pour une **fibrillation auriculaire**.

-Absence de trouble cognitif déclaré.

-Patient majeur.

La majeure partie du questionnaire patient ne nécessite pas d'être renseignée pendant la consultation. Les questionnaires vous seront fournis avec une enveloppe de retour.

Le questionnaire patient se termine par une déclaration de non opposition libre et éclairée que le patient devra remplir.

La durée de recueil de données sera de 4 mois à compter de la réception des questionnaires.

Le questionnaire patient est anonyme mais votre identité est nécessaire à l'exploitation des données. Elle ne sera pas utilisée dans la rédaction de la thèse ou de son éventuelle publication.

Sauf en cas de refus de votre part, vous serez destinataire des résultats de cette recherche.

Les questionnaires sont à renvoyer par Fax ou courrier (cf coordonnées).

Vous n'avez pas à prendre part à cette recherche si vous ne le souhaitez pas, et vous pouvez arrêter d'y participer quand vous le voudrez. Votre choix sera respecté. Cette étude a été approuvée au préalable par un comité de protection des personnes.

Cordialement.

Paul LEMIERE

Coordonnées :

06.22.92.31.66 ; [paul.lemiere@yahoo.fr](mailto:paul.lemiere@yahoo.fr)

Adresse de renvoi : CHICAS Gap service de cardiologie 1, place Auguste Muret 05000  
Gap

Fax : 04.92.40.61.00

## Observance de votre traitement anticoagulant

Madame, Monsieur,

Vous venez consulter votre médecin généraliste dans le cadre du suivi d'une arythmie cardiaque justifiant d'un traitement anticoagulant. Vous bénéficiez pour cela d'un traitement récent permettant de s'affranchir d'une surveillance par prise de sang régulière.

A l'heure actuelle et en l'absence de surveillance biologique, le meilleur critère d'efficacité et de sécurité reste la bonne prise de ces médicaments comme indiqué sur votre ordonnance.

Nous vous proposons de participer à cette étude visant à évaluer quelle est la véritable observance de ces traitements chez les patients suivis par leur médecin généraliste ainsi que leur qualité de vie.

Cette recherche n'implique aucun examen, ni consultation, ni traitement supplémentaire par rapport à la pratique habituelle, mais seulement le recueil et l'information de renseignements médicaux vous concernant via un questionnaire, et dont le traitement restera anonyme.

Vous êtes libres de refuser de participer à cette étude sans que cela ne modifie vos relations avec votre médecin.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de vos informations personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises à M. Paul LEMIERE (interne en médecine générale) et à la faculté de médecine d'Aix-Marseille de façon anonyme. Ce travail de recherche pourra faire l'objet d'une éventuelle publication dans une revue scientifique.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous n'avez pas à prendre part à cette recherche si vous ne le souhaitez pas, et vous pouvez arrêter d'y participer quand vous le voudrez. Votre choix sera respecté.

Cette recherche a été préalablement approuvée par un comité de protection des personnes.

Nous vous remercions pour votre coopération.

Paul LEMIERE, interne en médecine générale

mail : [paul.lemiere@yahoo.fr](mailto:paul.lemiere@yahoo.fr)

CHICAS Gap service de cardiologie 1, place Auguste Muret 05000 Gap

## QUESTIONNAIRES D'ENQUÊTE

# Anticoagulants oraux directs (AOD) en médecine générale, quelle évolution de la perception des prescripteurs?

## Questionnaire médical

---

Mr / Mme (barrer la mention inutile)

NOM : .....

Prénom : .....

Téléphone : .....

Mail : .....

### **PARTIE I : Votre perception des AOD**

1. Avez-vous déjà introduit un traitement par AOD?
  - a. OUI
  - b. NON
  
2. Vous est-il déjà arrivé d'interrompre un traitement par AOD au bénéfice des AVK en l'absence de contre-indication?
  - a. OUI
  - b. NON
  
3. Quels sont vos principaux **freins** à la prescription d'AOD? (plusieurs choix possibles)
  - a. Altération modérée de la clairance rénale (30 à 60 ml/min)
  - b. Âge du patient
  - c. Augmentation du risque hémorragique
  - d. Souhait du patient
  - e. Observance du patient
  - f. Augmentation de la dépense de soin
  - g. Prise en charge d'une hémorragie aiguë
  - h. Manque de recul d'utilisation
  - i. Absence de surveillance biologique
  - j. Risque d'interaction médicamenteuse ou alimentaire
  - k. Autre : .....
  
4. Quels sont les éléments qui vous **incitent** à prescrire des AOD? (plusieurs choix possibles)
  - a. Simplicité d'utilisation
  - b. Diminution du risque hémorragique
  - c. Augmentation du bénéfice attendu en terme de réduction d'AVC ou d'embols artériels périphériques
  - d. Âge du patient
  - e. Absence de surveillance biologique
  - f. Souhait du patient
  - g. Risque d'interaction médicamenteuse ou alimentaire
  - h. Recul suffisant
  - i. Observance du patient
  - j. Autre : .....

1/4

5. Êtes-vous à l'aise avec la prescription des AOD? (Entourez la réponse)

Pas du tout 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tout à fait

6. En terme de sécurité d'emploi, considérez-vous que les AOD sont au moins équivalents aux AVK?

- a. OUI
- b. NON

7. En terme d'efficacité, considérez-vous que les AOD sont au moins équivalents aux AVK?

- a. OUI
- b. NON

8. Considérez-vous l'absence d'antidote comme en frein à la prescription?

- a. OUI
- b. NON

9. Jugez-vous vos connaissances sur les AOD suffisantes? (Entourez la réponse)

Pas du tout 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Tout à fait

10. En prenant en compte l'ensemble des facteurs influençant la prescription des AOD (sécurité d'emploi, efficacité attendue, habitudes personnelle, intérêt économique etc...). Comment évalueriez-vous votre adhérence globale aux anticoagulants oraux directs?

- a. 0 : faible
- b. 1 : moyenne
- c. 2 : forte
- d. 3 : très forte

## **PARTIE II : Evolution de votre perception et facteurs d'influence**

11. Concernant l'évolution de votre point de vue sur l'utilisation des AOD en médecine générale depuis leur mise sur le marché, diriez-vous :

- a. Être plus méfiant
- b. Être plus confiant
- c. Ne pas avoir changé d'avis

12. Pensez-vous que vos habitudes de prescription ont évolué?

- a. OUI
- b. NON

13. Vous arrive-t-il encore d'interrompre un traitement par AOD au bénéfice des AVK en l'absence de contre-indication?

- a. OUI
- b. NON
- c. Je n'ai jamais interrompu de traitement par AOD

14. Vous arrive-t-il désormais d'introduire un traitement par AOD alors que vous aviez tendance à préférer les AVK?
- OUI
  - NON
  - J'ai toujours introduit des AOD depuis leur AMM
15. Quels sont les facteurs ayant influencé l'évolution de votre perception des AOD? (Plusieurs choix possibles)
- Votre expérience personnelle
  - L'avis des patients
  - Les communications issues de l'industrie pharmaceutique
  - Les données issues de recommandations éditées par des sociétés savantes
  - Les données issues de la littérature scientifique
  - Les données issues d'internet
  - Les échanges avec vos pairs
  - Les données issues de la pharmacovigilance
  - Les données échangées dans le cadre de congrès
  - Les données récoltées dans le cadre de formation
  - Autre : .....
16. D'une façon générale, quels sont les facteurs influençant votre prescription d'une nouvelle molécule:
- Votre expérience personnelle
  - L'avis des patients
  - Les communications issues de l'industrie pharmaceutique
  - Les données issues de recommandations éditées par des sociétés savantes
  - Les données issues de la littérature scientifique
  - Les données issues d'internet
  - Les échanges avec vos pairs
  - Les données issues de la pharmacovigilance
  - Les données échangées dans le cadre de congrès
  - Les données récoltées dans le cadre de formation
  - Autre : .....

**PARTIE III : Données personnelles**

17. En quelle année vous-êtes vous installé? .....
18. Participez-vous à un programme de DPC?
- OUI
  - NON
19. Quelle est votre mode d'exercice :
- Urbain
  - Semi-urbain
  - Rural

20. Exercez vous :

- a. en cabinet de groupe
- b. de façon individuelle
- c. Autre : .....

21. Exercez-vous une activité de maîtrise de stage?

- a. OUI
- b. NON

## Enquête d'observance des anticoagulants oraux directs en médecine générale dans la fibrillation auriculaire



Questionnaire à remplir par le patient après la consultation ou  
en salle d'attente

---

*Nom du médecin ayant réalisé l'entretien :*

**Âge du patient :** .....

**Sexe :** H  F

- Concernant votre traitement par l'un de ces traitements : APIXABAN (ELIQUIS) / RIVAROXABAN (XARELTO) / DABIGATRAN (PRADAXA) :
  - Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés?  
OUI   
NON
  - Les gens peuvent parfois ne pas prendre leur traitement pour d'autres raisons que l'oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre traitement?  
OUI   
NON
  - Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre votre médicament sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant?  
OUI   
NON
  - Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter votre médicament?  
OUI   
NON
  - Avez-vous pris votre traitement hier?  
OUI   
NON
  - Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre votre traitement?  
OUI   
NON

1/9

- Le fait de devoir prendre un traitement tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié par le fait d'avoir à respecter votre traitement?  
 OUI   
 NON
  
- Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement?  
 Jamais/rarement   
 De temps en temps   
 Parfois   
 Régulièrement   
 Tout le temps

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Score MMAS-8 (Ne pas remplir SVP) | /8 |
|-----------------------------------|----|

- Vous arrive-t-il de prendre votre traitement en avance ou en retard par rapport à l'heure habituelle? (≥ 2 heures).  
 Jamais, rarement   
 De temps en temps   
 Parfois   
 Souvent   
 Toujours
  
- Vous arrive-t-il d'être à cours de médicaments avant d'obtenir votre renouvellement en pharmacie?  
 Jamais, rarement   
 De temps en temps   
 Parfois   
 Souvent   
 Toujours
  
- Vous reste-t-il des comprimés à l'issue de la période couverte par l'ordonnance?  
 OUI   
 NON
  
- Vous est-il déjà arrivé de prendre plus de comprimés qu'indiqué sur votre ordonnance?  
 OUI   
 NON
  
- Présence d'une aide à la prise des médicaments (infirmière, famille..) :  
 OUI   
 NON

## Questionnaire d'évaluation de votre qualité de vie

**Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure...**

- Le risque de souffrir de saignements ou d'hémorragies à cause de votre traitement par anticoagulants vous a-t-il freiné(e) dans la pratique d'activités physiques intenses (ex: gym, sports, danse, etc.)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Le risque de souffrir de saignements ou d'hémorragies à cause de votre traitement par anticoagulants vous a-t-il freiné(e) dans la pratique d'activités habituelles (ex: travailler, faire les courses, le ménage, etc.)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Le risque d'avoir des bleus à cause de votre traitement par anticoagulants vous a-t-il ennuyé(e)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Le fait de devoir éviter d'autres médicaments (comme l'aspirine) à cause de votre traitement par anticoagulants vous a-t-il ennuyé(e)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Votre traitement par anticoagulant a-t-il entraîné des restrictions au niveau de ce que vous mangez et de ce que vous buvez (y compris l'alcool)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement

- Les aspects quotidiens de votre traitement par anticoagulants vous ont-ils dérangé(e) (inconvénients comme le fait de devoir se souvenir de prendre ses médicaments à une certaine heure, de prendre la bonne dose de médicaments, de limiter la consommation de certains aliments et boissons (alcool inclus), etc.)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Les aspects occasionnels de votre traitement par anticoagulants vous ont-ils dérangé(e) (inconvénients comme le fait de devoir faire des prises de sang, de devoir aller à l'hôpital ou chez le médecin ou de les contacter, de devoir organiser votre traitement lorsque vous êtes en déplacement, etc.)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement

**Nous aimerions à présent que vous pensiez à la fois aux aspects quotidiens et occasionnels de votre traitement par anticoagulants au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure...**

- Le fait de suivre votre traitement par anticoagulant a-t-il été difficile?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Le fait de suivre votre traitement par anticoagulants vous a-t-il pris beaucoup de temps?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Vous êtes-vous fait du souci à cause de votre traitement par anticoagulants?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement

- Avez-vous ressenti de la frustration à cause de votre traitement par anticoagulants?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Votre traitement par anticoagulants a-t-il été un fardeau pour vous?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement

---

- Avez-vous fait confiance à votre traitement par anticoagulants pour protéger votre santé (ex. éviter les caillots sanguins, les attaques cérébrales, les attaques cardiaques, les phlébites ou l'embolie pulmonaire)?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Vous êtes vous senti(e) rassuré(e) par votre traitement par anticoagulant?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement
  
- Avez-vous été satisfait(e) de votre traitement par anticoagulants?
  - Pas du tout
  - Un peu
  - Plus ou moins
  - Beaucoup
  - Extrêmement

TOTAL (ne pas remplir SVP) :

|                     |     |
|---------------------|-----|
| ACTS Burdens scale  | /60 |
| ACTS Benefits scale | /15 |



# Enquête d'observance des anticoagulants oraux directs en médecine générale dans la fibrillation auriculaire

## Questionnaire à remplir en consultation

---

- Date d'introduction de l'AOD : (MM/AAAA) .....
- Nombre de prises
  - 1 prise par jour
  - 2 prises par jour
- Traitement introduit par le médecin traitant :
  - OUI
  - NON
- Traitement antérieur par AVK :
  - OUI
  - NON
- Afin d'évaluer les connaissances du patient concernant sa maladie et son traitement, posez-lui les questions suivantes (entre parenthèse le type de réponse attendue) :
  - Savez-vous quelle est la pathologie à l'origine de cette prescription? (Arythmie, fibrillation auriculaire...)
    - OUI
    - NON
  - Savez-vous quelle est la principale complication de cette pathologie indiquant ce traitement? (AVC, embols...)
    - OUI
    - NON
  - Savez-vous quel est le mécanisme de ce traitement? (anticoagulant, fluidifiant du sang...)
    - OUI
    - NON
  - Savez-vous quel est le risque principal de ce traitement? (hémorragies, saignement...)
    - OUI
    - NON

● **Antécédents du patient** : (Cochez si oui)

- Insuffisance cardiaque
- Hypertension 
  - Si oui, est-elle contrôlée?
- Diabète
- Antécédent d'AVC ou AIT ou embol artériel périphérique 
  - Si oui, survenue depuis l'introduction de l'AOD?
- Pathologie vasculaire périphérique ou coronarienne
- Dysfonction rénale
- Dernier contrôle de la créatinine datant de moins de 3 mois
- Greffe rénale
- Dysfonction hépatique
- Antécédent hémorragique 
  - Si oui, survenue depuis l'introduction de l'AOD?
  - Si oui, ayant nécessité une transfusion?
- Facteur prédisposant hémorragique:
  - Ulcère
  - Néoplasie
  - Coagulopathie
  - Anémie chronique
  - Risque de chute
- Traitements associés par AINS ou anti agrégants
- Alcoolisme
  
- Score CHA2DS2-Vasc: (Ne pas remplir SVP)

|    |
|----|
| /9 |
|----|

- Score HASBLED: (Ne pas remplir SVP)

|    |
|----|
| /9 |
|----|

● Antécédent d'hospitalisation pour fibrillation auriculaire

- OUI   
NON

● Polymédication : ( ≥5 médicaments présents sur l'ordonnance)

- OUI   
NON

### Déclaration de non opposition libre et éclairée

Je, soussigné Mme/Mr..... né(e) le ....., déclare consentir au recueil de données me concernant dans le cadre de cette étude portant sur l'observance de mon traitement.

Je déclare avoir été informé par écrit de:

- la nature et l'objectif de l'étude.
- l'avis favorable du comité de protection des personnes.
- mon droit d'accepter ou de refuser et de se retirer à n'importe quel moment de l'étude sans que cela ne change en rien mes relations avec mon médecin.

Fait à..... le .....

Signature du participant

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

**Table 8** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and stroke rate

| (a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF  |                   |  |
|--|-------------------|--|
| 'Major' risk factors   |                   | 'Clinically relevant non-major' risk factors   |
| Previous stroke, TIA, or systemic embolism<br>Age ≥75 years  |                   | Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤40%)<br>Hypertension - Diabetes mellitus<br>Female sex - Age 65–74 years<br>Vascular disease <sup>a</sup> |
| (b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc<br>(Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points) |                   |  |
| Risk factor  | Score             |  |
| Congestive heart failure/LV dysfunction  | 1                 |  |
| Hypertension   | 1                 |  |
| Age ≥75  | 2                 |  |
| Diabetes mellitus  | 1                 |  |
| Stroke/TIA/thrombo-embolism  | 2                 |  |
| Vascular disease <sup>a</sup>  | 1                 |  |
| Age 65–74  | 1                 |  |
| Sex category (i.e. female sex)   | 1                 |  |
| Maximum score  | 9                 |  |
| (c) Adjusted stroke rate according to CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score   |                   |  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score   | Patients (n=7329) | Adjusted stroke rate (%/year) <sup>b</sup>   |
| 0  | 1                 | 0%   |
| 1  | 422               | 1.3%   |
| 2  | 1230              | 2.2%   |
| 3  | 1730              | 3.2%   |
| 4  | 1718              | 4.0%   |
| 5  | 1159              | 6.7%   |
| 6  | 679               | 9.8%   |
| 7  | 294               | 9.6%   |
| 8  | 82                | 6.7%   |
| 9  | 14                | 15.2%  |

See text for definitions.

<sup>a</sup>Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

<sup>b</sup>Based on Lip et al.<sup>53</sup>

AF = atrial fibrillation; EF = ejection fraction (as documented by echocardiography, radionuclide ventriculography, cardiac catheterization, cardiac magnetic resonance imaging, etc.); LV = left ventricular;

TIA = transient ischaemic attack.

D'après : Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 1 oct 2010;31(19):2369-429

## HAS-BLED

**Table 10** Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

| Letter   | Clinical characteristic <sup>a</sup>             | Points awarded   |
|----------|--|------------------|
| <b>H</b> | Hypertension                                     | 1                |
| <b>A</b> | Abnormal renal and liver function (1 point each) | 1 or 2           |
| <b>S</b> | Stroke   | 1                |
| <b>B</b> | Bleeding   | 1                |
| <b>L</b> | Labile INRs                                      | 1                |
| <b>E</b> | Elderly (e.g. age >65 years)                     | 1                |
| <b>D</b> | Drugs or alcohol (1 point each)                  | 1 or 2           |
|          |  | Maximum 9 points |

<sup>a</sup>'Hypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ . 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin  $>2 \times$  upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase  $>3 \times$  upper limit normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia, etc. 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g.  $<60\%$ ). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR = international normalized ratio. Adapted from Pisters et al.<sup>60</sup>

D'après : Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 oct 2010;31(19):2369-429

MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE 8 ITEMS

|  | YES | NO |
|--|-----|----|
| 1. Do you sometimes forget to take your medication?  |     |    |
| 2. People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your medication?           |     |    |
| 3. Have you ever cut back or stopped taking your medication without telling your doctor because you felt worse when you took it?   |     |    |
| 4. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring your medication?  |     |    |
| 5. Did you take all your medication yesterday?   |     |    |
| 6. When you feel like your symptoms are under control, do you sometimes stop taking your medication?   |     |    |
| 7. Taking medication every day is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your treatment plan?  |     |    |
| 8. How often do you have difficulty remembering to take all your medication?<br>Never/Rarely.....<br>Once in a while.....<br>Sometimes.....<br>Usually.....<br>All the time..... |     |    |

D'après : Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens.* 2008;10(5):348-54

## Stratégies d'amélioration de l'adhérence à un traitement

| <b>Table 3. Strategies for Improving Adherence to a Medication Regimen.*</b>   |
|--|
| Identify poor adherence<br>Look for markers of nonadherence: missed appointments ("no-shows"), lack of response to medication, missed refills<br>Ask about barriers to adherence without being confrontational |
| Emphasize the value of the regimen and the effect of adherence   |
| Elicit patient's feelings about his or her ability to follow the regimen, and if necessary, design supports to promote adherence   |
| Provide simple, clear instructions and simplify the regimen as much as possible  |
| Encourage the use of a medication-taking system  |
| Listen to the patient, and customize the regimen in accordance with the patient's wishes   |
| Obtain the help from family members, friends, and community services when needed   |
| Reinforce desirable behavior and results when appropriate  |
| Consider more "forgiving" medications when adherence appears unlikely†<br>Medications with long half-lives<br>Depot (extended-release) medications<br>Transdermal medications                                  |

D'après: Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to Medication. N Engl J Med.* 4 août 2005;353(5):487-97

## ABBREVIATIONS

AOD : anticoagulants oraux directs

ACTS : Anti-Clot Treatment Scale

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti vitamine K

DPC : développement professionnel continu

FA : fibrillation atriale

FMC : formation médicale continue

HAS : Haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

INR : international normalized ratio

MMAS-8 : Morisky medication adherence scale à 8 items

NACO : nouveaux anticoagulants oraux

OR : odds ratio

PDC : proportion of days covered

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## RESUME

**Introduction :** la fibrillation atriale (FA) est une pathologie fréquente, grave et coûteuse. Son traitement comprend des anticoagulants en prévention de la survenue d'accident vasculaire cérébral. Les anticoagulants oraux directs (AOD) présentent une demi-vie courte et ne nécessitent pas de surveillance biologique. Leur efficacité dépend d'une bonne observance thérapeutique. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'observance des AOD et la qualité de vie des patients suivis en médecine générale pour FA.

**Matériel et méthodes :** Il s'agissait d'une étude monocentrique transversale descriptive auprès des médecins libéraux des Hautes Alpes réalisée de mars à juillet 2017. Le critère de jugement principal était le score de Morisky à 8 items. La qualité de vie était mesurée par l'Anti Clot Treatment Scale (ACTS).

**Résultats et conclusion :** 84 patients ont été inclus. 49 (58.3%) avaient une bonne observance. Une durée de traitement supérieure à 5 ans ( $p=0.04$ ) et un traitement introduit par le médecin traitant ( $p=0.03$ ) étaient des facteurs de bonne observance. Une bonne connaissance de sa pathologie par le patient ( $p=0.11$ ) et le score ACTS Burdens et Benefits ( $p=0.12$  et  $0.13$ ) tendaient à être associés à une bonne observance. Une polymédication ( $p=0.02$ ), un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  ( $p=0.02$ ) et un score de HAS-BLED  $\geq 3$  ( $p=0.02$ ) étaient des facteurs de mauvaise observance. Le nombre de prise par jour n'influaient pas sur l'observance ( $p=0.49$ ). L'adhérence aux AOD reste insuffisante. La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique et l'identification de patients à risque permettraient d'agir sur des facteurs modifiables de mauvaise observance.

---

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is a common, severe and costly pathology. Stroke prevention is central to the management of these patients. Direct oral anticoagulants (DOAC) reduce the risk of stroke in moderate to high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Yet, concerns remain regarding its routine use in real world practice. We sought to describe DOAC adherence and quality of life, among outpatients with AF.

**Methods:** We performed a transversal observational monocentric study of patients taking DOAC for non-valvular AF between March and July 2017 in the french department of Hautes-Alpes. Adherence was determined using the 8-items Morisky score and the quality of life was assessed by the Anti-Clot Treatment Scale (ACTS).

**Results and conclusions:** A total of 84 patients were included. In a real-world rural population being prescribed DOAC for AF, more than one third had sub-optimal adherence. Being treated for more than 5 years ( $p=0.04$ ) or the fact that general practitioner was the first prescriber ( $p=0.03$ ) were associated with high adherence. Good knowledge about AF and treatment ( $p=0.11$ ) and ACTS Burdens and Benefits scale ( $p=0.12$  and  $0.13$ ) tended to be associated with high adherence. 5 or more additional drug use ( $p=0.02$ ), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  ( $p=0.02$ ) and HAS-BLED  $\geq 3$  ( $p=0.02$ ) were associated with low or medium adherence to DOAC. Twice or daily regimen didn't impact on adherence ( $p=0.49$ ). Efforts identifying non-adherent patients, and targeted adherence interventions are needed to improve outcomes.

## MOTS-CLES

anticoagulants oraux directs ; nouveaux anticoagulants oraux directs ; adhérence thérapeutique ; médecine générale ; fibrillation atriale

---

direct oral anticoagulant ; non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ; drug adherence ; family practice ; atrial fibrillation