



**HAL**  
open science

# Déterminants de la prescription d'anticoagulants oraux directs (AODs) chez les médecins généralistes des Hauts de France

Clément Langlet

► **To cite this version:**

Clément Langlet. Déterminants de la prescription d'anticoagulants oraux directs (AODs) chez les médecins généralistes des Hauts de France. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02174560

**HAL Id: dumas-02174560**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02174560>**

Submitted on 5 Jul 2019

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

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

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2019

Thèse N°2019-20

**DETERMINANTS DE LA PRESCRIPTION D'ANTICOAGULANTS  
ORAUX DIRECTS (AODs) CHEZ LES MEDECINS GENERALISTES  
DES HAUTS DE FRANCE**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**DIPLOME D'ETAT**

QUALIFICATION EN : MEDECINE GENERALE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 MARS 2019  
PAR  
**CLEMENT LANGLET**

Président du jury :

**Monsieur le Professeur Johann PELTIER**

Membres du jury :

**Monsieur le Professeur Pascal BERNA**

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB**

**Monsieur le Docteur Youssef BENNIS**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Pierre PINAUD**



Monsieur le Professeur Johann PELTIER  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Chef du Service de Neurochirurgie  
(Anatomie)

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



Monsieur le Professeur Pascal BERNA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de Service de Chirurgie Thoracique et des Soins Continus Vasculaires et Thoraciques

Coordinateur Adjoint du Pôle "Thorax - Cœur - Vaisseaux"

*« Monsieur le professeur je tiens à vous remercier de me faire l'honneur de participer à ma thèse et d'accepter de la juger. Votre enseignement m'a permis de découvrir l'univers de la chirurgie thoracique, la rigueur et la discipline.*

*Veillez recevoir mes remerciements respectueux les plus sincères. »*



Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence

*« Par ces quelques mots je tiens à vous remercier Monsieur le Professeur de me faire l'honneur de votre présence en ce jour si particulier pour un étudiant en médecine. Veuillez recevoir mes remerciements respectueux les plus sincères. »*





Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Pharmacologie clinique

*« Je vous remercie, Monsieur le Docteur, de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'accepter de juger mon travail de thèse.*

*Veillez recevoir mes remerciements respectueux les plus sincères. »*



Monsieur le Docteur Pierre PINAUD

Praticien Hospitalier

Médecine d'urgence

*« A mon cher ami, cher parrain, cher témoin et cher directeur en ce jour, tu as été là dans les moments importants de ma vie. Je te remercie de ton amitié, de ton aide, de ta bienveillance et de ton implication dans ce travail. »*

A ma femme,

*« Bientôt 15 ans de vie commune et je savais déjà que tu serais la femme de ma vie dès le premier regard. Ta présence m'a permis de me battre tout au long de ses années, tu as été plus qu'un soutien mais un véritable guide dans les moments difficiles. Je te remercie de nous avoir donné deux beaux enfants Martin et Octave. Aujourd'hui une page se tourne et j'aimerais t'exprimer ma plus profonde gratitude pour tout ce que tu nous apportes au quotidien. Voit par ses quelques mots le témoignage d'un amour inconditionnel. »*

A mes parents,

*« Papa, Maman, vous n'avez pas été pour moi qu'une aide matérielle. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce aussi à votre soutien quotidien, votre amour votre présence dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci de m'avoir laissé choisir mon destin, d'avoir fait preuve de patience et d'avoir toujours cru en moi. »*

A ma famille et amis,

*« Merci pour tous ses bons moments partagés et pour tous ceux que nous partagerons encore. Ma porte sera toujours grand ouverte. »*

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	1
Les antivitamines K.....	1
Rappel historique.....	1
Les maladies thromboemboliques veineuses et l'ACFA.....	2
Les Anticoagulants oraux directs (AODs) .....	3
Objectif.....	7
<b>Matériel et Méthodes</b> .....	9
Schéma de l'étude .....	9
Echantillonnage.....	9
Questionnaire.....	9
Recueil des données .....	10
Analyse des données .....	10
<b>Résultats</b> .....	11
Analyse descriptive .....	11
Description des questionnaires .....	11
Description épidémiologique.....	12
Analyse univariée .....	19
Analyse multivariée.....	27
<b>Discussion</b> .....	28
Analyse des résultats principaux et comparaison avec la littérature .....	28
Discussion autour de note population.....	28
Forces et limites de l'étude.....	32
Discussion autour de l'augmentation de la prescription des AODs par les médecins généralistes.....	33
Facteurs expliquant l'augmentation de la prescription d'AODs par les médecins généralistes ....	33
Facteurs expliquant les limites de prescriptions d'AODs par les médecins généralistes .....	37
Implications futures.....	39
<b>Conclusion</b> .....	41
<b>Annexes</b> .....	42
<b>Bibliographie</b> .....	47
<b>Abstract</b> .....	52
<b>Résumé</b> .....	53

## Table des Figures

Figure 1 Site d'action des différents AODs dans le schéma de la coagulation générale .....	4
Figure 2 Diagramme de flux .....	11
Figure 3 Répartition des médecins en fonction de l'âge et du sexe .....	12
Figure 4 Répartition des médecins généralistes par département .....	13
Figure 5 Taux de médecins généralistes ayant répondu à l'étude en fonction du nombre d'envois. ....	13
Figure 6 Répartition démographique des médecins généralistes de notre étude.....	14
Figure 7 Répartition des médecins généralistes de notre étude par type d'exercice .....	14
Figure 8 Répartition Homme – Femme dans notre étude .....	15
Figure 9 Répartition des Maîtres de Stage et enseignants dans notre étude.....	15
Figure 10 Répartition des types de formation et de sources d'informations reçues sur les AODs.....	16
Figure 11 Répartition démographique de la population générale (source Insee).....	28
Figure 12 Répartition des Médecins généralistes par département dans notre étude.....	28
Figure 13 Pyramide des âges des médecins généralistes de notre étude.....	29
Figure 14 Pyramide des âges des médecins généralistes en France en 2016.....	30

## Table des Tableaux

Tableau 1 Nombre de médicaments vendus en ville pour chaque spécialité .....	6
Tableau 2 Nombre de médicaments vendus en ville par classe de médicaments .....	6
Tableau 3 Répartition par type de prescripteurs de la prescription d'AODs en 1ère intention .	8
Tableau 4 Analyse statistique descriptive de l'échantillon .....	17
Tableau 5 Rapport entre l'initiation du traitement par le spécialiste d'organe et les tranches d'âge des médecins généralistes (p=0,006).....	19
Tableau 6 Rapport entre la formation par revue médicale et les tranches d'âge des médecins généralistes (p = 0.032) .....	20
Tableau 7 Rapport entre la formation par les délégués médicaux et les tranches d'âge des médecins généralistes (p = 0.007) .....	21
Tableau 8 Rapport entre la formation par formation médicale continue et les tranches d'âge des médecins généralistes (p = 0.0087).....	22
Tableau 9 Rapport entre le niveau de formation et la facilité à utiliser les AODs (p<0.001)..	23
Tableau 10 Rapport du niveau de formation en fonction des médecins initiateurs ou non d'un traitement par AODs (p<0.001). ....	24
Tableau 11 Rapport entre le niveau de formation des médecins généralistes et la primo prescription par le spécialiste d'organe (p<0.001). ....	25
Tableau 12 Rapport entre le niveau de formation des médecins généralistes et l'initiation d'une anticoagulation par héparine ou AVK par habitude ou expérience (p<0.002). ....	26
Tableau 13 Régression logistique multivariée .....	27

## **ABREVIATIONS :**

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

AVK : Antivitamine K

AODs : Anticoagulants Oraux Directs

INR : International Normalized Ratio

ANSM : Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

DPC : Développement Professionnel Continu

EP : Embolie Pulmonaire

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

ETEV : Evènements Thrombo Emboliques Veineux

FMC : Formation Médicale Continue

HAS : Haute Autorité de Santé

NACO : Nouveaux Anticoagulants

ARS : Agence Régionale de Santé

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le marché

Ora : Odd Ratio ajusté

IC95% : Intervalle de Confiance à 95 %

DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

UFR : Unité de Formation et de Recherche

MSU : Maître de Stage Universitaire

SMR : Service Médical Rendu

CT : Comité de Transparence



# Introduction

## Les antivitamines K

### Rappel historique

Les anticoagulants sont devenus, à l'heure actuelle, des médicaments indispensables dans la pratique médicale. L'histoire de leur découverte débute dès l'antiquité avec Hippocrate qui basait sa pratique médicale sur la théorie des humeurs. Cette théorie explique que le fonctionnement du corps humain réside dans la circulation de 4 fluides : le sang, la bile jaune, la bile noire et la phlegme. Il était d'usage d'utiliser le vin ou le vinaigre pour dissoudre les caillots.

Plus tard, au 16<sup>ème</sup> siècle, il était coutume d'utiliser la poudre de momie, qui selon les croyances de l'époque, permettait de soulager les douleurs et éviter la formation de caillots. Cette théorie fut appuyée par Pierre Belon qui vantait les mérites de cet ingrédient. On dit que François 1<sup>er</sup> portait toujours une bourse contenant la poudre de momie et ne craignait aucun accident s'il en avait juste un peu pour soigner tous les maux et ecchymoses (1)(2).

La découverte des précurseurs d'anticoagulants actuels verra le jour au début du 20<sup>ème</sup> siècle. L'héparine est découverte en 1916 par James McLean, jeune étudiant en médecine et par son directeur de laboratoire le Dr William Howells. Ils travaillaient sur la mise en évidence d'une molécule procoagulante issue d'un composé particulier des cellules hépatiques de chien. C'est un autre étudiant Emmett Holt, qui découvrira la molécule qu'il nommera héparine du latin « hepar » qui signifie foie. L'utilisation chez l'homme débutera beaucoup plus tard après la fin de la seconde guerre mondiale (3).

La découverte des antivitamines K a eu lieu dans les années 1920, aux États-Unis où des éleveurs de bétail ont commencé à remarquer qu'ils perdaient des bovins et des moutons, qui mangeaient du trèfle doux avarié, à cause de troubles hémorragiques. C'est en 1939 que Karl Link et son étudiant Wilhelm Schofield découvriront la coumarine, elle-même inoffensive et plus tard, en 1940, sa forme oxydée, aux propriétés anticoagulantes, le Dicoumarol. Cette molécule sera initialement utilisée en tant que raticide dans les années 40. L'utilisation des antivitamines K connaîtra un véritable essor après l'utilisation de ce traitement sur le président Dwight Eisenhower en 1955 (4).

## Les maladies thromboemboliques veineuses et l'ACFA

La maladie thromboembolique veineuse s'exprime sous 2 formes principales, la thrombose veineuse profonde (ou phlébite) et l'embolie pulmonaire. Il s'agit d'un problème de santé publique puisqu'il concerne 1,57/1000 personnes avec une incidence qui augmente avec l'âge (5). De plus elle représente des dépenses de santé importantes que ce soit en prévention, en traitement curatif ou par les frais engagés par leurs hospitalisations (6).

L'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Son incidence et sa prévalence augmentent de façon importante notamment avec le vieillissement de la population. On considère que la prévalence de l'ACFA dans la population générale des personnes de plus de 60 ans est estimée à 1% et représente plus de 10 % des sujets de plus de 80 ans (7). En France, le coût des soins des patients atteint d'ACFA représente environ 2.5 milliards d'euros dont la moitié est représentée par les coûts d'hospitalisations (8).

Les anticoagulants oraux sont des médicaments largement utilisés en pratique courante pour la prévention du risque thrombo-embolique dans la fibrillation auriculaire, la prévention ou le traitement de l'embolie pulmonaire et des thromboses veineuses profondes en post-opératoire ou en situation aiguë. Depuis plus de 80 ans, les antivitamines K (AVK) représentent un traitement de référence largement prescrit pour des pathologies nécessitant une anticoagulation de longue durée. Malheureusement, malgré une très bonne efficacité, les AVK sont les premiers médicaments impliqués dans une hospitalisation secondaire à l'iatrogénie, notamment hémorragique (9). Sur la base de données des différents régimes d'assurances maladie en 2013, on estime que le coût direct remboursé par l'assurance maladie s'élève à environ 300 millions. Le coût d'hospitalisation représente à lui seul plus de 90 millions d'euros contre seulement 40 millions d'euros pour le remboursement d'environ 12 millions de boîtes de médicaments. Chiffre sous-évalué puisqu'il ne prend pas en charge les coûts indirects comme les consultations induites par le traitement par AVK ou ses complications (10). De plus, l'utilisation des AVK est parfois complexe avec des interactions médicamenteuses et alimentaires qui modifient leur métabolisme et biodisponibilité. Ils nécessitent également un monitoring biologique régulier et contraignant par la mesure du taux d'INR. Tous ces inconvénients liés à l'utilisation des AVK, que ce soit pour le patient ou le médecin, ont amené à travailler sur l'élaboration d'un médicament présentant moins de contraintes.

## Les Anticoagulants oraux directs (AODs)

Depuis une dizaine d'années, la commercialisation de nouveaux anticoagulants a vu le jour avec pour but d'améliorer la qualité de vie du patient et de diminuer la morbi mortalité avec une efficacité au moins équivalente (11). Actuellement, les anticoagulants oraux directs sont représentés par une antithrombine directe (anti-IIa) le Pradaxa® (dabigatran) et par plusieurs anti-Xa directs : le Xarelto® (rivaroxaban), l'Eliquis® (apixaban) et le Lixiana® (edoxaban). Le Lixiana® n'est pas actuellement commercialisé en Europe. Un autre Anti-Xa est en cours d'évaluation, il s'agit du Bétrixaban®(12). Actuellement, selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les AODs ont comme indication le traitement des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) (thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP)) et la prévention des récurrences. La prévention d'ETEVE dans les suites d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou genou. La prévention de survenue d'AVC ou d'embolie systémique chez l'adulte atteint d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) non valvulaire(13). Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), dans la FA non valvulaire, les AVK et les AODs peuvent être prescrits en première intention tout en prenant en compte les caractéristiques du patient. Ainsi, les personnes âgées, les petits poids, l'insuffisance rénale chronique sont des situations où l'instauration d'un traitement par AVK sera préférable puisqu'il permettra un suivi du degré d'anticoagulation par l'INR. Désormais, si un traitement par AVK est instauré, il faudra privilégier la famille des coumariniques (warfarine et acénocoumarol) plutôt que la fluindione ou Préviscan® qui sera indiqué en dernière intention au regard du risque immuno-allergique(14).

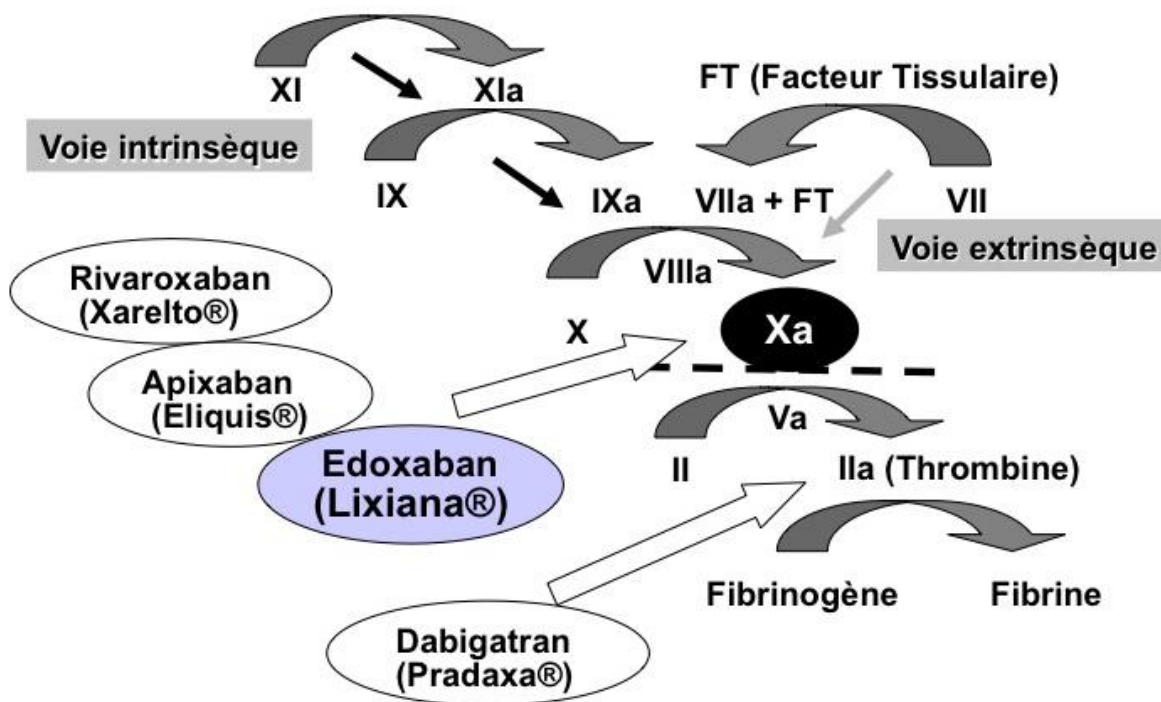


Figure 1 Site d'action des différents AODs dans le schéma de la coagulation générale

Les AODs présentent de nombreux avantages par rapport à l'utilisation des AVK. Parmi ces avantages on notera l'absence de monitoring sanguin, il n'est alors plus nécessaire pour les patients de subir de multiples prises de sang pour la surveillance du taux d'INR (International Normalized Ratio). Les AODs ne présentent pas d'interaction médicamenteuse ou alimentaire et présentent une diminution des saignements intracrâniens. L'absorption est plus rapide et la demi vie plus brève (entre 9 et 15 h) par rapport aux AVK (entre 35 et 45h) ce qui permet une prise en charge plus rapide en cas d'intervention chirurgicale urgente mais peut être un risque pour le patient en cas d'oubli de prise du médicament(15). En pratique courante, les AODs présentent également des inconvénients comme l'absence d'antidote (sauf pour le Pradaxa®, dabigatran), le risque de surdosage chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, chez les patients de faible poids et les personnes âgées. De plus, la grande hétérogénéité de schémas posologiques en fonction de l'indication et des AODs utilisés requièrent une grande connaissance et des précautions d'emploi. Les AODs sont des médicaments très surveillés en France comme en Europe. Les données de sécurité d'emploi de ces médicaments ne montrent pas de risque hémorragique supérieur par rapport aux AVK. Données résultant de deux études pharmaco-épidémiologiques menées par l'ANSM et le CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés)(13)(16). Selon la méta analyse de Ruff et Al qui porte sur 71683 patients, les AODs sont supérieurs aux AVK dans la réduction du risque

d'AVC, d'hémorragies intracrâniennes et de mortalité globale. En revanche les AODs présentent plus de risques d'hémorragies intestinales(17). Récemment, l'enquête CRAFT a mis en évidence une diminution du risque de survenue d'AVC chez les patients sous AODs par rapport aux patients sous AVK. Il s'agit d'une étude rétrospective analysant les patients inclus dans l'étude RELY (pour le dabigatran) et ROCKET AF (pour le rivaroxaban)(18). L'étude ARISTOTLE a permis de mettre en évidence une efficacité supérieure de l'apixaban chez les patients avec ou non une fonction rénale altérée par rapport aux AVK, sur les taux d'AVC, d'embolies systémiques et d'hémorragies majeures(19). L'étude ENGAGE AF-TIMI 48, met en évidence une diminution du risque de survenue d'accidents hémorragiques graves et une réduction de la mortalité chez les patients présentant une ACFA avec un risque de chute élevé lorsqu'ils étaient traités par edoxaban par rapport aux patients traités par warfarine(20). L'étude RE-COVER® et RE-COVER II® ont mis en évidence que le dabigatran était aussi efficace que la warfarine, en ce qui concerne le traitement des événements thrombo-emboliques veineux (ETEV) aiguë et dans le traitement prolongé de ces ETEV, avec un risque d'hémorragie moindre(21). Chez les patients atteints d'une thrombose veineuse profonde, l'étude EINSTEIN-CHOICE a montré la diminution des récurrences de TVP sans augmentation du risque hémorragique chez les patients traités par rivaroxaban par rapport aux patients traités par aspirine(22).

C'est le Pradaxa® qui a eu en France la première AMM en 2008, suivi en 2009 par le Xarelto® puis un peu plus tard l'Eliquis® en 2012. Selon les données de la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), on constate un véritable engouement des AODs en 2012 avec une augmentation linéaire et constante de leur prescription et une baisse progressive des AVK(23).

Tableau 1 Nombre de médicaments vendus en ville pour chaque spécialité

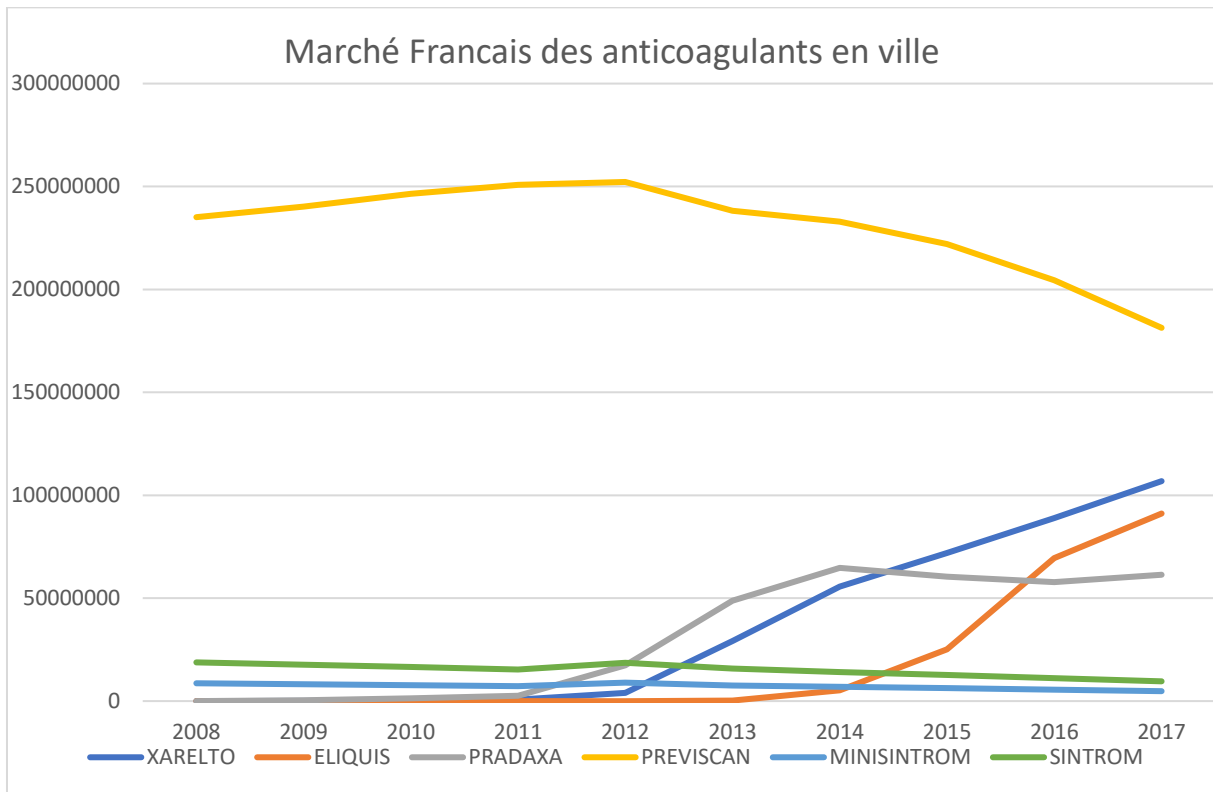
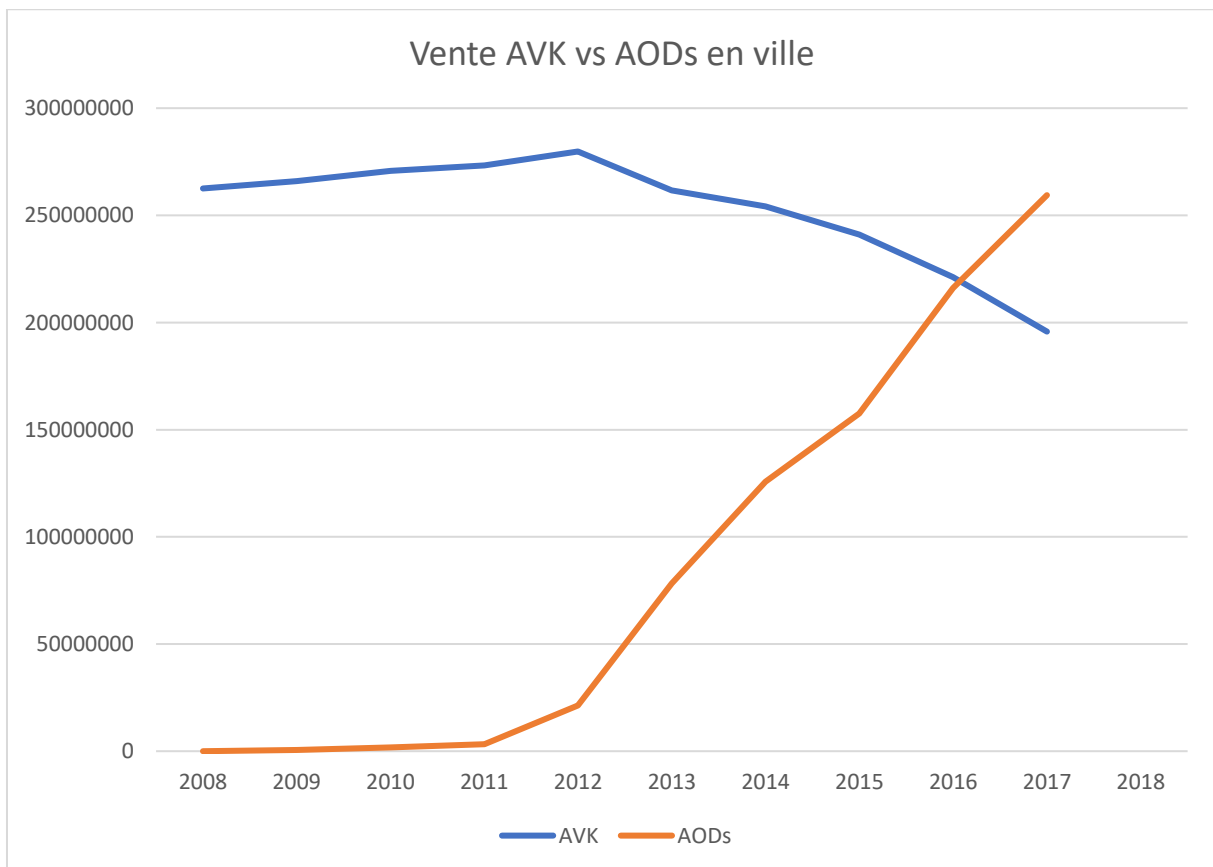


Tableau 2 Nombre de médicaments vendus en ville par classe de médicaments



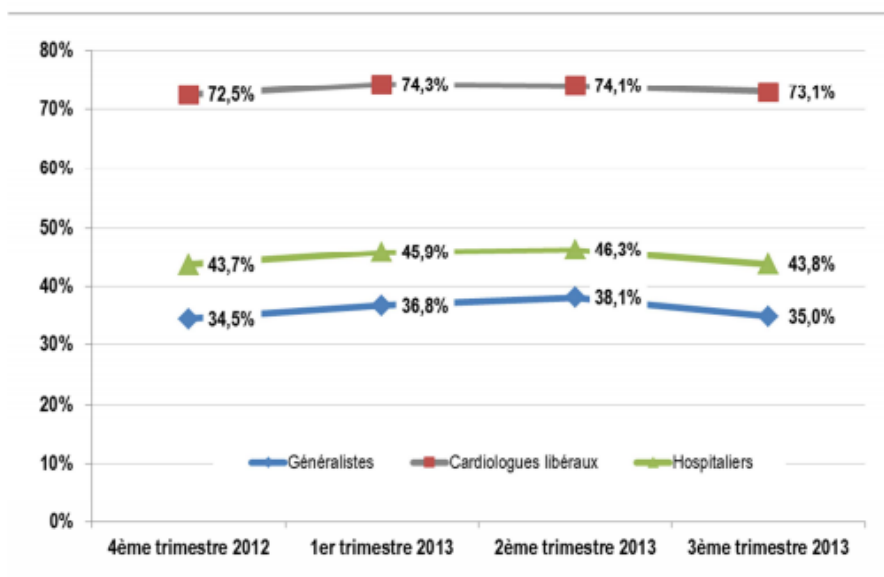
Le coût des AODs n'est pas négligeable, on estime à environ 490 millions d'euros le remboursement des AODs en 2017 contre seulement 17 millions pour les AVK en ville. Néanmoins, en 2013, une étude a évalué le coût direct et indirect remboursé par l'assurance maladie du traitement par AVK qui dépasserait les 300 millions d'euros (40 millions pour le traitement, 160 millions pour la surveillance INR et plus de 90 millions pour les hospitalisations)(24). L'utilisation d'AODs permet de ne pas avoir recours au monitoring sanguin par le dosage d'INR mais cela peut aussi être délétère lors d'hémorragie aiguë puisque l'on ne peut pas vérifier le niveau d'anticoagulation. De plus, en dehors du dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ne possède pas d'antidote. L'idarucizumab ou Praxbind® a obtenu son AMM en 2016, il est l'antidote spécifique du Dabigatran et permet une neutralisation biologique complète dans 97 % des cas, lors d'hémorragie sévère engendrant le pronostic vital ou lors de situations chirurgicales urgentes. Deux antidotes sont en cours de développement pour les anti-Xa. Le premier, l'aripazine® est un antidote dit « universel », il s'agit d'une molécule soluble dans l'eau et capable de se lier aux anticoagulants oraux et parentéraux y compris les héparines (HBPM, HNF). Il est encore en cours d'évaluation et en attente d'approbation par la FDA (Food and Drug Administration)(25). Le deuxième antidote est plus avancé dans son développement, il s'agit de l'andexanet alpha, un facteur Xa modifié qui permet une neutralisation des anti-Xa, mais également des complexes héparines-antithrombines et le fondaparinux(26).

## Objectif

### Contexte

Selon les données de l'assurance maladie, au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013 plus d'un million de personnes était sous AVK contre 250000 patients sous AODs. On note depuis 2012, un net engouement des AODs avec sur une année glissante du 1 octobre 2012 au 30 septembre 2013, près de la moitié des patients (48%) qui nécessitait l'instauration d'un traitement anticoagulant s'est vue prescrire un AOD. On retrouve une nette disparité entre les types de prescripteurs. Les cardiologues libéraux sont les plus convaincus avec 73% de prescription d'AOD en première intention contre 44% pour les médecins hospitaliers et seulement 35 % des médecins généralistes(27) (28).

Tableau 3 Répartition par type de prescripteurs de la prescription d'AODs en 1ère intention



Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

L'évolution permanente des indications et des recommandations de bonnes pratiques concernant les AODs, anciennement dénommés nouveaux anticoagulant (NACO) complique leur utilisation et leur prescription. De plus, le désaccord entre les sociétés savantes pérennise se doute quant à l'initiation ou non d'un AOD. En 2014, l'HAS préconise l'usage des AODs en 2<sup>ème</sup> intention lorsque l'INR est difficile à équilibrer où lorsqu'il existe une intolérance ou contre-indication aux AVK. Au contraire La société européenne de cardiologie, quant à elle, recommande l'utilisation d'AODs en première intention(29).

#### Hypothèse

L'hypothèse est que les médecins généralistes, malgré les avantages significatifs, seraient réservés sur la prescription d'anticoagulants oraux directs, leur préférant un traitement plus contraignant mais mieux connu comme les héparines ou AVK.

#### Problématique

L'objectif principal de l'étude est d'analyser les facteurs de prescriptions et de non prescriptions d'anticoagulants oraux directs chez les médecins généralistes dans la région Haut de France.



# Matériel et Méthodes

## Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude quantitative, observationnelle, descriptive, transversale, multicentrique, régionale, sur une population de médecins généralistes dans la région Haut de France.

## Echantillonnage.

Cette étude concerne les médecins généralistes des Hauts de France. La liste des médecins généralistes libéraux concernés est issue des données de l'Agence Régionale de Santé (ARS) des Hauts de France et du Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS). Cette liste, mise à jour au 1 janvier 2017, compte 5476 médecins généralistes dans les 5 départements (Aisne, Nord, Oise, Pas de Calais et Somme). La démographie médicale est inégale entre ces différents départements. Pour être le plus représentatif possible de la population générale, un tirage au sort aléatoire a été effectué en sélectionnant 10% des médecins dans chaque département respectif pour éviter un biais de sélection.

## Questionnaire

La liste recueillie auprès de l'ARS contenait l'adresse et parfois le mail des médecins échantillonnés. Le questionnaire a été envoyé sous format informatique pour les médecins qui possédaient une adresse mail par un google document joint avec un mail d'accompagnement précisant l'objectif principal de l'étude. Le questionnaire informatique est disponible sur le lien suivant :

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeF\\_umwvMUvyVLw54OjbKIViWtpKL1IBdQXF01tG8b9tczQ2Q/viewform?usp=sf\\_link](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeF_umwvMUvyVLw54OjbKIViWtpKL1IBdQXF01tG8b9tczQ2Q/viewform?usp=sf_link)

Lorsque les médecins généralistes ne possédaient pas d'adresse mail, le questionnaire ainsi que la lettre d'accompagnement ont été envoyés par plis postaux avec une enveloppe T de retour, affranchie. Ainsi le questionnaire a été envoyé à 547 médecins dont 306 par plis postaux et 241 par mails. La répartition de l'envoi par département s'est fait comme suit : 258 questionnaires envoyés aux médecins du Pas de Calais, 132 pour le Nord, 60 pour l'Oise, 57 pour la Somme et 40 pour l'Aisne.

## Recueil des données

Le recueil des données s'est déroulé du 1 septembre au 1 octobre 2018. Cette date a été choisie pour éviter les vacances scolaires et optimiser le taux de réponse. Il y a eu 152 retours (103 retours papiers pour 49 retours par mails) pour un envoi global de 547 questionnaires. Le taux de réponse est de 27.79%. Aucune relance des questionnaires n'a été effectuée.

## Analyse des données

Une statisticienne a réalisé les statistiques de l'étude : une analyse descriptive, univariée et multivariée des résultats. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel IBM SPSS 25. Dans un premier temps, une étude descriptive des résultats a été réalisée pour permettre d'identifier les facteurs associés à l'initiation d'un traitement par anticoagulants oraux directs. Dans un deuxième temps, une analyse univariée des variables quantitatives a été effectuée par un test du Chi-deux de Pearson sur l'effectif. Un test de Fischer a été réalisé lorsque les effectifs étaient plus réduits. Le risque de première espèce alpha était arbitrairement fixé à 5 %. Dans un dernier temps, une analyse multivariée a été effectuée pour mettre en évidence les variables statistiquement significatives entre elles. Les variables significatives retenues ont été sélectionnées par une méthode pas à pas descendante en supprimant les variables avec  $p > 0.05$ . L'analyse multivariée sélectionnée dans notre étude est une analyse par régression logistique. Nous avons calculé l'Odds Ratio Ajusté (Ora) et son intervalle de confiance à 95 % (IC95%) pour chaque variable étudiée. Le seuil de significativité était de 5% ( $p < 0.005$ ) et tous les tests étaient bilatéraux. La régression logistique implique certains impératifs et l'effectif théorique calculé a priori devait être supérieur à 400 ( $N \geq 400$ ) avec un nombre de covariables inférieures à racine carrée de l'effectif ( $\sqrt{N}$ ). L'effectif théorique a été pris en compte lors de l'échantillonnage justifiant le choix de tirer au sort 10% des médecins généralistes des Hauts de France soit 547 médecins(30).

# Résultats

## Analyse descriptive

### Description des questionnaires

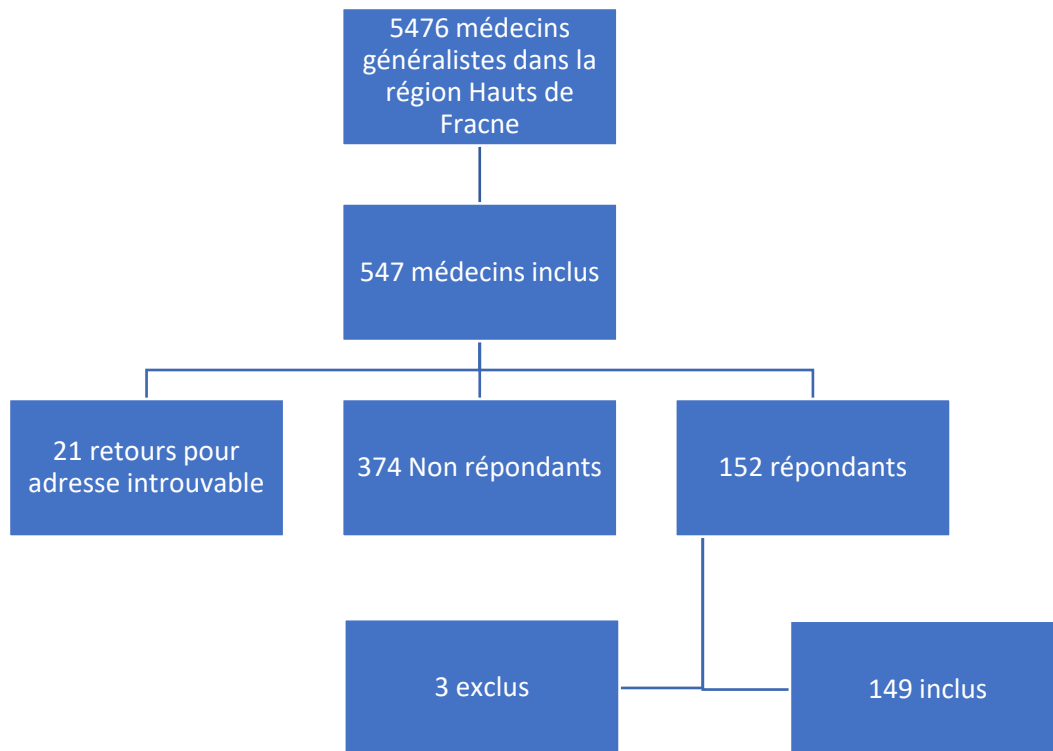
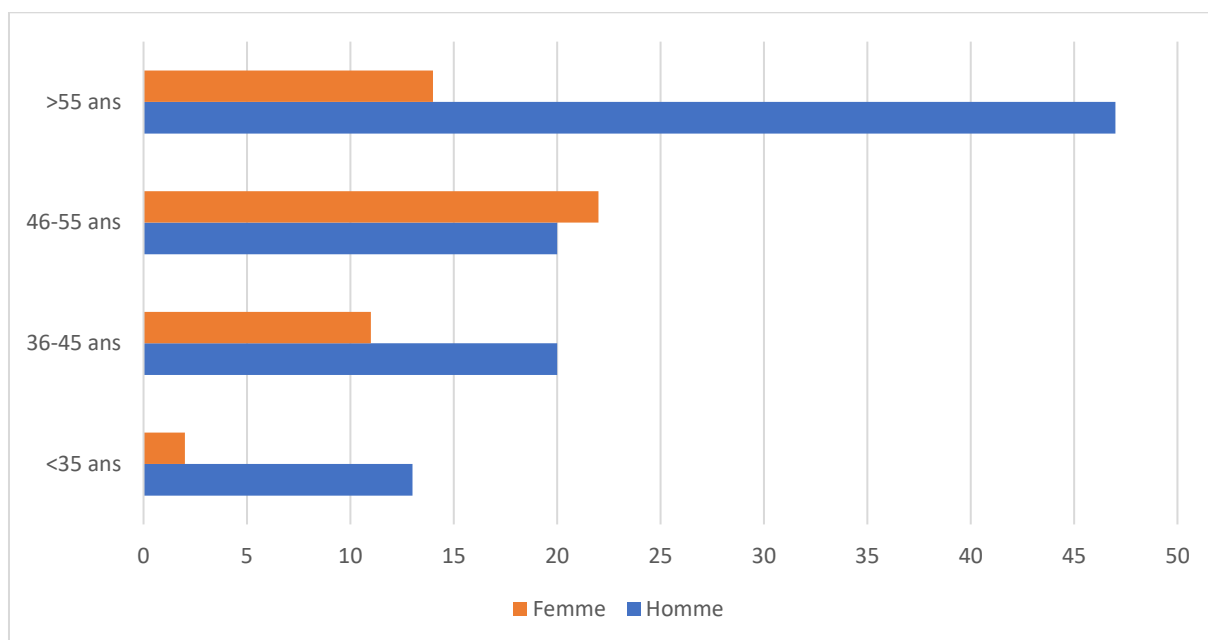


Figure 2 Diagramme de flux

152 médecins ont répondu par mails ou par plis postaux et 21 adresses ont été introuvables (pour déménagement ou cessation d'activité). 3 répondants ont été exclus de l'étude : 2 médecins exerçaient l'allergologie et un ne pratiquait plus que la médecine esthétique. Le taux de réponse ajusté, après exclusion des 3 médecins ne pratiquant plus la médecine générale, est de 27,21%.

## Description épidémiologique



*Figure 3 Répartition des médecins en fonction de l'âge et du sexe*

Dans notre étude, les médecins > 55ans représentent 41.6% de notre population et sont majoritairement masculins. Les médecins < 35 ans sont minoritaires, ne représentant que 10% de notre population. Les femmes sont sous représentées aux âges extrêmes avec 22.5 % de femmes dans la tranche d'âge > 55ans et 15% des < de 35 ans.

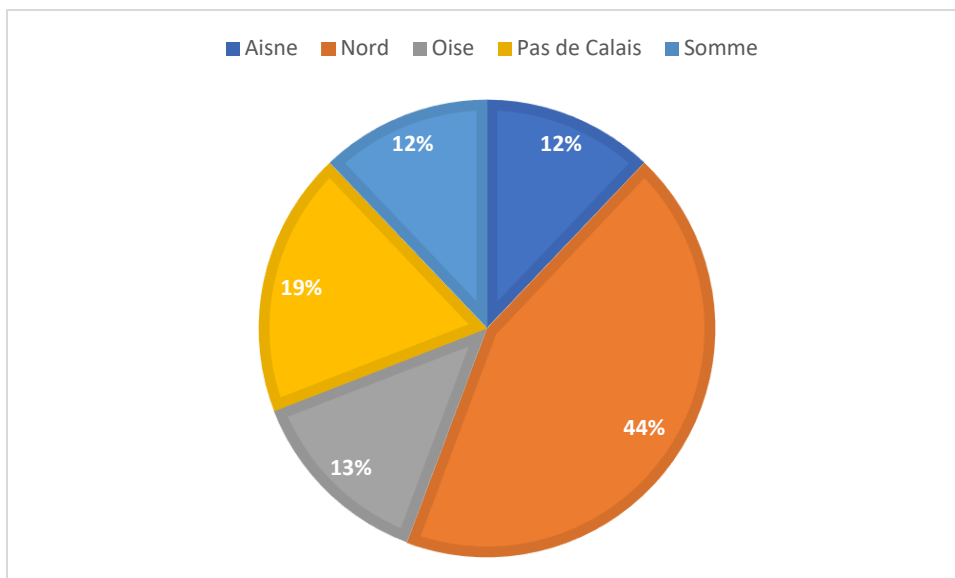


Figure 4 Répartition des médecins généralistes par département

On constate que presque la moitié des médecins exercent dans le département du Nord avec 44%. Les médecins des départements de l'Aisne, de la Somme et de l'Oise a une répartition quasi équitable entre 12 et 13%.

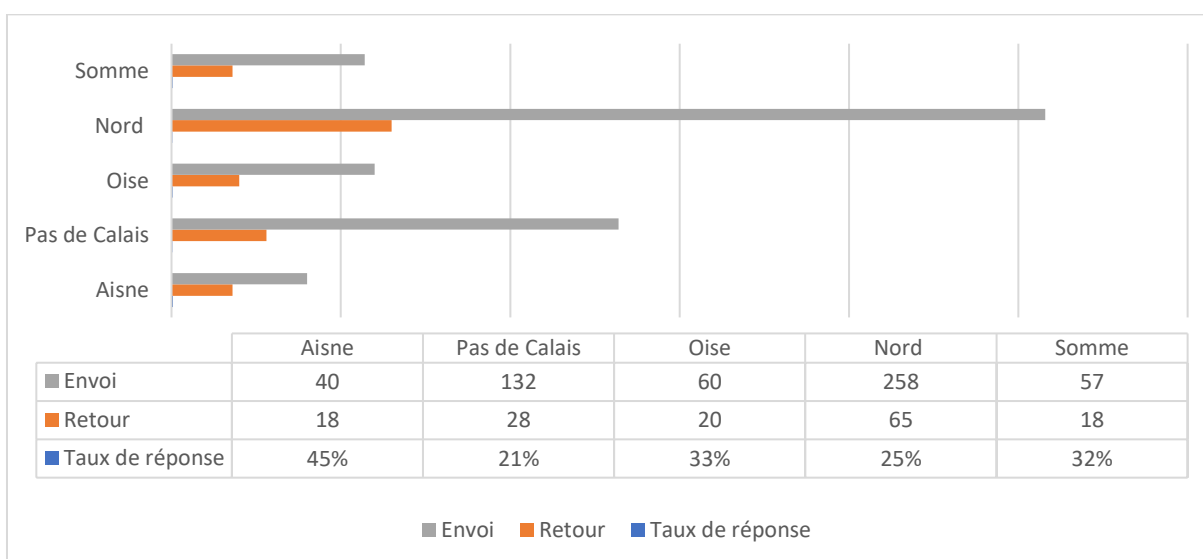


Figure 5 Taux de médecins généralistes ayant répondu à l'étude en fonction du nombre d'envois.

Le taux de réponse de notre étude est compris entre 20 et 30 % respectivement dans chaque département sauf pour l'Aisne qui enregistre un taux de réponse de 45 %.

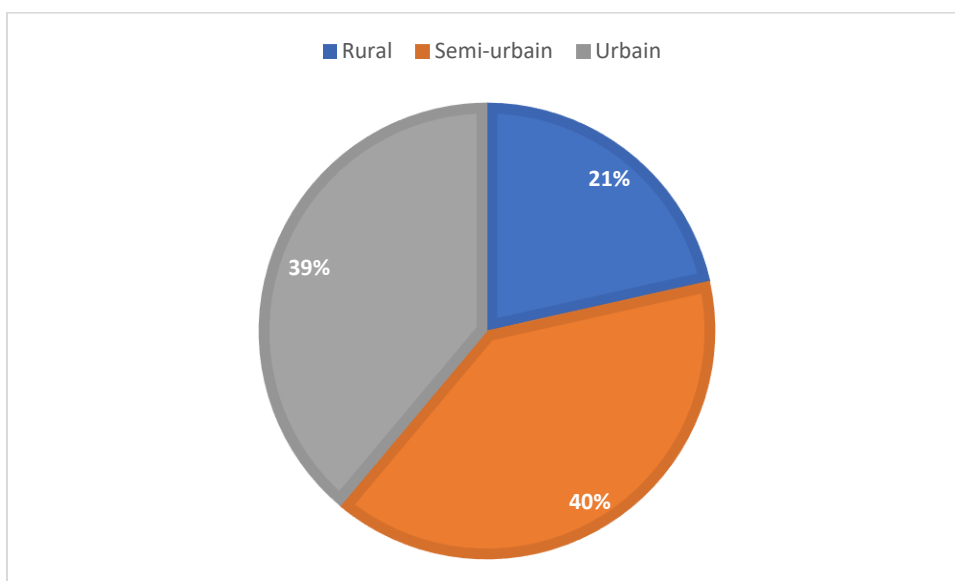


Figure 6 Répartition démographique des médecins généralistes de notre étude

Dans notre étude, la majorité des médecins libéraux exercent en milieu urbain ou péri-urbain représentant 79% des médecins contre seulement 21% des médecins exerçant en milieu rural.

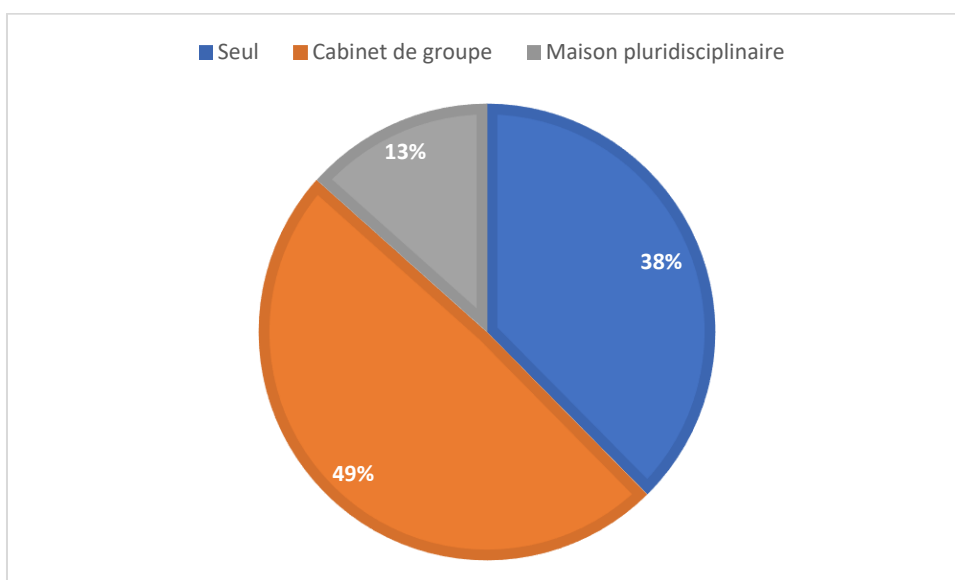


Figure 7 Répartition des médecins généralistes de notre étude par type d'exercice

La moitié des médecins généralistes (49%) de notre étude exercent en cabinet de groupe. Néanmoins, 38% des médecins généralistes exercent seul.

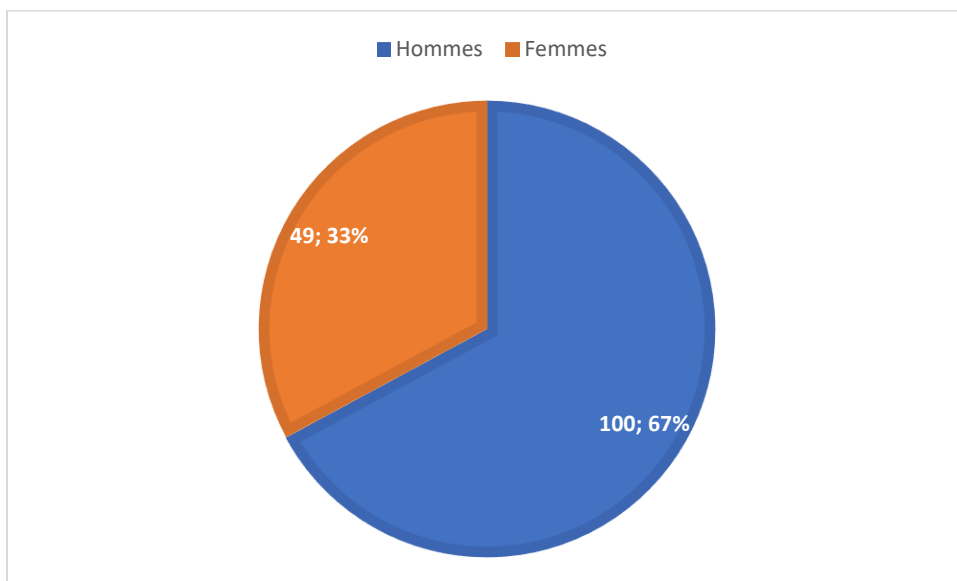


Figure 8 Répartition Homme – Femme dans notre étude

Les médecins généralistes ayant répondu à l'étude sont principalement des hommes à 67,1 %.

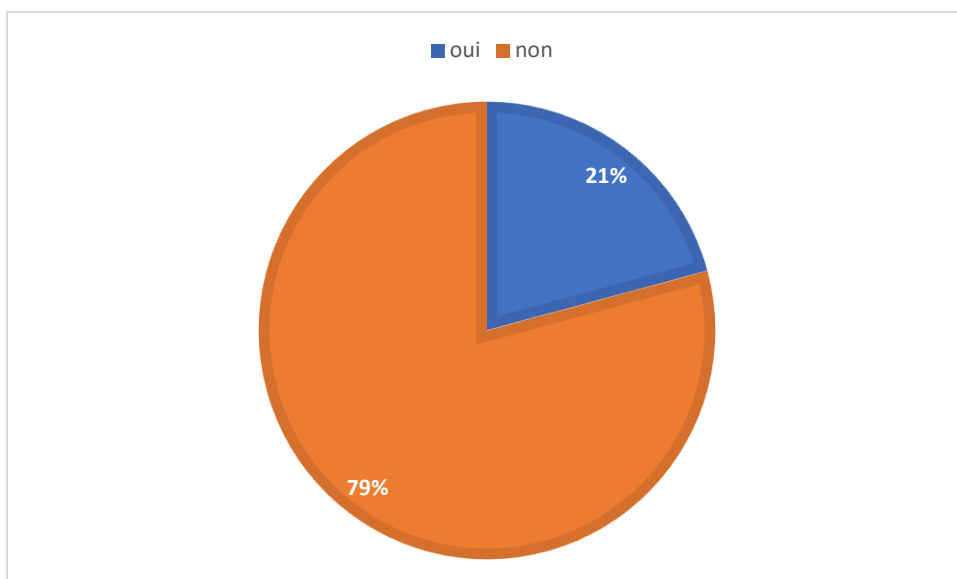


Figure 9 Répartition des Maîtres de Stage et enseignants dans notre étude

Le pourcentage d'enseignants en médecine générale ou maîtres de stage est de 20.8%.

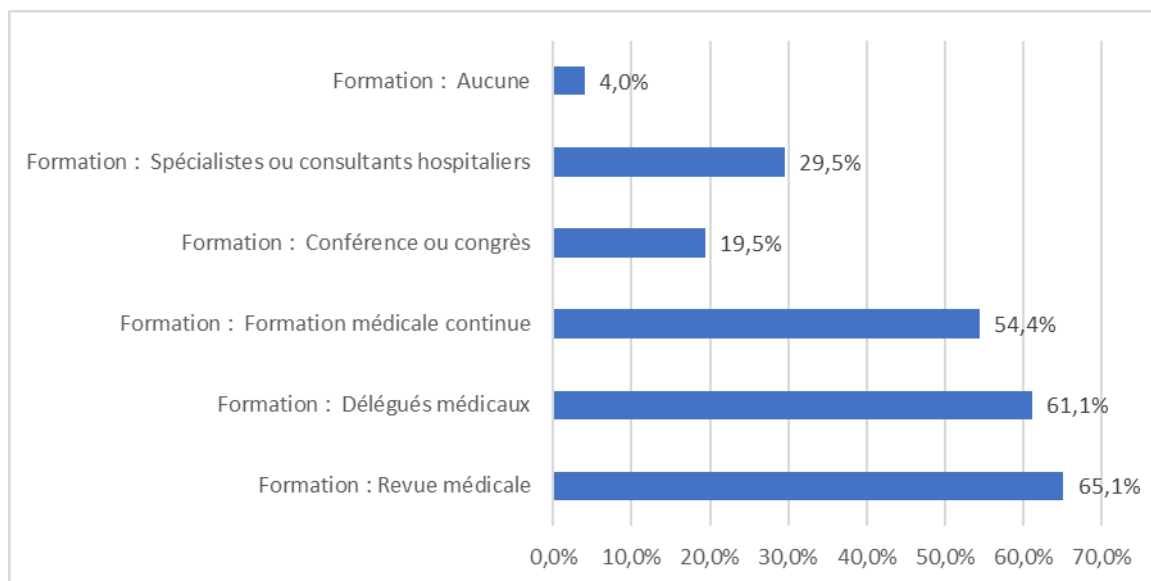


Figure 10 Répartition des types de formation et de sources d'informations reçues sur les AODs

Dans notre étude, 96% des médecins ont bénéficié d'une formation ou information sur les anticoagulants oraux directs, dont 83% en ont reçu au moins 2. Seul 4% ne se sont pas formés ou informés sur l'utilisation des AODs. Les revues médicales arrivent en tête des formations avec 65,1%, les FMC, formations médicales continues à 54.4% et de l'information délivrée par les délégués médicaux à 61,1%. Les formations par les spécialistes et les congrès sont respectivement de 29.5% et 19.5%.



Tableau 4 Analyse statistique descriptive de l'échantillon

Variable\Statistique	Modalités	Effectifs	Proportion
8) Votre formation vous parait-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	Non	49	32,9%
	Oui	100	67,1%
9) Vous sentez-vous à l'aise dans l'utilisation des différents AODs et leurs posologies ?	Non	55	36,9%
	Oui	94	63,1%
10) Souhaitez-vous plus d'informations ainsi qu'un meilleur accompagnement concernant la prescription d'AODs ?	Non	73	49,0%
	Oui	76	51,0%
11) Dans votre pratique courante, êtes-vous amené à initier un traitement par AODs ?	Non	41	27,5%
	Oui	108	72,5%
12) Vous êtes-vous déjà opposé au renouvellement d'un traitement par AODs pour votre patient, lorsqu'il a été initié par un autre prescripteur ?	Non	116	77,9%
	Oui	33	22,1%
13) Avez-vous déjà eu des complications iatrogènes liées à la prescription d'AODs chez vos patients ?	Non	80	53,7%
	Oui	69	46,3%
14) La primo prescription est-elle pour vous du ressort du spécialiste d'organe (cardiologue, angiologue, médecins hospitaliers) ?	Non	87	58,4%
	Oui	62	41,6%
15) Lorsque les AODs sont prescrits à l'issue d'une hospitalisation ou par un spécialiste, vous sentez-vous engagé à renouveler le traitement ?	Non	7	4,7%
	Oui	142	95,3%
16) Si Oui, considérez-vous que cela peut altérer la relation médecin-malade ?	Non	140	94,0%
	Oui	9	6,0%
17) Si un patient nécessite une anticoagulation, mettez-vous en place une anticoagulation par héparine et AVK par habitude et expérience ?	Non	63	42,3%
	Oui	86	57,7%
18) Adoptez-vous une attitude méfiante vis-à-vis du manque de recul sur la prescription d'AODs ?	Non	92	61,7%
	Oui	57	38,3%
19) En général, vos patients sont-ils satisfaits du traitement par AODs ?	Non	2	1,3%
	Oui	147	98,7%
20) Le coût des AODs est-il un frein à votre prescription ?	Non	129	86,6%
	Oui	20	13,4%

Dans notre étude, 72,5% des médecins généralistes sont amenés à initier un traitement par AODs et 77% des médecins ne s'opposent pas au renouvellement d'un traitement par AODs lorsqu'il a été initié par un autre prescripteur. Nous observons que 51 % des médecins considèrent qu'un apport supplémentaire d'informations n'est pas nécessaire. On note également que plus de la moitié des médecins généralistes n'ont jamais eu de complications iatrogéniques liées à l'utilisation des AODs dans leur pratique courante (53.7%). En revanche 58,4% des médecins généralistes considèrent qu'il n'est pas du seul ressort du spécialiste d'organe (cardiologue, angiologue, médecins hospitaliers) de prescrire des AODs. La plus grande majorité soit 95,3% des médecins ayant répondu à l'étude renouvellent le traitement par AODs lorsqu'il a été prescrit à l'issue d'une hospitalisation ou d'un avis spécialisé. Pour 94% des généralistes le fait de renouveler le traitement sans forcément être l'initiateur n'entrave en rien leur relation médecin-malade. Dans notre étude, lorsqu'un patient a besoin d'une anticoagulation, 57.7% des médecins prescrivent une anticoagulation par héparine ou AVK par habitude et expérience de leur schéma posologique et utilisation. Les médecins de notre étude adoptent une attitude méfiante vis-à-vis du manque de recul sur la prescription d'AODs dans 38,3%. En ce qui concerne les patients, la quasi-totalité adhère au AODs puisque 98.7% des patients sont satisfaits. Aujourd'hui, dans notre étude, le coût des AODs n'est pas un frein à la prescription des AODs dans 86.6 % des cas.

## Analyse univariée

Tableau 5 Rapport entre l'initiation du traitement par le spécialiste d'organe et les tranches d'âge des médecins généralistes (p=0,006).

			14)La primo prescription est-elle pour vous du ressort du spécialiste d'organe (cardiologue, angiologue, médecins hospitaliers) ?		Total
			Non	Oui	
2)Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	< 35 ans	Effectif	14	1	15
		% dans 2)Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	93,3%	6,7%	100,0%
	> 55 ans	Effectif	37	25	62
		% dans 2)Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	59,7%	40,3%	100,0%
	36 - 45 ans	Effectif	19	12	31
		% dans 2)Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	61,3%	38,7%	100,0%
	46 - 55 ans	Effectif	17	24	41
		% dans 2)Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	41,5%	58,5%	100,0%
Total		Effectif	87	62	149
		% dans 2)Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	58,4%	41,6%	100,0%

Le tableau 5 met en évidence que les médecins qui pensent que la primoprescription doit être réalisée par un spécialiste d'organe sont les tranches d'âge les plus élevées avec 40.3% des plus de 55 ans et 58.5% des 46-55 ans. A contrario, les moins de 35 ans pensent que la primoprescription n'est pas du ressort du spécialiste à 93.3%.

Tableau 6 Rapport entre la formation par revue médicale et les tranches d'âge des médecins généralistes ( $p = 0.032$ )

			Formation : Revue médicale		Total
			Non	Oui	
2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	< 35 ans	Effectif	1	14	15
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	6,7%	93,3%	100,0%
	> 55 ans	Effectif	19	43	62
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	30,6%	69,4%	100,0%
	36 - 45 ans	Effectif	13	18	31
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	41,9%	58,1%	100,0%
	46 - 55 ans	Effectif	19	22	41
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	46,3%	53,7%	100,0%
Total		Effectif	52	97	149
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	34,9%	65,1%	100,0%

Dans le Tableau 6, on peut observer que la formation par les revues médicales retient plus l'intérêt des tranches d'âge extrêmes avec respectivement 93.3% des moins de 35 ans et 69.4% des plus de 55 ans.

Tableau 7 Rapport entre la formation par les délégués médicaux et les tranches d'âge des médecins généralistes (p = 0.007)

			Formation : Délégués médicaux		Total
			Non	Oui	
2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	< 35 ans	Effectif	2	13	15
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	13,3%	86,7%	100,0%
	> 55 ans	Effectif	31	31	62
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	50,0%	50,0%	100,0%
	36 - 45 ans	Effectif	15	16	31
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	48,4%	51,6%	100,0%
	46 - 55 ans	Effectif	10	31	41
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	24,4%	75,6%	100,0%
Total		Effectif	58	91	149
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	38,9%	61,1%	100,0%

Dans le Tableau 7, on peut observer que la formation par les délégués médicaux intéresse plus les tranches d'âge des moins de 35 ans à 86.7% et les 46-55 ans à 75.6%.

Tableau 8 Rapport entre la formation par formation médicale continue et les tranches d'âge des médecins généralistes ( $p = 0.0087$ )

			Formation : Formation médicale continue		Total
			Non	Oui	
2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	< 35 ans	Effectif	11	4	15
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	73,3%	26,7%	100,0%
	> 55 ans	Effectif	24	38	62
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	38,7%	61,3%	100,0%
	36 - 45 ans	Effectif	16	15	31
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	51,6%	48,4%	100,0%
	46 - 55 ans	Effectif	17	24	41
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	41,5%	58,5%	100,0%
Total		Effectif	68	81	149
		% dans 2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?	45,6%	54,4%	100,0%

Dans le tableau 8, On peut observer que les médecins plus âgés se forment davantage par formation médicale continue que les médecins plus jeunes. 58.5% des 46-55 ans et 61.3% des plus de 55 ans se forment par FMC contre seulement 26.7% des moins de 35 ans.

Tableau 9 Rapport entre le niveau de formation et la facilité à utiliser les AODs ( $p < 0.001$ )

			9) Vous sentez-vous à l'aise dans l'utilisation des différents AODs et leurs posologies ?		Total
			Non	Oui	
8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	Non	Effectif	44	5	49
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	89,8%	10,2%	100,0%
	Oui	Effectif	11	89	100
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	11,0%	89,0%	100,0%
Total		Effectif	55	94	149
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	36,9%	63,1%	100,0%

Dans le Tableau 9, on peut observer que 89% des médecins qui ont une formation qui leur paraît suffisante pour la prescription d'AODs se sentent à l'aise dans l'utilisation des AODs contrairement à ceux ayant une formation leur paraissant insuffisante. A l'inverse 89.8% des médecins qui ne se sentent pas suffisamment formés, ne sont pas à l'aise dans l'utilisation quotidienne des AODs.

Tableau 10 Rapport du niveau de formation en fonction des médecins initiateurs ou non d'un traitement par AODs ( $p < 0.001$ ).

			11) Dans votre pratique courante, êtes-vous amené à initier un traitement par AODs ?		Total
			Non	Oui	
8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	Non	Effectif	23	26	49
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	46,9%	53,1%	100,0%
	Oui	Effectif	18	82	100
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	18,0%	82,0%	100,0%
Total	Effectif		41	108	149
	% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?		27,5%	72,5%	100,0%

Dans le tableau 10, nous observons ici que 82% des médecins qui ont une formation qui leur paraît suffisante pour la prescription d'AODs sont plus amenés à initier un traitement par AODs que ceux qui ont une formation insuffisante.



Tableau 11 Rapport entre le niveau de formation des médecins généralistes et la primo prescription par le spécialiste d'organe ( $p < 0.001$ ).

			14) La primo prescription est-elle pour vous du ressort du spécialiste d'organe (cardiologue, angiologue, médecins hospitaliers) ?		Total
			Non	Oui	
8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	Non	Effectif	18	31	49
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	36,7%	63,3%	100,0%
	Oui	Effectif	69	31	100
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	69,0%	31,0%	100,0%
Total	Effectif	87	62	149	
	% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	58,4%	41,6%	100,0%	

Dans le tableau 11, Nous observons ici que pour 63.3% des médecins, ayant une formation insuffisante pour la prescription d'AODs, pensent que la primoprescription est du ressort du spécialiste d'organe. Au contraire, 69 % des médecins avec une formation suffisante considère que la primoprescription n'est pas du ressort du spécialiste.

Tableau 12 Rapport entre le niveau de formation des médecins généralistes et l'initiation d'une anticoagulation par héparine ou AVK par habitude ou expérience ( $p < 0.002$ ).

			17) Si un patient nécessite une anticoagulation, mettez-vous en place une anticoagulation par héparine et AVK par habitude et expérience ?		Total
			Non	Oui	
8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	Non	Effectif	12	37	49
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	24,5%	75,5%	100,0%
	Oui	Effectif	51	49	100
		% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	51,0%	49,0%	100,0%
Total	Effectif	63	86	149	
	% dans 8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?	42,3%	57,7%	100,0%	

Dans le tableau 12, Nous observons ici que pour 75.5% des médecins qui ont une formation leur paraissant insuffisante pour la prescription d'AODs, ont recouru à la prescription d'héparine et d'AVK par habitude et expérience. Pour ceux qui ont une formation suffisante c'est le contraire

## Analyse multivariée

L'analyse multivariée permet d'analyser la variable principale, la primoprescription d'AODs, avec plusieurs covariables par régression logistique. L'analyse statistique a permis d'analyser 4 covariables : la formation par formation médicale continue, le niveau de formation, la primoprescription par le spécialiste et la méfiance vis-à-vis des AODs.

Tableau 13 Régression logistique multivariée

	Modèle en régression logistique			
	ORa	Intervalle de confiance 95% pour ORa		Sig
		Inférieur	Supérieur	
<b>Type de formation : Formation médicale continue</b>				
Non				
Oui	2,261	0,862	5,931	0,097
<b>Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?</b>				
Non				
Oui	1,457	0,55	3,861	0,449
<b>La primo prescription est-elle pour vous du ressort du spécialiste d'organe ?</b>				
Non				
Oui	0,056	0,019	0,164	<0,001
<b>Adoptez-vous une attitude méfiante vis-à-vis du manque de recul sur la prescription d'AODs ?</b>				
Non				
Oui	0,232	0,086	0,622	0,004

Les médecins généralistes initiateurs du traitement par AODs considèrent que la primoprescription n'est pas du ressort du spécialiste d'organe dans 95% des cas. De même, 77% des médecins généralistes primo prescripteurs d'AODs n'adoptent pas une attitude méfiante vis-à-vis du manque de recul sur ce traitement.

## Discussion

### Analyse des résultats principaux et comparaison avec la littérature

#### Discussion autour de note population

La population des Hauts de France se compose de plus de 6 millions d'habitants inégalement répartis sur le territoire. On peut observer des départements avec une densité plus importante comme le Nord qui compte 2.6 millions de personnes et le Pas de Calais avec presque 1.5 millions de personnes. A l'inverse les départements de l'Aisne et de la Somme ne comptent que 500 000 habitants et l'Oise 800 000 habitants(31).

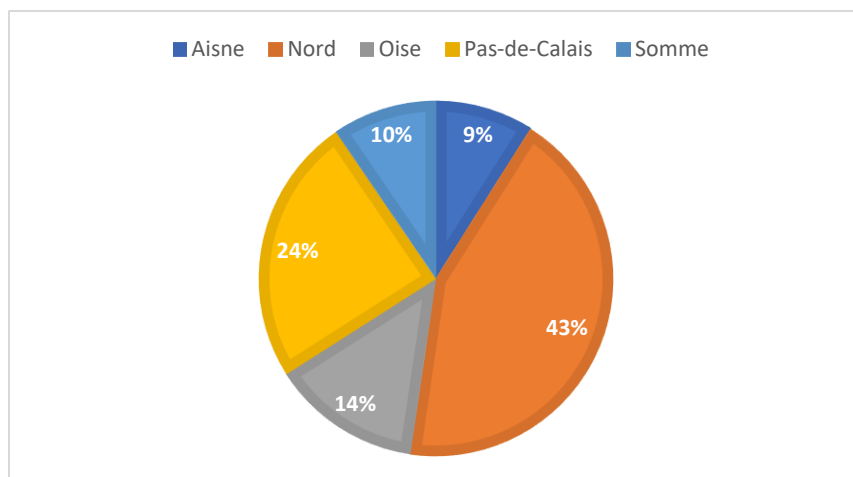


Figure 11 Répartition démographique de la population générale (source Insee)

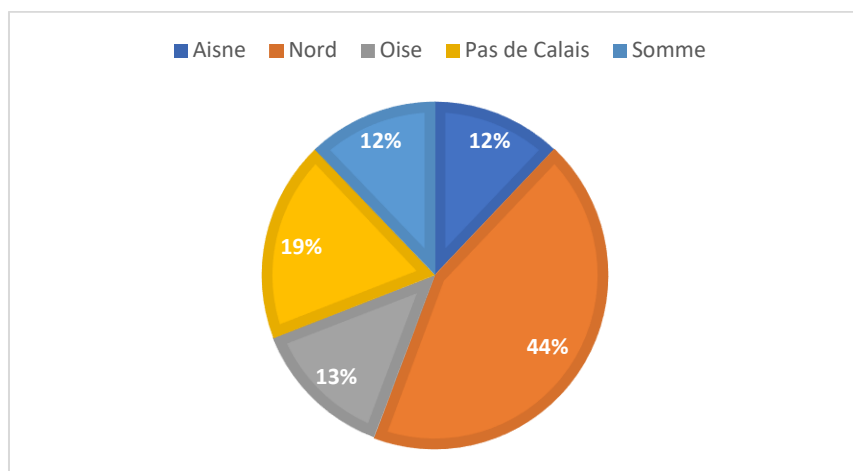


Figure 12 Répartition des Médecins généralistes par département dans notre étude

On peut constater que le nombre de médecins généralistes par département dans notre étude est semblable à la répartition démographique de la population générale.

En ce qui concerne les taux de réponse, on constate que les départements du Nord et du Pas de Calais sont les moins répondeurs avec respectivement 25 % et 21 % ce qui peut être expliqué par une sollicitation plus importante aux questionnaires de thèses. Effectivement, ces 2 départements comportent 2 facultés de médecine avec plus de 300 internes de médecine générale par an en capacité de soutenir leur thèse. Le taux de réponse élevé de 45 % du département de l'Aisne peut être lié à ma formation et mon mode d'exercice. En effet, j'ai réalisé la majorité de mes stages d'internes dans l'Aisne au CH de Saint-Quentin, Laon et Compiègne ainsi que 2 semestres de stages praticiens. Cela m'a permis de remplacer les médecins généralistes sur un large territoire et par ce biais de me créer un large réseau professionnel, ce qui peut expliquer un taux de réponse plus élevé.

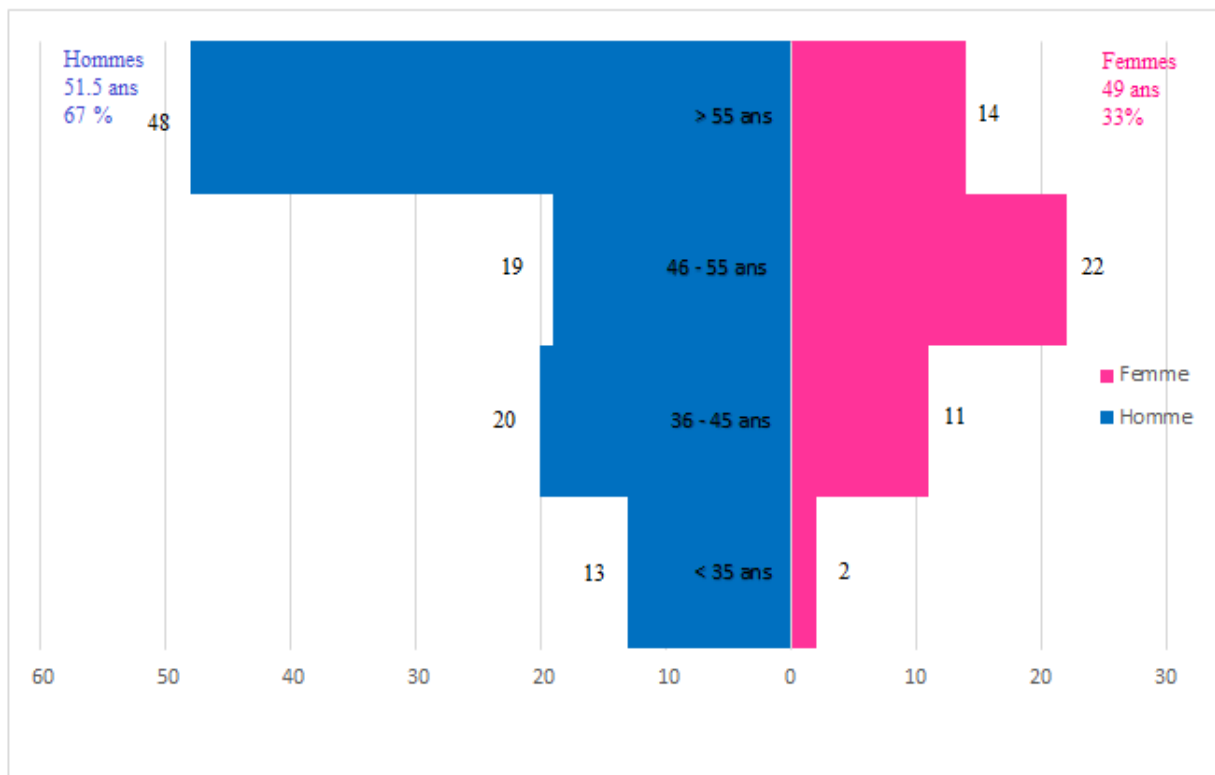


Figure 13 Pyramide des âges des médecins généralistes de notre étude

La population de médecins généralistes de notre étude est composée à 67,1 % d'hommes avec une tranche majoritaire des plus de 55 ans d'environ 41,6%. On constate que le taux de femmes généralistes est beaucoup plus important pour les tranches d'âges 36-45 ans et surtout 46-55

ans (cf. graphique : 1). L'âge moyen des médecins généralistes de notre étude est de 51.5 ans pour les hommes et 49 ans pour les femmes

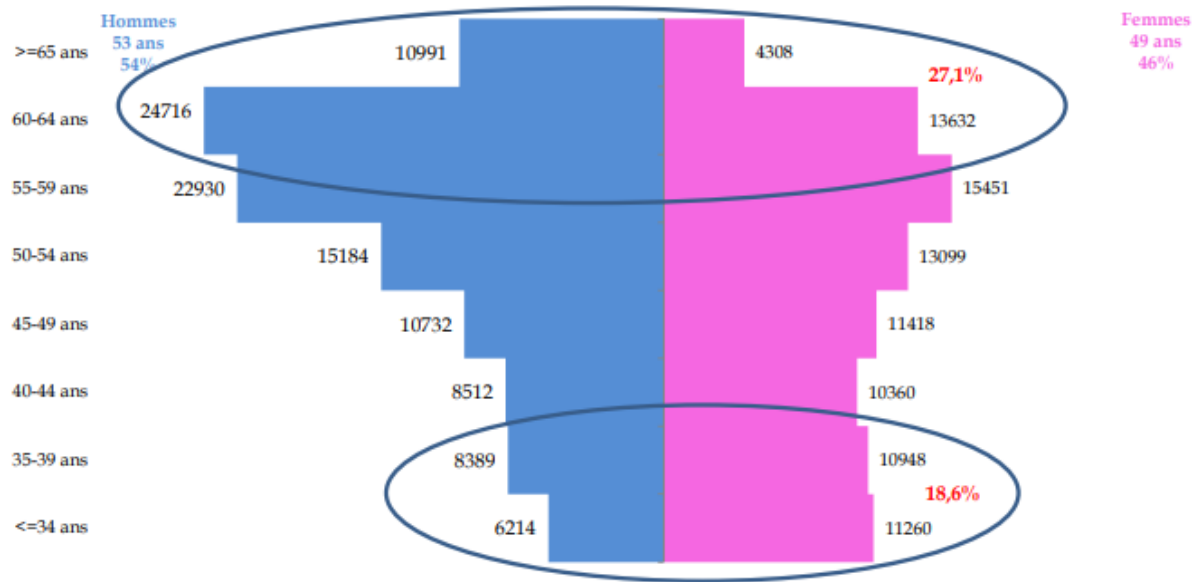


Figure 14 Pyramide des âges des médecins généralistes en France en 2016

La moyenne d'âge des médecins généralistes de notre étude est représentative par rapport au référentiel national de même que pour la répartition homme femme dans les tranches d'âge 36-45 ans et 46 – 55 ans. En revanche on peut constater que les hommes sont surreprésentés dans notre étude avec un taux de 67 % contre 54 % au national. De plus on peut remarquer un taux de femmes très faible dans les < 35 ans, à l'inverse de la tendance national où les femmes sont majoritaires dans cette tranche d'âge. Données recueillies selon les derniers effectifs recensés en 2016 dans l'atlas démographique du conseil national de l'ordre des médecins (32). Notre échantillon n'est pas représentatif sur les femmes de moins de 35 ans.

Si la moyenne d'âge des médecins est si élevée, cela s'explique par l'importance du numérus clausus qui était proche de 8000 dans les années 1970 (proche de celui actuel). Les générations suivantes ont connu une baisse drastique du numérus clausus qui était inférieur à 4000 dans les années 1990 ce qui explique notre pyramide des âges selon les chiffres de la DRESS, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques en 2018(33).

Les médecins de notre étude exercent plutôt en milieu urbain et péri-urbain au détriment du milieu rural, une tendance que l'on peut retrouver au niveau national. Les inégalités d'accès aux médecins généralistes sont plus liées au type d'espace, milieu rural ou urbain, plutôt qu'à

la région(34). Nos chiffres suivent la tendance nationale avec une stabilité de l'inégalité démographique médicale depuis les années 1980. Malgré ces chiffres, il est à noter que 98% de la population vit à moins de 10 minutes du généraliste le plus proche et que 84 % de la population réside dans une commune où exerce un médecin généraliste(35). De plus, l'exercice en milieu rural ne veut pas forcément dire exercice seul ou isolé puisque le mode d'exercice (seul ou cabinet de groupe, maison médicale) est équitablement réparti dans notre étude comme dans les Hauts de France(36).

Dans notre étude, les médecins généralistes enseignants ou maîtres de stages représentent 20.8% des répondants ce qui n'est pas représentatif de la population générale. En effet, selon les données de l'unité de formation et de recherches (UFR) de médecine d'Amiens, les médecins généralistes maîtres de stages ou enseignants ne représentent qu'environ 7% des médecins généralistes. Leur implication dans la formation des externes et des internes de médecine générale et parfois leur accompagnement pour la direction de thèse les amènent certainement à répondre d'avantage aux études.

## Forces et limites de l'étude

Une des forces de notre étude est l'échantillonnage de la population de médecins généralistes. Un tirage au sort aléatoire a été réalisé pour éviter tout biais de sélection. En effet, la démographie médicale est très hétérogène au sein des Hauts de France avec des secteurs très concentrés ou au contraire en situation de déserts médicaux. La volonté d'étendre l'étude au 5 départements des Hauts de France était de diversifier au maximum l'échantillon et le mode d'exercice.

Le recueil des données s'est déroulé du 1<sup>er</sup> Septembre au 1 Octobre 2018 dans le but d'éviter toute période de vacances scolaires ou de jours fériés. L'envoi par courrier et par mail a permis de recueillir 152 questionnaires avec un taux de participation de 27.21%. Ce taux de réponse peut être expliqué par l'intérêt des médecins généralistes pour ce sujet d'actualité et par le format du questionnaire constitué uniquement de questions fermées.

Une des limites de notre étude est la surreprésentation des médecins généralistes maîtres de stage universitaires (MSU). Ils constituent 20,6 % de notre échantillon alors qu'ils ne représentent que 7% des médecins généralistes picards. Les MSU encadrent de nombreux externes et internes dont certains qui préparent leur thèse et seraient donc plus impliqués dans leur travail et se sentiraient plus concernés par les différentes études. L'exercice de maîtres de stage universitaires offre un mode de travail qui permet probablement de dégager du temps ce qui implique une meilleure utilisation et une meilleure formation(37). Ceci peut majorer le taux de médecins généralistes primo prescripteurs de notre étude(38).

La tranche d'âge des femmes médecins généralistes < 35ans est largement sous représentée car elles représentent un taux de 13 % de réponses dans notre étude et représentent un taux de plus de 65 % en vie quotidienne. Après vérification de l'échantillonnage aléatoire, le nombre d'envois destinés aux femmes généralistes < 35 ans est cohérent avec la proportion des chiffres nationaux. Les femmes médecins généralistes de 28 à 35 ans se situent dans une tranche d'âge où le taux de grossesse est le plus important. Il est possible que le faible taux de réponse soit lié aux congés maternités de certaines d'entre elles.



## Discussion autour de l'augmentation de la prescription des AODs par les médecins généralistes

On observe aujourd'hui une augmentation croissante de la prescription et d'initiation du traitement par AODs. En 2013, on comptait plus d'un millions de personnes sous AVK contre seulement 265 000 sous AODs(28) et c'est en 2015 que le taux de prescription apparait équivalent entre les deux traitements (23). Sur l'année 2016, les patients nécessitant l'initiation d'un traitement anticoagulant ont bénéficié d'un traitement par AODs dans plus de 65 % des cas avec une préférence pour le rivaroxaban qui représentait à lui seul 35 % des prescriptions(39). Dans notre étude, 72,5% des médecins généralistes sont amenés à initier un traitement par AODs contre seulement 35% en fin 2013(28). Ce constat va a contrario de l'hypothèse de départ qui estimait que les médecins généralistes prescrivaient moins en première intention. La grande majorité soit 95,3% des médecins ayant répondu à l'étude renouvellent le traitement par AODs lorsqu'il a été prescrit à l'issue d'une hospitalisation ou d'un avis spécialisé. Pour 94% des généralistes le fait de renouveler le traitement sans forcément être l'initiateur n'entrave pas leur relation médecin-malade. Tous les chiffres laissent apparaître un véritable engouement pour les AODs, néanmoins, dans notre étude, lorsqu'un patient a besoin d'une anticoagulation, 57.7% des médecins prescrivent encore une anticoagulation par héparine ou AVK par habitude et expérience de leur schéma posologique. Ce constat nous interpelle et nous amène donc à discuter des freins et motivations à la prescription des AODs en pratique courante.

## Facteurs expliquant l'augmentation de la prescription d'AODs par les médecins généralistes

### *Formation*

En ce qui concerne la formation, 67,1% des médecins généralistes de notre étude se sentent suffisamment formés pour prescrire les AODs. La formation médicale est importante, elle est devenue obligatoire depuis la loi de modernisation du système de santé de 2016 dédiée aux professionnels de santé. La loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 du code santé publique dont l'article L. 4021-1 déclare que « Le développement professionnel continu (DPC) a pour objectif le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences ainsi que l'amélioration des

pratiques. Il constitue une obligation pour les professionnels de santé » (40) , confirmation par notre étude avec seulement 4% des répondants qui ne sont pas formés.

Les médecins ont une préférence pour la formation via les revues médicales, les formations médicales continues (FMC) et l'information délivrée par les délégués médicaux. On retrouve cette même tendance dans les résultats de la thèse du Dr. KOZLOWSKA Alicja, au niveau national. On notera que l'industrie pharmaceutique a une place importante quant à la diffusion d'informations, puisqu'elle intervient intrinsèquement dans la formation des délégués médicaux et la réalisation de certaines FMC ou revues médicales(41) (42).

Dans notre étude, les médecins les plus jeunes se forment davantage par le biais des revues médicales et par les délégués médicaux que leurs aînés. Le taux de médecins généralistes se formant par formation médicale continue évolue avec l'âge puisqu'il ne concerne que 26,7% des moins de 35 ans contre 61,3% des plus de 55ans. Cette évolution peut s'expliquer par le développement progressif du réseau professionnel et des interactions entre confrères. De plus, les médecins les plus jeunes sortent d'un long cursus universitaire ce qui peut leur donner le sentiment d'être suffisamment formés sur le sujet et ainsi de repousser le besoin de formations médicales continues présentes. Le niveau de formation est donc un élément primordial pour la prescription médicamenteuse puisqu'elle permet une meilleure manipulation, une facilité d'usage tout en limitant les craintes concernant les effets secondaires ou interactions. Ce niveau de formation influe également sur la capacité à initier un nouveau traitement, à se sentir à l'aise avec sa manipulation et à développer sa propre expérience.

#### *Les primoprescripteurs*

Ainsi, les médecins de notre étude considérant leur formation comme suffisante sont volontiers primo prescripteurs d'AODs dans 82 % des cas. Notre étude montre également que 69% des médecins généralistes considèrent qu'il n'est pas uniquement de la responsabilité du spécialiste d'organe d'initier un traitement par AODs. Les premières études menées sur la prescription des anticoagulants oraux directs en 2013 retrouvaient des médecins généralistes qui tenaient une position de second prescripteur avec 50% d'entre eux qui considéraient leur formation insuffisante et 12.5% qui ne suivaient aucune formation(28)(41). En 2015, seul 33% des médecins étaient primo prescripteurs avec un sentiment de manque de recul importants(43). Ils sont dans notre étude plus de 70% à initier le traitement, dont 67.1% des médecins qui

considèrent leur formation suffisante. Les médecins généralistes de notre étude considèrent bien les utiliser dans la vie quotidienne dans 63% des cas. Ce constat peut être expliqué par l'acquisition d'expérience et de formation vis-à-vis des AODs avec une évolution des pratiques quotidiennes de prescriptions.

#### *Habitudes et Pratiques*

Les attitudes et pratiques évoluent puisque selon notre étude 63,1% se sentent à l'aise quant à leur utilisation quotidienne (les différents AODs, indications et posologies) contre 42% au niveau national fin 2016(40). Leur niveau de connaissance évolue également avec 70% des médecins généralistes estimant avoir une bonne connaissance du produit et 62% qui considèrent connaître leurs modalités d'utilisation (44). Les études menées par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France démontrent que la balance bénéfice risque se situent désormais en faveur des AODs tout comme les méta analyses de Ruff et Al ou l'enquête CRAFT(17)(18)(45). L'évolution des indications et des études rassurantes sur l'emploi des AODs permet de diminuer la méfiance face à ce traitement vis-à-vis du manque de recul. Dans notre étude 77% des primo prescripteurs d'AODs n'adoptent pas d'attitude méfiante par rapport au manque de recul du traitement. L'évolution des indications des AODs a fait évoluer les prescriptions des médecins généralistes. Auparavant pour chaque AODs les indications de base étaient différentes et des ajouts de nouvelles indications exigeaient une mise à jour permanente des connaissances ce qui était très complexe à suivre pour le généraliste. Aujourd'hui, les 4 AODs ont les mêmes indications ce qui peut être un facteur non négligeable à l'évolution du taux de prescription(46). De plus, les spécialistes d'organes ont continué eux aussi à prescrire et initier les traitements par AODs. De ce fait, les médecins généralistes ont été confrontés de plus en plus fréquemment au renouvellement des AODs et à développer leurs connaissances sur les différents schémas posologiques.

#### *Les nouvelles recommandations*

Les dernières recommandations de l'HAS fin 2018, placent les AODs en première intention lors de l'instauration d'un traitement anticoagulant en prévention d'AVC chez les patients atteints d'ACFA non valvulaire, en prévention ou en traitement d'évènements thromboembolique veineux(46). Il est encore trop tôt pour mesurer l'impact de ces nouvelles

recommandations sur le taux de prescription et d'initiation de traitement par AODs. Néanmoins les recommandations de l'HAS constituent un véritable guide pour la pratique courante ce qui laisse présager une augmentation significative des prescriptions futures.

#### *Prix et qualité de vie*

Dans notre étude, 86,6% des médecins généralistes considèrent que le prix des AODs n'est pas un frein à la prescription. Ceci peut s'expliquer par les nombreux avantages liés à l'utilisation des AODs (absence de monitoring sanguin, absence d'interaction alimentaire, peu d'adaptation posologique) et aussi par l'amélioration de la qualité de vie de leur patient. De plus la balance bénéfice risque est désormais en faveur des AODs puisqu'ils provoquent moins d'effets secondaires ce qui se ressent sur la qualité de vie des patients. En effet, 98,7% des médecins de notre étude considèrent que leurs patients sont satisfaits du traitement.

A ce jour, le coût journalier d'un traitement par AODs est 5 fois plus cher qu'un traitement par AVK(48). Mais le prix d'un médicament doit aussi prendre en compte tous les frais inhérents à son utilisation. Les AVK bien que peu coûteux à l'achat, entraînent des frais collatéraux très importants de par la surveillance INR, les frais d'hospitalisations, les frais médicaux pour révision du traitement ou prise en charge d'effets secondaires. De plus, une récente étude du Pr. Pouvourville qui comparait le rapport coût-efficacité entre les quatre AODs et les AVK met en évidence que les AODs sont moins onéreux et plus efficaces que les AVK, en dehors du rivaroxaban qui reste le plus coûteux(47) (48). Le coût des AODs a longtemps été un argument qui freinait la prescription. De plus, la modification du taux de remboursements du PRADAXA® de 65 à 35% en 2014, lié à la diminution du service médical rendu (SMR) d'important à modéré dans toutes ses indications, a pu modifier les prescriptions des médecins généralistes préférant alors un traitement avec un meilleur taux de remboursement. En 2016, une réévaluation du comité de transparence (CT) a permis de relever le SMR de modéré à important, restaurant le taux de remboursement à 65%. Désormais, le taux de remboursement est de 65 % pour tous les AODs(49). Les différents AODs sont commercialisés depuis presque 10 ans pour la majorité d'entre eux. Dans les années à venir, ces médicaments seront potentiellement produits sous forme générique avec un coût bien inférieur à celui actuel. La diminution des coûts engendrée aura très probablement un impact important sur la prescription des anticoagulants dans une période de volonté de diminution des dépenses publiques.

On peut donc constater que l'utilisation des AODs offre donc de nombreux avantages ce qui motivent les médecins généralistes à en prescrire plus, ce qui est confirmé par la littérature et par les données de notre étude.

### Facteurs expliquant les limites de prescriptions d'AODs par les médecins généralistes

#### *Les habitudes de prescriptions*

Malgré l'essor des AODs, 57.7% des médecins de notre étude prescrivent encore une anticoagulation par héparines ou AVK par habitude. De plus, les médecins généralistes qui se sentent insuffisamment formés pour l'utilisation des AODs préfèrent dans 75.5% des cas instaurer un traitement par héparines ou AVK, un traitement qu'ils maîtrisent et qu'ils connaissent depuis de nombreuses années. Effectivement, un des plus vieil adage médical est tiré d'Hippocrate dans ses écrit « Les épidémies » qui définissait la médecine en 2 buts : faire le bien, ou au moins ne pas faire le mal « primum non nocere »(50). Le traitement par AVK et par héparines est connu depuis plusieurs dizaines d'années avec un recul considérable ce qui justifie l'emploi de ces médicaments, d'autant plus que l'HAS jusqu'en 2016 préconisait l'emploi des antivitamines K en première intention(51).

#### *Schéma thérapeutique*

Le schéma thérapeutique du complexe héparine-AVK peut paraître plus simple d'utilisation puisqu'il est connu depuis des dizaines d'année et était le seul disponible. Le fait d'utiliser l'héparine en attendant un niveau d'anticoagulation suffisant pour l'AVK, rassurait le médecin. De plus, l'utilisation des AVK est plus simple puisqu'il n'existe qu'une seule posologie que l'on peut moduler en fonction de l'INR avec un schéma identique pour toutes les indications. En revanche, l'utilisation des AODs paraît plus complexes en pratique courante avec des schémas posologiques différents pour chacun des AODs et en fonction de chaque indication. De plus, il existe des phases d'attaques et d'entretien avec des durées et des posologies différentes pour chacun d'entre eux(46).

### *L'absence d'antidote*

La présence d'antidote comme le praxbind pour le dabigatran est sécurisante pour le médecin prescripteur. Actuellement, l'absence d'antidote est un facteur limitant la prescription malgré les études démontrant la diminution du risque hémorragique des AODs vs AVK(17). Le développement d'autres antidotes comme l'andexanet alpha et l'aripazine est un élément très important pour le développement des prescriptions d'AODs. Le développement d'un antidote universel ou commun à tous les AODs représenterait une avancée majeure et permettrait de convaincre les plus sceptiques et les plus réticents.

### *Effets iatrogènes*

La méta analyse de Ruff et Al met en évidence une supériorité du traitement par AOD avec une diminution globale des effets secondaires(17). Mais les effets secondaires sont bien présents dans la pratique quotidienne avec notamment les risques d'hémorragies gastro-intestinales(52). Dans notre étude, 46.3% des médecins déclarent avoir constaté des effets secondaires lors de l'usage d'AODs. Dans ce cas, il est préconisé de changer le traitement pour un autre AOD ou pour un AVK(46). Les modalités de modifications du traitement vers un autre AOD ou vers un AVK sont des informations supplémentaires à maîtriser par le médecin généraliste. La complexité de gestion du traitement par AOD en cas de survenue d'évènements iatrogènes peut être un frein à sa prescription.

On peut constater dans notre étude qu'il persiste des freins à la prescription d'AODS. Malgré tout, ceux-ci s'amenuisent peu à peu au fil du temps par le développement des connaissances et de l'expérience de ces traitements. Il est très probable que dans un futur proche on puisse voir se développer un ou plusieurs antidotes. On peut imaginer que bientôt, les freins à la prescription se limiteront aux conséquences iatrogènes des AODs.

## Implications futures

Depuis l'apparition sur le marché des anticoagulants oraux directs, le médecin généraliste a eu longtemps une place dans le renouvellement du traitement laissant leur initiation aux spécialistes. Effectivement, lors de la découverte de nouvelles thérapeutiques, les spécialistes sont souvent au premier plan de leur développement de par leur formation et la fréquence des cas concernés. Dans notre situation, les indications de la mise en place d'une anticoagulation nécessitent fréquemment le recours aux examens complémentaires ou à une hospitalisation (découverte d'ACFA, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde). Dans notre étude, les médecins généralistes sont plus volontiers primo prescripteurs et moins méfiants sur le manque de recul que dans de récents travaux qui les reléguaient en second prescripteurs(53) (54). Dans notre étude, les médecins sont satisfaits par la facilité d'utilisation des AODs dans leur prescription, leur suivi, le peu d'effets secondaires et l'amélioration de la qualité de vie de leurs patients. Néanmoins, le manque de monitoring biologique ne permet pas d'évaluer le niveau d'anticoagulation et ne permet pas non plus d'évaluer l'observance du patient. La demi-vie des AODs étant très courte, une mauvaise observance des patients peut avoir une conséquence très grave, qu'elle concerne l'oubli de prise, comme le surdosage. Le comportement du médecin généraliste va forcément devoir prendre en compte les avantages et inconvénients des AODs et développer une nouvelle attitude quant à l'initiation du traitement et son suivi. En effet, un rappel du risque d'inobservance et la sous-estimation du risque hémorragique doit être rappelé aux patients à chaque renouvellement. A ce rappel doit être associée une surveillance de la fonction rénale, hépatique, du poids et de l'âge.

Désormais la mise en place d'un traitement par AODs en prévention d'AVC chez les patients atteints d'ACFA non valvulaire est plus intéressante qu'un traitement par AVK. En effet, l'utilisation des AODs est plus aisée pour le patient car la posologie est simplifiée, il n'y pas d'interaction alimentaire ou médicamenteuse. Pour le médecin, l'usage des AODs semble également plus aisé avec une diminution des hémorragies intra crâniennes, une efficacité thérapeutique prédictive et l'absence de suivi biologique. De plus, l'observance des patients sous AVK est souvent décrite comme insuffisante, probablement liée à tous les inconvénients de dosage d'INR itératifs et d'adaptation posologique(55). De ce fait, avec tous les avantages que présentent les AODs, on est en droit de s'attendre à une meilleure observance des patients, mais malheureusement une récente étude contredit cette tendance. En effet, la Société Française de Cardiologie et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie ont mené une étude en 2018

reposant sur 35 000 patients ayant nécessité l'instauration d'un traitement anticoagulant dans la cadre d'une ACFA non valvulaire(56). Cette étude mesurait le taux d'arrêt du traitement au cours de la première année, que ce soit par AODs (dabigatran et rivaroxaban) ou par AVK (warfarine, fluindione, sintrom). On constate que plus d'1/5<sup>ème</sup> des patients arrêtent leurs traitements pendant au moins 60 jours au cours de la première année, quelque soit le traitement initié. Et on observe également qu'1/3 des patients arrêtent leur traitement anticoagulant si celui-ci a dû être changé pour un autre au cours de cette même année. Pour rappel, il existe plus d'un million de patients en ACFA et que 20 à 30% des AVC sont liés à une ACFA. En France, aujourd'hui, on dénombre plus de 500 000 personnes vivant avec des séquelles d'AVC ; 150 000 personnes chaque année sont atteints d'un AVC avec un taux de mortalité de 20%. Ce constat alarmant doit reconsidérer les modalités d'initiation et de suivi des traitements anticoagulants. Il est donc primordial que les professionnels médicaux bénéficient d'une formation suffisante pour transmettre à leurs patients toutes les informations nécessaires et favoriser une adhésion au traitement avec une observance maximale. Un carnet d'information et de surveillance doit être remis au patient à l'instauration du traitement. Toute rupture thérapeutique ou de suivi doivent être revus avec les patients à la recherche d'éléments expliquant l'inobservance (effets secondaires ou hémorragiques, défaut d'information). D'autres études complémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'impact sur la morbimortalité d'un renforcement d'informations et de suivi chez les patients débutants un traitement par anticoagulants oraux directs.



## Conclusion

Les anticoagulants oraux directs existent depuis 2008 avec une réelle disponibilité depuis 2012 dans l'arsenal thérapeutique. La primo prescription des AODs a longtemps été dominée par les spécialistes, mieux formés et plus fréquemment amenés à initier ce traitement. A contrario de notre hypothèse de départ, aujourd'hui, les médecins généralistes de notre étude sont volontiers primo prescripteurs avec un niveau de formation et d'utilisation du médicament important. De même, les médecins généralistes n'ont plus seulement un rôle de renouvellement de traitement mais se considèrent plus à même d'initier le traitement. On constate également que le prix du traitement n'est plus un frein à la prescription avec un rapport coût/efficacité en faveur des AODs sauf pour le Rivaroxaban. Déjà présents depuis 10 ans sur le marché, les AODs vont dans les années à venir tomber dans le domaine public ce qui implique la possibilité de développement de médicaments génériques. Ceux-ci étant moins onéreux que les médicaments princeps, l'impact économique dans les dépenses publiques pourrait être considérable. On constate dans notre étude que les médecins généralistes sont mieux formés qu'auparavant avec une préférence pour les revues médicales, la formation médicale continue et la délivrance d'informations par les délégués médicaux. L'obligation de répondre au développement personnel continue a peut-être influencé sur le niveau de formation des médecins de notre échantillon. Malgré les nombreux avantages des AODs et une amélioration de l'adhésion au traitement attendue, une récente étude de la Société Française de Cardiologie et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie a démontré un taux d'observance de plus de 20 % au cours de la première année d'instauration du traitement anticoagulant. Le renforcement d'information des patients et du suivi semble indispensable pour améliorer l'observance. D'autres études seraient nécessaires pour évaluer l'impact sur la morbidité d'un renforcement d'informations et de suivi chez les patients débutants un traitement par anticoagulants oraux directs.

## **Annexes**

### Lettre d'accompagnement du questionnaire :

Chères consœurs, chers confrères,

Les nouveaux anticoagulants oraux directs (AODs) sont commercialisés depuis maintenant 10 ans (Pradaxa®, Eliquis®, Xarelto®) et viennent compléter l'option thérapeutique face au traitement de référence par AVK dans la prévention ou le traitement de l'ACFA et des maladies thrombo-emboliques veineuses. L'opinion et les avis relayés par la presse médicale sont parfois très contrastés ce qui rend l'information auprès des médecins généralistes et leurs comportements de prescriptions complexes.

Dans le cadre d'une thèse de médecine générale, dirigée par le Dr. PINAUD Pierre PH urgentiste à Clermont, je réalise une étude dont l'objectif principal est d'analyser les facteurs de prescriptions et de non prescriptions d'anticoagulants oraux directs (AODs) chez les médecins généralistes dans la région Haut de France.

Merci de bien vouloir prendre 2 minutes de votre temps afin de recueillir vos informations à travers le questionnaire suivant.

Confraternellement,

Clément LANGLET,

Interne de médecine générale, Faculté d'Amiens

## **Questionnaire :**

**1) Vous êtes ?**

- a. Un homme
- b. Une femme

**2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?**

- a. < 35ans
- b. 36-45 ans
- c. 46-55 ans
- d. > 55 ans

**3) Dans quel département exercez-vous ?**

- a. Aisne
- b. Nord
- c. Oise
- d. Pas de Calais
- e. Somme

**4) Dans quel milieu pratiquez-vous la médecine générale ?**

- a. Rural
- b. Semi-rural ou péri-urbain
- c. Urbain

**5) Quel est votre type d'exercice ?**

- a. Seul
- b. En cabinet de groupe
- c. Centre ou maison de santé pluridisciplinaire

**6) Etes-vous enseignant en médecine générale ou maitre de stage ?**

- a. Oui
- b. Non

**7) Quel(s) type(s) de formation(s) avez-vous suivi concernant la prescription d'anticoagulants oraux directs (AODs) ?**

**(Plusieurs réponses possibles)**

- a. Revue médicale (Exercer®, Prescrire®, Le quotidien du médecin®, etc...)
- b. Délégués médicaux
- c. Formation médicale continue
- d. Conférence ou congrès
- e. Spécialistes ou consultants hospitaliers
- f. Aucune

**8) Votre formation vous paraît-elle suffisante pour prescrire les AODs ?**

- a. Oui
- b. Non

**9) Vous sentez-vous à l'aise dans l'utilisation des différents AODs et leurs posologies ?**

- a. Oui
- b. Non

**10) Souhaitez-vous plus d'informations ainsi qu'un meilleur accompagnement concernant la prescription d'AODs ?**

- a. Oui
- b. Non

**11) Dans votre pratique courante, êtes-vous amené à initier un traitement par AODs ?**

- a. Oui
- b. Non

**12) Vous êtes-vous déjà opposé au renouvellement d'un traitement par AODs pour votre patient, lorsqu'il a été initié par un autre prescripteur ?**

- a. Oui
- b. Non

**13) Avez-vous déjà eu des complications iatrogènes liées à la prescription d’AODs chez vos patients ?**

- a. Oui
- b. Non

**14) La primo prescription est-elle pour vous du ressort du spécialiste d’organe (cardiologue, angiologue, médecins hospitaliers) ?**

- a. Oui
- b. Non

**15) Lorsque les AODs sont prescrits à l’issue d’une hospitalisation ou par un spécialiste, vous sentez-vous engagé à renouveler le traitement ?**

- a. Oui
- b. Non

**16) Si Oui, considérez-vous que cela peut altérer la relation médecin-malade ?**

- a. Oui
- b. Non

**17) Si un patient nécessite une anticoagulation, mettez-vous en place une anticoagulation par héparine et AVK par habitude et expérience ?**

- a. Oui
- b. Non

**18) Adoptez-vous une attitude méfiante vis-à-vis du manque de recul sur la prescription d’AODs ?**

- a. Oui
- b. Non

**19) En général, vos patients sont-ils satisfaits du traitement par AODs ?**

- a. Oui
- b. Non

**20) Le coût des AODs est-il un frein à votre prescription ?**

- a. Oui
- b. Non

## Bibliographie

1. Massart D, Sohawon S, Noordally O. [Cadavers and mummies as therapeutic means]. *Rev Med Brux.* févr 2010;31(1):63-6.
2. The life and death of Mummy Brown [Internet]. *Journal of ART in SOCIETY.* [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.artsociety.com/the-life-and-death-of-mummy-brown.html>
3. Handin RI. The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1 oct 2016;30(5):987-93.
4. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 1 juin 2008;141(6):757-63.
5. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost.* 28 2016;116(5):967-74.
6. Cohoon KP, Leibson CL, Ransom JE, Ashrani AA, Park MS, Petterson TM, et al. Direct Medical Costs Attributable to Venous Thromboembolism among Persons Hospitalized for Major Surgery: A Population-based Longitudinal Study. *Surgery.* mars 2015;157(3):423-31.
7. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation: Analysis and Implications. *Arch Intern Med.* 13 mars 1995;155(5):469-73.
8. Le Heuzey J-Y, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J.* janv 2004;147(1):121-6.
9. Serghini I, Aissaoui Y, Quamouss Y, Sedikki R, Taj N, Salim Alaoui J, et al. Les accidents aux AVK: étude rétrospective à propos de 30 cas. *Pan Afr Med J [Internet].* 15 févr 2012 [cité 23 oct 2018];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3325062/>
10. Detournay B. Coût direct des AVK en France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 1 févr 2016;8(2):174-9.
11. *rev med lg 201611\_09.pdf* [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/205419/1/rev%20med%20lg%20201611\\_09.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/205419/1/rev%20med%20lg%20201611_09.pdf)
12. Sylvester KW, Connors JM. Betrixaban in the prevention of venous thromboembolism in medically ill patients. *Future Cardiol.* 24 oct 2018;
13. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
14. *fiche\_bon\_usage\_anticoagulants\_oraux.pdf* [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche\\_bon\\_usage\\_anticoagulants\\_oraux.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf)

15. Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, Boehlen F, Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 10 mars 2016 [cité 19 nov 2018];146(0910). Disponible sur: <https://smw.ch/en/article/doi/smw.2016.14286/>
16. Agence Nationale du Médicament et des produits de santé. Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013>
17. 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. *Lancet Lond Engl*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.
18. Balsam P, Tymińska A, Ozierański K, Zaleska M, Żukowska K, Szepietowska K, et al. Randomized controlled clinical trials versus real-life atrial fibrillation patients treated with oral anticoagulants. Do we treat the same patients? *Cardiol J*. 8 nov 2018;
19. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 01 2016;1(4):451-60.
20. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 13 2016;68(11):1169-78.
21. Feuring M, Schulman S, Eriksson H, Kakkar AJ, Schellong S, Hantel S, et al. Net clinical benefit of dabigatran vs. warfarin in venous thromboembolism: analyses from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *J Thromb Thrombolysis*. mai 2017;43(4):484-9.
22. Kaymaz C. [EINSTEIN CHOICE: Comparison of rivaroxaban treatment and prophylactic doses with aspirin in the extended treatment of patients with venous thromboembolism]. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. sept 2017;45(Suppl 4):1-7.
23. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2018.php>
24. Detournay B. Coût direct des AVK en France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 1 févr 2016;8(2):174-9.
25. Holzmacher JL, Sarani B. Indications and Methods of Anticoagulation Reversal. *Surg Clin North Am*. déc 2017;97(6):1291-305.
26. Godier A, Martin A-C. Les antidotes des anticoagulants oraux directs. *JMV-J Médecine Vasc*. 1 mars 2017;42(2):77.
27. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 avr 2015;64(2):68-75.
28. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Nouveaux anticoagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces



- nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/527d59407a38580d87ed0cea4a12f695.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/527d59407a38580d87ed0cea4a12f695.pdf)
29. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 14 nov 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
  30. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 14: Logistic regression. *Crit Care Lond Engl*. févr 2005;9(1):112-8.
  31. La région Hauts-de-France reste la troisième région la plus peuplée de France - Insee Flash Hauts-de-France - 35 [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3291746>
  32. ATLAS DE LA DEMOGRAPHIE MEDICALE 2016.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas\\_de\\_la\\_demographie\\_medicale\\_2016.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf)
  33. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. 10000 médecins de plus depuis 2012 [Internet]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/10-000-medecins-de-plus-depuis-2012-11836>
  34. Accessibilité aux professionnels de santé libéraux : des disparités géographiques variables selon les conditions tarifaires - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/accessibilite-aux-professionnels-de-sante-liberaux-des-disparites-geographiques>
  35. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Déserts médicaux : Comment les définir ? Comment les mesurer ? [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dd17.pdf>
  36. Répartition des médecins par mode d'exercice - Data.gouv.fr [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: [/fr/datasets/repartition-des-medecins-par-mode-d-exercice/](https://data.gouv.fr/datasets/repartition-des-medecins-par-mode-d-exercice/)
  37. Bouton C, Leroy O, Huez J-F, Bellanger W, Ramond-Roquin A. Représentativité des médecins généralistes maîtres de stage universitaires. *Sante Publique (Bucur)*. 24 mars 2015;Vol. 27(1):59-67.
  38. Baudier F, Bourgueil Y, Evrard I, Gautier A, Fur PL, Mousquès J. La dynamique de regroupement des médecins généralistes libéraux de 1998 à 2009. 1998;6.
  39. rapport\_reev\_aco\_cteval234\_2018-02-09\_15-38-37\_999.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport\\_reev\\_aco\\_cteval234\\_2018-02-09\\_15-38-37\\_999.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf)
  40. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.

41. KOZLOWSKA Alicja. DETERMINANTS DE L'APPROPRIATION ET DE LA PRESCRIPTION DE NOUVEAUX MEDICAMENTS PAR LES MEDECINS GENERALISTES EN FRANCE – L'EXEMPLE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX. Versailles; 2013.
42. française LD. L'information des médecins généralistes sur le médicament [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000703/index.shtml>
43. Giaume L. Prescription et suivi des anticoagulants oraux directs en médecine générale. :54.
44. Belval J. Évaluation des pratiques de l'anticoagulation dans la fibrillation atriale non valvulaire. Les anticoagulants oraux directs ont-ils changé nos habitudes de prescription? Étude à partir de deux cohortes dans le service de cardiologie au Centre Hospitalier de Périgueux. :190.
45. Agence Nationale du Médicament et des produits de santé. Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communique>
46. Haute Autorité de Santé - Les anticoagulants oraux [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux)
47. de Pourville G. Anticoagulants d'action directe: une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 1 févr 2016;8(2):180-91.
48. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Ann Intern Med. 4 janv 2011;154(1):1-11.
49. Pradaxa\*, seule victime de la réévaluation des anticoagulants oraux par la HAS [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Pradaxa-seule-victime-de-la-reevaluation-des-anticoagulants-oraux-par-la-HAS>
50. Tome IV, 1re partie : Épidémies I et III - HIPPOCRATE [Internet]. 2016 [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.lesbelleslettres.com/livre/2371-tome-iv-1re-partie-epidemies-i-et-iii>
51. fiche\_bon\_usage\_anticoagulants\_oraux.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche\\_bon\\_usage\\_anticoagulants\\_oraux.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf)
52. Boustière C, Ferrari E, Albaladejo P, Morange PE, Benamouzig R. Anticoagulants oraux directs et risque hémorragique digestif : prise en charge et prévention. Hépatogastro Oncol Dig. 1 sept 2016;23(7):595-603.
53. CREPIN F. REPRESENTATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS PAR LES MEDECINS GENERALISTES. AMIENS;
54. Legagneux R. Anticoagulants oraux directs (AOD): enquête sur la perception et l'usage des AOD auprès d'un échantillon de médecins généralistes français en 2014. :92.

55. Traitements anticoagulants oraux : une observance insuffisante et préoccupante [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/traitements-anticoagulants-oraux-une-observance-insuffisante-et-preoccupante>
56. Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2018;38(1):6-18.

# Abstract

## Introduction

Direct oral anticoagulants (DAOCs) have become the first-line anticoagulant therapy in many indications. The main objective of the study is to analyze the determinants of DAOCs prescriptions at the general practitioners (GPs) in the Hauts de France.

## Material and methods

It is a matter of a quantitative, observational, descriptive, cross-disciplinary, regional study among GPs in the Hauts de France.

## Results

547 doctors were drawn and 149 responded. 72.5% of MGs have already been primo-prescribers of DAOCs. Training appears to be a major criterion of influence on the prescription of DAOCs. The doctors felt comfortable with this prescription and were not hampered by its cost. 57.5% continue to prescribe VKAs as first line.

## Discussion

Our population is representative of the national medical demographics. More and more GPs have already prescribed first-line DAOCs and almost all of them follow DAOCs prescriptions initiated by specialists. Despite this, just over half continue to prescribe VKAs as first line. Probably by force of habit, control of prescription of VKA and ease of treatment regimens. The training of the GPs emerged as the most influential criterion on this prescription, the price not emerging as a brake.

## Conclusion

In contrast to our initial hypothesis the general practitioners of our study are willingly primo-prescribers with a high level of training. Further studies would be needed to assess the impact on morbidity and mortality of enhanced information and follow-up in patients beginning treatment with DAOCs.

**Keyword :** Direct oral anticoagulants, general practitioners, training, VKA, determining factor

# Résumé

## Introduction

Les anticoagulants oraux directs (AODs) sont devenus les traitements anticoagulants recommandés en première intention dans de nombreuses indications. L'objectif principal de l'étude est d'analyser les facteurs déterminants de la prescriptions d'AODs chez les médecins généralistes (MG) des Hauts de France.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude quantitative, observationnelle, descriptive, transversale, régionale, chez les médecins généralistes des Hauts de France.

## Résultats

547 médecins ont été tirés au sort et 149 ont répondu. 72.5% des MG ont déjà été primo-prescripteur d'AODs. La formation était un critère majeur d'influence sur la prescription d'AODs. Les MG se sentaient à l'aise avec cette prescription et n'étaient pas freiné par leurs coûts. 57.5% continuaient de prescrire des AVK en première intention.

## Discussion

Notre population est représentative de la démographie médicale nationale. De plus en plus de MG ont déjà prescrit en première intention des AODs et la quasi-totalité suivent les prescriptions initiées par les spécialistes. Malgré cela plus de la moitié continue de prescrire les AVK en première intention par la force de l'habitude, la maîtrise de la prescription et la facilité des schémas thérapeutiques. La formation des MG ressortait comme le critère le plus influençant cette prescription, le prix ne ressortant pas comme frein.

## Conclusion

Les médecins généralistes de notre étude sont volontiers primo prescripteurs avec un niveau de formation important. D'autres études seraient nécessaires pour évaluer l'impact sur la morbimortalité d'un renforcement d'informations et de suivi chez les patients débutants un traitement par AODs.

**Mots clés :** Anticoagulants oraux directs, médecins généralistes, formation, AVK, facteurs déterminants.