



Évolution de la perception de l'utilisation des anticoagulants oraux directs en médecine générale. Enquête auprès de médecins généralistes

Pauline Martinez

► To cite this version:

Pauline Martinez. Évolution de la perception de l'utilisation des anticoagulants oraux directs en médecine générale. Enquête auprès de médecins généralistes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02373581

HAL Id: dumas-02373581

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02373581>

Submitted on 21 Nov 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.

**Evolution de la perception de l'utilisation des anticoagulants oraux directs en
médecine générale. Enquête auprès de médecins généralistes.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 4 Octobre 2019

Par Madame Pauline MARTINEZ

Née le 26 février 1991 à Nîmes (30)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur SARLON-BARTOLI Gabrielle

Président

Madame le Professeur CAMOIN Laurence

Assesseur

Monsieur le Docteur SUCHON Pierre

Assesseur

Monsieur le Docteur ELIAS Antoine

Directeur

Madame le Docteur REZKALLAH Sarah

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

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

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUE PAULETTE
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTÉY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

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

1988

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

1989

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

1990

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

1991

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

1992

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

1994

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

1995

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

1997

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

1998

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

1999

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

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

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

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	CLAVERIE Jean-Michel <i>Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART <i>Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERLAND <i>Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	FAUGERE <i>Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOTTA/FRIDLUND <i>Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	FRANCES Yves <i>Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MATONTI <i>Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MUNDLER <i>Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARPIN <i>Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAÏM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants	
ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH) GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i> THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERN A Emeline (MCF) BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501 CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH) AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH) CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH) DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)	
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH) GUIDON Catherine (MCU-PH)	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH) BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMONOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)
ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
BRANDENBURGER Chantal (PRCE)	ROLL Patrice (PU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	
METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)	
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) <i>MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre</i> TAIEB David (PU-PH) BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section) CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH) BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)	AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH) CHIRURGIE DIGESTIVE 5202 BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) SIELEZNEFF Igor (PU-PH) BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIostatistiques, Informatique Médicale ET Technologies de Communication 4604	
<i>CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre</i> GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH) CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH) GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH) ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)	CHIRURGIE GENERALE 5302 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH) BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002	GUERIN Carole (MCU PH)
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH) OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)	CHIRURGIE INFANTILE 5402
GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)	
CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH) SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)	CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH) FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004
COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH) FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)	CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH) BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)
CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)	BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH) GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)
HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202	GENETIQUE 4704
LEPIDI Hubert (PU-PH) <i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)	
DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003	BEROUD Christophe (PU-PH)
BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)	KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH) NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)
DUSI	
COLSON Sébastien (MCF)	
ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)	AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETTE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601	
AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH) BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH) MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)	

IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH) FERON François (PR) (69ème section) BOUCAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH) BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)	BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH) DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH) POGGI Marjorie (MCF) (64ème section) MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH) TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH) BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)
MEDECINE D'URGENCE 4805	
KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)
BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) <i>FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH) EBBO Mikael (MCU-PH) GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein) ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602
	LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH) BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)
	NEPHROLOGIE 5203
	<i>BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre</i> BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)
NUTRITION 4404	NEUROCHIRURGIE 4902
DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH) <i>ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH) MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)	DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH) CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) <i>Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) <i>Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
RANQUE Stéphane (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGÉON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOIR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (<i>disponibilité</i>) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH) RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)	
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16	
AGHABABIAN Valérie (PR)	PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302	ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) CHARPIN Denis (PU-PH) <i>Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH) MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOTTRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)	
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802	THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH) HRAIECH Sami (MCU-PH)	AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH) DAUMAS Aurélie (MCU-PH)
RHUMATOLOGIE 5001	UROLOGIE 5204
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)	BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS :

A mon président de jury

A Madame le Professeur Gabrielle SARLON BARTOLI, vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Merci pour votre bienveillance et votre implication dans la formation des internes. Veuillez croire à l'expression de ma plus haute considération.

A mon jury de thèse

A Madame le Professeur Laurence CAMOIN, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Pierre SUCHON, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous témoigne ma plus profonde gratitude.

A Madame le Docteur Sarah REZKALLAH, merci pour ton soutien, ta disponibilité et tes conseils tout au long de cette année. Je te remercie d'avoir accepté cette invitation.

A mon directeur de thèse

A Monsieur le Docteur Antoine ELIAS, je vous remercie de m'avoir accompagnée dans ce projet, d'avoir été investi et disponible à chaque étape de la réalisation de cette thèse. Vous enseignez avec passion. C'est un honneur pour moi de faire partie de votre équipe.

A l'équipe du département de médecine générale

Un grand merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide pour la diffusion de ce questionnaire, et particulièrement au Dr Maeva JEGO.

A ma famille et amis :

A mes parents : Papa, tu m'as toujours poussée vers le haut et appris à être ambitieuse. Maman, ton intérêt pour la médecine et pour le classement des items m'auront été d'une aide précieuse. Merci pour votre dévouement, votre amour, la patience et tolérance dont vous avez fait preuve pendant toutes ces années. Sans vous je n'en serais pas là. C'est pourquoi je vous dédie aujourd'hui ce travail.

A mes sœurs Laure et Claire, vous qui me supportez depuis toujours. Je suis fière de notre complicité. On ne choisit pas sa famille mais j'ai eu la chance d'être si bien tombé.

A mes beaux-frères Yoann et Loïc et mes neveux et nièces Valentin, Juliette et Clémentine. Merci de rendre tous ces moments de famille uniques.

A Gauthier, un grand merci pour ton soutien indéfectible tout au long de l'élaboration de cette thèse. Je suis si fière de notre relation. Merci de m'accompagner dans toutes ces étapes de la vie, tu es mon pilier !

A toinette, tantes, oncles, cousins et cousines vous êtes nombreux et vous vous reconnaitrez. Un grand merci pour votre bienveillance. Une mention spéciale à tata Sylvie pour sa phrase légendaire « Tu tiens le bon bout ».

A mes grands-parents Mario, Maria et Abel. Je vous dédie ce travail.

A ma belle-famille lorraine qui sait si bien me recevoir. Merci pour votre gentillesse.

A Sandrine et Patrice vous qui m'avez toujours encouragée, je vous remercie profondément. Vous êtes comme ma famille. A Chou mon fournisseur officiel de boules Quies, merci d'avoir pris soin de mon confort pendant ces heures de révisions. A Jean-Marc il est enfin l'heure de tenir ma promesse... Dommage que tu sois déjà à la retraite !

A mes amies nîmoises : Alexia, Clémence, Claire, Erica, Hanna, Ludivine, Marion, Mathylda, vous êtes mes indispensables. Merci d'être là depuis le début : du restaurant chinois à ma soutenance de thèse. Je suis fière de cette amitié unique et sincère qui nous rassemble.

A Sarah, tu es ma plus belle rencontre de médecine. Merci d'avoir toujours été là, tu es mon rayon de soleil. A Alizée, après ces débuts tumultueux, j'ai pu rencontrer une si belle personne, tu m'es désormais essentielle.

A Imad, mon BFF Montpelliérain, merci pour ton soutien et ta sincérité qui te caractérise tant.

A mes compagnons de D4 : Louis et Beubeu. Ces moments fort resteront gravés à jamais.

A mes amis nîmois : Antoine, François, Guenoun, Mathieu, Samy, Yoan... Cette fameuse P1 qui m'a permis de tous vous rencontrer. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Viva Corsica et Viva la ferria ! A Laure et Jojo, hâte de fêter tous ces événements à cette légendaire Auberge des montagnes !

A mes amis de Marguerittes avec qui j'ai grandi : Camille, Eva, Mélina, Margot, Roxane, Guillaume. Merci pour votre fidélité malgré la distance.

A mes amis de Montpellier et particulièrement Clara, Moutou, Thibault, Youssef vous avez marqués mes années d'externat. Un merci à la schtroumpferie pour tous ces moments passés ensemble et les autres à venir. Une mention spéciale à Coco et Alex « la famille » !

A mes amis internes de Marseille : Claire, Clara, Camille, Gab, Flo, Lise Noëlle, MC, Sandra, Sandrine, Pierre et particulièrement à mes anciens colocataires Hugo, Thibault, Quentin. Le son de Marty résonne encore dans mes oreilles... Nous avons vécu nos premiers pas d'internes ensemble pendant ce semestre toulonnais qui restera le meilleur à mon goût.

A mes collègues de travail internes ou assistants : Charlène, Hélène, Pierre, François D, Sarah, Dimitri, Mohammed, Julien B, Elsa. J'ai apprécié de travailler avec chacun d'entre vous. Une mention spéciale à mes co internes actuels Julien P et Clément, et aussi Émilie pour m'avoir soutenue dans les derniers moments d'élaboration de cette thèse.

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontrées au cours de mon internat et particulièrement les équipes de médecine vasculaire de Toulon et Marseille, vous êtes formidables ! Un grand merci à Marie et Jean-Noël pour leurs conseils précieux.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	2
TABLE DES ILLUSTRATIONS	3
ANNEXES	4
I. INTRODUCTION	5
II. DONNEES ACTUELLES SUR LES AOD	6
II.1. Principales caractéristiques des AOD.....	6
II.2. Revue de la littérature.....	8
II.2.1. AOD et Maladie Veineuse thromboembolique	8
II.2.1.1 Phase de traitement.....	8
II.2.1.2 Phase de prévention secondaire.....	11
II.2.1.3 Cancer.....	13
II.2.2. Fibrillation atriale non valvulaire	16
II.3. Recommandations actuelles sur l'utilisation des AOD	20
III. MATERIEL ET METHODES.....	22
III.1. Objectif de l'étude.....	22
III.2. Type d'étude	22
III.3. Population étudiée.....	22
III.4. Recueil de données	22
III.5. Méthode d'analyses des résultats	23
IV. RESULTATS	26
IV.1 Taux de participation.....	26
IV.2. Résultats de l'enquête	26
IV.3 Analyse de l'évolution de la perception de l'utilisation des AOD.....	29
IV.3.1. Caractéristiques des populations d'étude.....	30
IV.3.2. Prescription des AOD par les médecins généralistes :.....	31
IV.3.3. Adhésion aux AOD par les médecins généralistes	35
IV.3.4. Connaissances des AOD	38
V. DISCUSSION	40
V.1. Prescription des AOD	40
V.2. Adhésion aux AOD	41
V.3. Connaissances des AOD	42
V.4. Forces et faiblesses de l'étude	43
VI. CONCLUSION	44
VII. ANNEXES	45
VIII. BIBLIOGRAPHIE	53

ABREVIATIONS

AHA :	American Heart Association
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD :	Anticoagulants Oraux Directs
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVK :	Anti-Vitamine K
CCP :	Concentré de Complexe Prothrombinique
CLC :	Clairance de la Créatinine
DUMG :	Département Universitaire de Médecine Générale
dTT :	Temps de Thrombine Dilué
ECT :	Temps d'Ecarine Activé
ES :	Embolie Systémique
ESC :	European Society of Cardiology
EP :	Embolie Pulmonaire
EPU :	Enseignement Post Universitaire
ETEV :	Évènement ThromboEmbolique Veineux
FA :	Fibrillation Atriale
FANV :	Fibrillation Atriale Non Valvulaire
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HGI :	Hémorragies Gastro-Intestinales
HR :	Hazard Ratio
HM :	Hémorragies Majeures
HNMC	Hémorragies Non Majeures Cliniquement Pertinentes
HIC :	Hémorragies IntraCrâniennes
IC :	Intervalle de Confiance
INR :	International Normalized Ratio
ISTH :	International Society on Thrombosis and Haemostasis
MVTE :	Maladie Veineuse ThromboEmbolique
PACA :	Provence-Alpes-Côte-d'Azur
RR :	Risque Relatif
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie
TCA :	Temps de Céphaline Activé
TP :	Taux de Prothrombine
TQ :	Temps de Quick
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

TABLEAU 1 : Propriétés pharmacocinétiques des AOD	6
TABLEAU 2 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus de la méta analyse de Van Es et Coll.....	9
TABLEAU 3 : Résultats d'efficacité (survenue d'ETEV) dans la MVTE dans les sous-groupes issus de la méta analyse de Van Es et Coll.....	10
TABLEAU 4 : Résultats de sécurité (survenue d'hémorragies majeures) dans la MVTE dans les sous-groupes issus de la méta analyse de Van Es et Coll	10
TABLEAU 5 : Résultats d'efficacité et de sécurité dans la MVTE issus de la méta analyse de Kakkos et Coll	12
TABLEAU 6 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus de l'essai HOKUSAI Cancer	14
TABLEAU 7 : Résultats d'efficacité et de sécurité issus de l'essai SELECT D	14
TABLEAU 8 : Résultats d'efficacité et de sécurité dans la MVTE avec cancer issus de la méta analyse de Li et Coll	15
TABLEAU 9 : Résultats d'efficacité et de sécurité dans la FANV issus de la méta analyse de Ruff et Coll	17
TABLEAU 10 : Résultats d'efficacité dans la FANV dans les sous-groupes issus de la méta analyse de Ruff et Coll	18
TABLEAU 11 : Résultats de sécurité dans la FANV dans les sous-groupes issus de la méta analyse de Ruff et Coll.....	19

FIGURES :

FIGURE 1 : Copie du questionnaire de l'enquête envoyé par Google Forms.....	24
FIGURE 2 : Tranches d'âge de la population d'étude	27
FIGURE 3 : Types de support d'information sur les AOD retenus dans l'enquête.....	29
FIGURE 4 : Population d'étude et sexe	30
FIGURE 5 : Analyse du type de prescription.....	31
FIGURE 6 : Analyse de la prescription par pathologies.....	32
FIGURE 7 : Analyse de la prescription par AOD.....	33
FIGURE 8 : Résultats de l'enquête Partie 1 comprenant les taux de réponses et leurs intervalles de confiance.....	34
FIGURE 9 : Analyse de la préférence des AOD par rapport aux AVK.....	35
FIGURE 10 : Analyse des avantages des AOD.....	36
FIGURE 11 : Analyse des inconvénients des AOD.....	37
FIGURE 12 : Analyse du besoin d'information sur les AOD	38
FIGURE 13 : Résultats de l'enquête Partie 2 comprenant les taux de réponses et leurs intervalles de confiance	39

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau 1A Résultats des principaux essais de phase III relatifs aux AOD en phase de traitement (initial et entretien) dans la MVTE	45
Annexe 2 : Tableau 2A Résultats des principaux essais de phase III relatifs au AOD en prévention secondaire dans la MVTE	47
Annexe 3 : Score CHA2DS2VASC	49
Annexe 4 : Tableau 3A Résultats des essais de phase III relatifs aux AOD dans la FANV	50
Annexe 5 : Résumé des posologies des AOD disponibles en FRANCE dans la FANV et la MVTE	52

I. INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs (AOD) représentent une classe thérapeutique indispensable dans le traitement et la prévention de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) et la prévention des événements emboliques dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV).

Ces molécules, qui bénéficient actuellement d'une dizaine d'années de recul d'utilisation, ont bouleversé les pratiques quotidiennes et sont à l'origine d'une nouvelle ère dans la stratégie d'anticoagulation en France. On observe depuis quelques années une augmentation constante de leur prévalence d'utilisation (+ 360% entre 2012 et 2016 selon les données de l'Assurance maladie)(1).

Les anti-vitamines K (AVK) étaient jusqu'à peu de temps la seule classe pharmacologique d'anticoagulant oral disponible. Outre leur gestion simplifiée par l'absence de surveillance biologique, les AOD permettraient une réduction des hémorragies les plus graves par rapport aux AVK et sembleraient présenter un rapport coût-efficacité favorable (2).

Dès l'arrivée sur le marché des AOD, les médecins généralistes ont présenté une certaine méfiance vis à vis de ces molécules. Dans une enquête réalisée dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (PACA) en 2014 sur la perception de l'utilisation des anticoagulants en médecine générale, seulement 40% des médecins généralistes préféraient les AOD aux AVK (3). Le manque de recul, le risque hémorragique et l'absence d'antidote ont été évoqués comme facteurs limitant leur utilisation.

Par la suite, l'étude CACAO, étude de cohorte nationale menée par des médecins généralistes français et portant sur l'observation des anticoagulants oraux en soins primaires, a montré que les AOD étaient prescrits à un profil de patients plus jeunes, ayant une meilleure fonction rénale, plus autonomes dans la prise du traitement et à risque hémorragique plus faible (4).

Après plus d'une décennie d'utilisation, la réalisation d'études de vraie vie, la mise à disposition de données de pharmacovigilance, l'apparition nouvelle sur le marché d'antidotes, l'adhésion des médecins généralistes devrait être meilleure à ce jour.

L'objectif de cette étude est d'analyser l'évolution de la perception de l'utilisation des AOD en médecine générale par rapport à une étude réalisée en 2014 sur le même sujet (3) afin d'évaluer les pratiques en soins primaires et l'adhésion des médecins à ces molécules après plusieurs années de recul.

II. DONNEES ACTUELLES SUR LES AOD

II.1. Principales caractéristiques des AOD

Les AOD inhibent de façon spécifique et réversible les facteurs de la coagulation activés. Il existe deux sous types :

- Inhibiteurs sélectifs du facteur Xa ou « xabans » (rivaroxaban apixaban edoxaban)

Ils n'ont pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire. Ils inhibent de façon directe, réversible et hautement sélective le facteur Xa ce qui interrompt les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation empêchant ainsi la formation de thrombine et le développement d'un thrombus (5).

- Inhibiteur sélectif du facteur IIa (dabigatran)

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine ou facteur IIa. Il est administré sous forme de pro drogue, le dabigatran etexilate, qui une fois absorbé, est converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie (6).

Les modalités de prescription sont propres à chaque AOD en raison de propriétés pharmacocinétiques différentes (Tableau 1) :

Classe	AOD			
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biodisponibilité	6,5% (pro-droque)	66% à jeun 100%si repas	50%	62%
Distribution	35%	92-95%	87%	55%
Élimination	Rénale 85% Fécale 6%	Rénale 66% Fécale 33%	Rénale 27% Fécale 50%	Rénale 35% Biliaire- intestinale 65%
Demi-vie	12-14 heures	5-9h (jeunes) 11-13h (âgés)	12 heures	10-14 heures

TABLEAU 1 : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES AOD (1).

L'introduction d'un traitement par AOD nécessite un dosage de l'hémoglobine ainsi qu'une évaluation de la fonction hépatique et rénale afin d'exclure une contre-indication. En effet les AOD sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale ($\text{ClCr} < 15 \text{ ml/mn}$) pour les Anti-Xa et d'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/mn}$) pour l'Anti-IIa (7).

Quant au suivi, l'utilisation des AOD ne nécessite pas de surveillance biologique en routine, contrairement aux AVK. Les tests d'hémostase courants (TCA, TQ) ne reflètent pas précisément le niveau d'anticoagulation (7).

En cas de situation d'urgence comme une hémorragie active ou la prévision d'un acte invasif ou d'une chirurgie, il est néanmoins recommandé d'évaluer l'activité anticoagulante de l'AOD par le temps de thrombine dilué (dTT) ou le temps d'écarine (ECT) pour le dabigatran et par la mesure de l'activité Anti-Xa spécifique pour les xabans, exprimés en ng/ml (8).

L'apparition récente des antidotes a conduit à repenser la stratégie de prise en charge des situations d'urgence chez les patients sous AOD. Il existe deux types d'antidotes, l'idarucizumab, antidote spécifique du dabigatran et l'andexanet, antidote spécifique des « xabans ». Actuellement, seul l'idarucizumab est commercialisé en France. Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une correction rapide de l'effet anticoagulant est requise pour une procédure invasive urgente ou en cas de saignement incontrôlé ou menaçant le pronostic vital (8).

II.2. Revue de la littérature

II.2.1 AOD et Maladie Veineuse thromboembolique

La maladie veineuse thromboembolique, due à la formation de thrombus dans la circulation veineuse peut se présenter sous deux formes : l'embolie pulmonaire (EP), la plus redoutée et la thrombose veineuse profonde (TVP). Sa prise en charge consiste à instaurer une anticoagulation de durée plus ou moins déterminée selon son caractère provoqué ou non.

Seront traités ici les principaux AOD (rivaroxaban, apixaban, edoxaban et dabigatran) étudiés chez l'adulte, en dehors de la grossesse qui constitue une contre-indication à leur utilisation.

La recherche est divisée en deux parties :

- La phase de traitement qui comprend la phase initiale de J0 à J30 et la phase d'entretien de M1 à M3 ou M6.
- La phase de prévention secondaire à partir de M3 ou M6 où il convient de décider de la poursuite ou non du traitement.

II.2.1.1 Phase de traitement

○ Essais randomisés

De 2008 à 2013, de nombreux essais cliniques randomisés ont été menés afin d'étudier l'efficacité et la sécurité des AOD par rapport aux AVK, traitement de référence dans la maladie veineuse thromboembolique (9–13).

Les critères d'efficacité analysés dans les études étaient la survenue d'une récurrence d'évènement thromboembolique (ETE) ou d'un décès lié à un événement thromboembolique. Les critères de sécurité étaient la survenue d'une hémorragie majeure, non majeure cliniquement pertinente ou mineure. Il existait un critère de sécurité composite qui comprenait la survenue d'une hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente. Cette quantification du degré hémorragique était inspirée d'une classification provenant de la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (ISTH) (14).

Concernant l'efficacité des AOD, les résultats des essais cliniques de phase III ont confirmé la non-infériorité des AOD par rapport aux AVK sur la récurrence des ETE fatals ou non (Tableau A1 en annexe 1). Concernant l'innocuité des AOD par rapport aux AVK, il a été observé une

réduction relative significative des hémorragies majeures de 69% pour apixaban et 51% pour rivaroxaban (dans l'EP). Sur le critère de sécurité composite, il a été rapporté une réduction du risque relatif d'hémorragies pour apixaban, edoxaban et dabigatran, de 56%, 19% et 38% respectivement (Tableau A1 en annexe 1).

○ Méta-analyses

Afin de déterminer quel anticoagulant entre AOD et AVK présente le meilleur profil d'efficacité et de sécurité dans le traitement de la MVTE, des méta analyses de données agrégées ont été réalisées. L'un d'entre elle publiée par Van Es et Coll en 2014 regroupe les résultats des essais évoqués ci-dessus (Tableau 2)(15).

Les résultats semblent conformes aux conclusions des essais individuels. Il a été observé d'une part une efficacité similaire des AOD par rapport aux AVK, d'autre part une réduction relative significative des hémorragies majeures et non majeures cliniquement pertinentes de 39 % et 27% respectivement. Sur le critère de sécurité secondaire, une réduction significative des hémorragies intracrâniennes de 63% et non significative des hémorragies gastro-intestinales a été démontrée. Il convient néanmoins de préciser que l'hétérogénéité I^2 était importante sur les critères de sécurité dans cette analyse hormis pour les hémorragies intracrâniennes (Tableau 2).

	AOD		HBPM/AVK		Analyses statistiques			
Résultats	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p	I^2
ETEV	271/13430	2,0	301/13442	2,2	0,90	0,77-1,06	0,21	0
(Fatal ou non)								
Hémorragies majeures	148/13477	1,1	238/13481	1,8	0,61	0,45-0,83	0,002	51
Hémorragies intracrâniennes	15/13477	0,1	43/13481	0,3	0,37	0,21-0,68	0,001	0
Hémorragies Gastro-intestinales	63/13477	0,5	76/13481	0,6	0,78	0,47-1,31	0,35	51
HNMCPC	854/13477	6,3	1103/13481	8,0	0,73	0,58-0,93	0,01	85

AOD= anticoagulants oraux directs, HBPM = héparines bas poids moléculaire, AVK = Anti-vitamine K, n= nombre d'évènements, N= nombre de sujets, RR = risque relatif, IC= intervalle de confiance, p=p-value, I^2 = hétérogénéité en %, ETEV= évènements thromboemboliques, HNMCPC= Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes

TABEAU 2 : RESULTATS D'EFFICACITE ET DE SECURITE ISSUS DE LA META ANALYSE DE VAN ES ET COLL (15)

L'analyse en sous-groupe a confirmé l'efficacité des AOD dans les populations fragiles. En effet, il a été observé chez les sujets âgés de plus de 75 ans et les patients atteints de cancer une diminution significative des récurrences d'ETEV sous AOD (Tableau 3).

		AOD		HBPM/AVK		Analyses statistiques			
Résultats		n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p	I ²
Age	<75	296/11572	2,6	299/11635	2,6	0,99	0,85-1,17	0,95	0
	>75	39/1858	2,1	68/1807	3,8	0,56	0,38-0,82	0,003	0
Clairance créatinine en ml/min	30-49	26/898	2,9	39/891	4,4	0,70	0,43-1,15	0,16	0
	> 50	307/12248	2,5	316/12282	2,6	0,97	0,83-1,14	0,74	0
Cancer	Non	308/12625	2,4	321/12666	2,5	0,96	0,82-1,12	0,63	0
	Oui	27/805	3,4	46/776	5,9	0,57	0,36-0,91	0,02	0

AOD= anticoagulants oraux directs, HBPM = héparines bas poids moléculaire, AVK = Anti-vitamine K, n= nombre d'événements, N= nombre de sujets, RR = risque relatif, IC= intervalle de confiance, p=p-value, I²= hétérogénéité en %

TABLEAU 3 : RESULTATS D'EFFICACITE (SURVENUE D'ETEV) DANS LES SOUS GROUPES ISSUS DE LA META ANALYSE DE VAN ES ET COLL (15)

L'analyse en sous-groupe du critère de sécurité principal a mis en évidence une réduction du risque d'hémorragies majeures sous AOD, maintenue chez l'insuffisant rénal léger à modéré et quel que soit l'âge. Cependant, le taux d'hétérogénéité était important chez les patients de plus de 75 ans et ceux avec créatininémie > 50ml/min. Chez les patients atteints de cancer, il n'a pas été démontré de différence significative du risque hémorragique (Tableau 4).

		AOD		HBPM/AVK		Analyses statistiques			
Résultats		n/N	%	n/N	%	RR	IC95%	p	I ²
Age	<75	109/11633	0,9	165/11681	1,4	0,62	0,45-0,84	0,002	28
	>75	37/1844	2,0	73/1800	4,1	0,49	0,25-0,96	0,04	60
Clairance Créatinine ml/min	30-49	16/878	1,8	33/870	3,8	0,51	0,26-0,99	0,05	11
	>50	132/12329	1,1	200/12358	1,6	0,60	0,40-0,90	0,01	63
Cancer	Non	120/12624	1,0	204/12705	1,6	0,59	0,41-0,83	0,003	54
	Oui	23/806	2,9	29/776	3,7	0,77	0,44-1,33	0,35	0

AOD= anticoagulants oraux directs, HBPM = héparines bas poids moléculaire, AVK = Anti-vitamine K, n= nombre d'événements, N= nombre de sujets, RR = risque relatif, IC= intervalle de confiance, p=p-value, I²= hétérogénéité en %

TABLEAU 4: RESULTATS DE SECURITE (SURVENUE D'HEMORRAGIES MAJEURES) DANS LES SOUS GROUPES ISSUS DE LA META ANALYSE DE VAN ES ET COLL (15)

Il n'existe pas à ce jour d'essais randomisés comparant directement les AOD entre eux. De ce fait, des méta analyses en réseau ont été proposées pour déterminer quel AOD présente le meilleur profil de sécurité et d'efficacité. Selon une méta analyse en réseau publiée en 2015 par Cohen et Coll qui évalue les AOD entre eux, l'apixaban présenterait le meilleur profil de sécurité (16). En effet, sur le critère de sécurité composite défini précédemment, il a été le seul AOD à réduire significativement le risque hémorragique. Sur ce même critère le dabigatran semblerait plus sûr que le rivaroxaban et l'edoxaban.

Les AOD représentent donc une alternative fiable aux AVK dans la MVTE à la phase de traitement (traitement initial et entretien) avec une efficacité au moins similaire aux AVK et une tendance à risque hémorragique plus faible.

II.2.1.2 Phase de prévention secondaire

Le risque de récurrence après un ETEV est élevé de l'ordre 30% à 10 ans et peut justifier un traitement anticoagulant préventif au long cours lorsqu'aucun facteur déclenchant n'a été mis en évidence (17).

- Essais randomisés

Des essais randomisés ont donc été réalisés pour évaluer l'intérêt des AOD en prévention secondaire de la MVTE (18–21). L'edoxaban n'a pas été étudié dans ce contexte.

Les critères d'efficacité analysés dans les études de traitement prolongé étaient la survenue d'une récurrence d'ETEV symptomatique y compris les décès liés à l'ETEV ou d'un décès toutes causes confondues. Les critères de sécurité analysés étaient la survenue d'hémorragies majeures et non majeures cliniquement pertinentes. Le critère de sécurité composite comprenait les hémorragies majeures ou les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes.

Les trois AOD étudiés (rivaroxaban, dabigatran et apixaban) ont été comparés au placebo (18,19,21). L'apixaban a été étudié à deux dosages différents : 5mg et 2,5 mg x2. Ces études ont montré que tous les AOD réduisent de manière significative la récurrence d'ETEV par rapport au placebo. Sur le critère de sécurité principal, les taux d'hémorragies majeures étaient globalement faibles et paraissaient similaires entre les groupes AOD et placebo (Tableau A2 en annexe 2). Cependant, sur le critère de sécurité composite, le risque hémorragique était augmenté avec les AOD par rapport au placebo, et de manière significative pour dabigatran et rivaroxaban (Tableau A2 en annexe 2).

Seul le dabigatran a été comparé au AVK par un essai clinique de phase III dans le traitement prolongé (19). L'hypothèse de non-infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine sur la prévention des récides d'ETEV n'a pas été démontrée. Le taux de récide d'ETEV était plus important avec le dabigatran qu'avec la warfarine. Le risque hémorragique était quant à lui significativement plus faible avec le dabigatran (Tableau A2 annexe 2). On trouve également dans la littérature un essai randomisé comparant rivaroxaban à 20mg ou 10mg à l'aspirine (20). Celui-ci a démontré une efficacité supérieure du rivaroxaban par rapport à l'aspirine. Le risque hémorragique semblait plus important avec le rivaroxaban (surtout à dose pleine 20 mg) par rapport à l'aspirine mais les résultats n'étaient pas significatifs (Tableau A2 Annexe 2).

○ Méta analyses

Puisque tous les AOD étudiés dans la prévention secondaire se sont comparés au placebo, il a été choisi de présenter les résultats d'une méta analyse de données agrégées publiée par Kakkos et Coll en 2014 qui inclue uniquement les essais comparant les AOD au placebo (22). Cette méta analyse a mis en évidence pour le critère d'efficacité principal, une réduction relative de 83% du risque de récide d'ETEV et de 62% du risque de mortalité toutes causes confondues avec les AOD par rapport au placebo (Tableau 5). Les résultats concernant la sécurité des AOD par rapport au placebo semblaient cohérents avec ceux des essais individuels. En effet, il a été rapporté une augmentation des hémorragies non majeures cliniquement pertinentes, sans différence significative du risque d'hémorragies majeures. Cependant ces résultats sont à pondérer du fait d'une hétérogénéité importante dans l'analyse des saignements. Le bénéfice clinique net paraissait toutefois en faveur des AOD par rapport au placebo dans le traitement prolongé (Tableau 5).

Résultats	AOD	Placebo	Analyses statistiques			
	n/N	n/N	RR	IC 95%	p	I ²
ETEV	39/2936	151/2085	0,17	0,12-0,24	<0,001	0
Mortalité globale	12/2932	18/2081	0,38	0,18-0,79	0,009	0
Hémorragies majeures	9/2932	4/2081	1,41	0,53-3,76	0,49	61
HNMC	125/2932	38/ 2081	2, 35	1,65-3,35	<0,001	62
Bénéfice clinique net	48/2936	155/2085	0,21	0,15-0,29	<0,001	0

AOD= anticoagulants oraux directs, n= nombre d'évènements, N= nombre de sujets, RR = risque relatif, IC= intervalle de confiance, p=p-value, I²=hétérogénéité en % ETEV= évènements thromboemboliques, HNMC= Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes

TABLEAU 5 : RESULTATS D'EFFICACITE ET DE SECURITE EN PHASE DE PREVENTION SECONDAIRE DE LA MVTE ISSUS DE LA META ANALYSE DE KAKKOS ET COLL (22)

Selon une revue systématique et méta analyses en réseau publiées par Cohen et Coll en 2016 qui a comparé les AOD de manière indirecte en phase de prévention secondaire, il n’existait aucune différence significative entre les AOD en termes de risque de récurrence d’ETEV et de mortalité (23). Concernant l’innocuité, l’apixaban à 2,5mg x2 serait plus sûr que le dabigatran et le rivaroxaban. En effet, il était associé à une réduction relative du risque d’hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes par rapport à ces deux AOD, respectivement RR 0,42 (IC 95% : 0,18-0,97) et RR 0,23 (IC 95% : 0,09-0,59) (23).

II.2.1.3 Cancer

La MVTE est une pathologie fréquente chez les patients atteints de cancer. Dans cette population, le risque de développer un événement thromboembolique est sept fois plus élevé que dans la population générale (24). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont actuellement le traitement de référence de la MVTE dans cette population.

○ Essais randomisés :

On compte à ce jour trois essais cliniques randomisés qui comparent les AOD aux HBPM chez les patients présentant un cancer actif (25–27). Le terme actif a été défini comme tout diagnostic de cancer au cours des 6 mois précédents, tout traitement pour un cancer au cours des 6 mois précédents, tout cancer récidivant ou métastatique ou d’origine hématologique sans rémission complète. Les résultats de l’essai CARAVAGGIO qui compare apixaban à la daltéparine dans le traitement de la MVTE chez les patients atteints de cancer ne sont pas encore disponibles (25).

L’essai clinique HOKUSAI publié en 2018 est une étude de non-infériorité comparant le couple HBPM-Edoxaban à la daltéparine chez les patients atteints de cancer actif (26). Le critère de jugement principal était composite associant la survenue d’une récurrence d’ETEV symptomatique, d’un décès lié ou non à l’ETEV ou d’une hémorragie majeure. L’edoxaban semble efficace dans le traitement de la MVTE chez les patients atteints de cancer puisqu’il présentait un taux de récurrence d’ETEV plus faible que la daltéparine mais toutefois non significatif au prix d’une augmentation significative des hémorragies majeures. L’edoxaban n’était pas non inférieure à la daltéparine sur le critère composite couplant efficacité et sécurité (Tableau 6).

	HBPM-Edoxaban		Daltéparine		Analyse statistique		
Résultats	n/N	%	n/N	%	HR	IC 95%	p
HOKUSAI Cancer 2018 : Hypothèse non-infériorité : HBPM 5 jours puis EDOXABAN 60mg/j / Daltéparine 200UI/kg pendant 1 mois puis 150 UI/kg/j - Suivi 6 à 12 mois							
EDEV ou HM	67/522	12,8	71/524	13,5	0,97	0,70-1,36	0,006
EDEV	41/522	7,9	59/524	11,3	0,71	0,48-1,06	0,09
Mortalité globale	206/522	39,5	192/524	36,6	1,12	0,92-1,37	—
H M	36/522	6,9	21/524	4	1,77	1,03-3,04	0,04
HNMC	76/522	14,6	58/524	1,11	1,38	0,98-1,94	—

HBPM = héparines bas poids moléculaire, n= nombre d'évènements, N= nombre de sujets, HR = hazard ratio, IC= intervalle de confiance, p=p-value, EDEV = Évènements thromboemboliques, HM = Hémorragies majeures, HNMC = Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes

TABLEAU 6 : RESULTATS D'EFFICACITE ET DE SECURITE DE L'ESSAI HOKUSAI (26)

L'essai SELECT-D est un essai pilote publié en 2018 dont l'objectif était d'estimer les taux de récurrence d'EDEV chez les patients atteints de cancer traités par rivaroxaban ou daltéparine sur une durée de suivi de 6 mois (27). Dans cette étude, le rivaroxaban présentait un taux de récurrence inférieur à la daltéparine. Les taux d'hémorragies majeures étaient faibles dans les deux groupes. Le taux d'hémorragies non majeures cliniquement pertinentes était trois fois plus important avec le rivaroxaban qu'avec la daltéparine (Tableau 7). L'analyse par type de cancer a mis en évidence un taux plus élevé d'hémorragies majeures sous rivaroxaban (36%) que sous daltéparine (11%) chez les patients atteints d'un cancer œsophagien ou gastro-œsophagien. Ces hémorragies étaient principalement gastro-intestinales (27).

	Rivaroxaban		Daltéparine		Analyse statistique	
Résultats	n/N	TC %	n/N	TC %	HR	IC 95%
SELECT D 2018 : Schéma : Rivaroxaban 30mg/j pendant 21J puis 20mg/j/ Daltéparine 200UI/kg/j puis 150UI/Kg/j. Suivi 6 mois						
EDEV	8/203	4	18/203	11	0,43	0,19-0,99
Mortalité globale	48/203	—	56/203	—	—	—
Hémorragies majeures	11/203	6	6/203	4	1,83	0,68-4,96
HNMC	25/203	13	7/203	4	3,76	1,63-8,69

n= nombre d'évènements, N= nombre de sujets, TC= taux cumulé, HR = hazard ratio, IC= intervalle de confiance, I²=hétérogénéité en %, EDEV = Évènements thromboemboliques, HNMC = Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes

TABLEAU 7 : RESULTATS D'EFFICACITE ET DE SECURITE ISSUS DE L'ESSAI SELECT D (27)

○ Méta analyses :

Une méta analyse publiée par Li et Coll en 2019 a réalisé une synthèse de ces deux essais randomisés qui a confirmé les résultats d'efficacité et de sécurité soit une tendance à la réduction du risque de récurrence sous AOD par rapport au traitement de référence (HBPM) au prix d'une augmentation significative des hémorragies majeures (Tableau 8)(28).

	AOD	Daltéparine	Analyses statistiques			
Résultats	n/N	n/N	RR	IC 95%	p	I ²
ETEV	42/725	64/727	0,65	0,42-1,01	0,06	17
H M	40/725	23/727	1,74	1,05-2,88	0,03	0
HNMC	89/725	49/727	2,31	0,85-6,28	0,10	78
Mortalité	188/725	181/727	1,03	0,85-1,26	0,74	15

AOD= anticoagulants oraux directs, n= nombre d'évènements, N= nombre de sujets, RR=risque relatif, IC= intervalle de confiance, p=p value, I²=hétérogénéité en %, ETEV = Évènements thromboemboliques, HM =hémorragies majeures, HNMC =Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes

TABLEAU 8 : RESULTATS D'EFFICACITE ET DE SECURITE DANS LE TRAITEMENT MVTE AVEC CANCER
ISSUS DE LA META ANALYSE DE LI ET COLL (28)

La méta analyse de Vedovati et Coll (29) qui a comparé de manière indirecte les AOD, HBPM et AVK chez les patients atteints de cancer ajoute que les AOD et les HBPM réduisent le risque de récurrence d'ETEV par rapport au AVK de 50 et 30% respectivement. Quant à l'analyse de la sécurité, aucune différence significative du risque d'hémorragies majeures n'a été relevée entre les trois groupes. Ces résultats sont discordants avec la méta-analyse de comparaison directe entre AOD et HBPM présentée ci-dessus (28).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné que les populations incluses pour réaliser ces comparaisons indirectes étaient hétérogènes. Par exemple, la population oncologique des essais comparant les AOD aux HBPM était différente de celle des essais comparant les AOD aux AVK issus des essais pivots de la MVTE qui comprenait des critères d'inclusion plus strictes. Ces patients étaient plus sélectionnés et donc à risque hémorragique moindre.

II.2.2. Fibrillation atriale non valvulaire

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme cardiaque d'origine supraventriculaire qui se manifeste sous forme de tachycardie irrégulière. Du fait de la stase qu'elle entraîne dans l'oreillette gauche, il existe un risque thromboembolique artérielle systémique. L'atteinte cérébrale est particulièrement redoutée. Le taux de détection globale d'une FA chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique transitoire ou constitué serait de l'ordre de 11,5% d'après la méta-analyse de Kishore et Coll publiée dans Stroke en 2014 (30). Pour prévenir la survenue d'évènements emboliques, une anticoagulation au long cours peut être indiquée selon le score CHA2DS2-VASC qui évalue ce risque. Le détail de ce score est présenté en annexe 3.

○ Essais randomisés :

A partir de 2009, plusieurs essais cliniques randomisés ont comparé les différents AOD aux AVK, jusque-là traitement de référence (30–33). Le dabigatran et l'edoxaban ont été étudiés à deux dosages différents : 150 ou 110 mg x2 et 60 ou 30mg respectivement.

Le critère principal d'efficacité analysé dans les études était la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique (ES). Le critère principal de sécurité analysé était la survenue d'une hémorragie majeure selon la définition ISTH.

Dabigatran à 150mg x2 et apixaban ont démontré une supériorité tandis que rivaroxaban et edoxaban à 60mg ont démontré une non-infériorité par rapport à la warfarine dans la prévention des AVC et/ ou ES (Tableau A3 annexe 4). Il a été rapporté une réduction significative du risque d'hémorragies majeures pour l'apixaban, dabigatran à dose diminuée (110 mg x2) et edoxaban aux deux doses étudiées. Tous les AOD ont diminué le risque d'hémorragies intracrâniennes par rapport au traitement standard, au détriment d'une augmentation significative des hémorragies gastro intestinales pour l'edoxaban à 60 mg et dabigatran à 150 mg x2 (Tableau A3 annexe 4).

○ Méta-analyses :

La méta analyse publiée en 2014 par Ruff et Coll (34) est intéressante car elle regroupe les résultats des essais pivots évoqués ci-dessus.

Dans cette étude, les AOD ont diminué de 19% le risque de survenue d'un AVC et/ou ES et de 10% la mortalité toutes causes confondues. Fait intéressant, le traitement par AOD par rapport aux AVK préviendrait surtout les AVC hémorragiques avec une réduction significative de 51% et non pas les AVC ischémiques dont la survenue était similaire entre les deux traitements (Tableau 9).

Concernant la sécurité, le risque d'hémorragies majeures a été diminué de 14% avec les AOD, sans atteindre la significativité statistique. L'analyse des critères secondaires de sécurité a confirmé la réduction significative du risque d'hémorragies intracrâniennes de 52% et l'augmentation significative du risque d'hémorragies gastro intestinales de 25% (Tableau 9).

Critères	AOD	AVK	Analyse statistique			
	n/N	n/N	RR	IC 95%	p	I ²
AVC/ES	911/29312	1107/29229	0,81	0,73-0,91	<0,0001	47
Mortalité globale	2022/29292	2245/29221	0,90	0,85-0,95	0,0003	0
AVC	130/29292	263/29221	0,49	0,38-0,64	<0,0001	34
Hémorragique						
AVC Ischémique	665/29292	724/29221	0,92	0,83-1,02	0,10	32
Hémorragies M	1541/29287	1802/29211	0,86	0,73-1,00	0,06	83
Hémorragies IC	204/29287	591/29211	0,48	0,39-0,59	<0,0001	32
Hémorragies GI	751/29287	591/29211	1,25	1,01-1,55	0,043	74

AOD= anticoagulants oraux directs, AVK = Anti-vitamine K, n= nombre d'événements, N= nombre de sujets, RR=risque relatif, IC= intervalle de confiance, p=p value, I²=hétérogénéité en %, AVC= accident vasculaire cérébral, ES= embolies systémiques, M=majeures, IC= intracrâniennes, GI= gastro-intestinales

TABLEAU 9 : RESULTATS D'EFFICACITE ET DE SECURITE DANS LA FANV ISSUS DE LA META-ANALYSE DE RUFF ET COLL (34)

L'analyse en sous-groupe de cette étude a mis en évidence pour le critère d'efficacité principal un maintien du bénéfice des AOD quel que soit l'âge, surtout si le score de CHADS2 était élevé > 3 et en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (Tableau 10).

Critères		AOD	AVK	Analyse statistique		
		n/N	n/N	RR	IC 95%	p
Age	< 75	496/18073	578/18004	0,85	0,73-0,99	0,38
	> 75	415/11188	532/11095	0,78	0,68-0,88	
Cl Cr ml/min	<50	249/5539	311/5503	0,79	0,65-0,96	0,12
	50-80	405/13055	546/13155	0,75	0,66-0,85	
	> 80	256/10626	255/10533	0,98	0,79-1,22	
CHADS2	0-1	69/5058	90/4942	0,75	0,54-1,04	0,76
	2	247/9563	290/9757	0,86	0,70-1,05	
	3-6	596/14690	733/14528	0,80	0,72-0,89	

AOD= anticoagulants oraux directs, AVK = Anti-vitamine K, n= nombre d'évènements, N= nombre de sujets, RR=risque relatif, IC= intervalle de confiance P= interaction, Cl Cr = clairance de la créatininémie

TABLEAU 10 : RESULTATS AGREGES D'EFFICACITE DES SOUS GROUPES DANS LA FANV ISSUS DE LA META-ANALYSE de RUFF ET COLL (34)

L'analyse en sous-groupe de cette étude a mis en évidence pour le critère de sécurité principal une tendance à la réduction du risque d'hémorragies majeures, significative uniquement pour les patients de moins de 75 ans et pour les patients à faible risque embolique (CHADS de 0 à 1) (Tableau 11).

Critères		AOD	AVK	Analyse statistique		
		n/N	n/N	RR	IC 95%	P
Age	< 75	1317/18460	1543/18396	0,79	0,67-0,94	0,28
	> 75	1328/10771	1346/10686	0,93	0,74-1,17	
ClCr ml/min	<50	514/4376	620/4346	0,74	0,52-1,05	0,57
	50-80	1104/10139	1174/10228	0,91	0,76-1,08	
	> 80	625/8681	672/8595	0,85	0,66-1,10	
CHADS2	0-1	76/3090	126/3078	0,60	0,45-0,80	0,09
	2	530/7403	597/7498	0,88	0,65-1,20	
	3-6	1640/12716	1745/12611	0,86	0,71-1,04	

AOD= anticoagulants oraux directs, AVK = Anti-vitamine K, n= nombre d'évènements, N= nombre de sujets, RR=risque relatif, IC= intervalle de confiance, p=p value, RR= risque relatif, P= interaction ; Cl Cr = clairance de la créatininémie

TABLEAU 11 : RESULTATS AGREGES DE SECURITE DES SOUS GROUPES DANS LA FANV ISSUS DE LA META-ANALYSE de RUFF et COLL (34)

Selon une revue systématique et méta analyses en réseau publiés par Cohen et Coll en 2018 qui compare l'apixaban aux autres AOD dans la FANV, aucune différence significative n'a été démontré dans la survenue d'AVC et/ou ES. Cependant l'apixaban semblerait diminuer le risque d'hémorragies majeures par rapport au rivaroxaban et au dabigatran à 150 mg x2 (35). Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait de la forte hétérogénéité non seulement des essais étudiés mais aussi des méta analyses incluses qui présentaient des méthodologies différentes. Des essais comparant directement les AOD entre eux sont donc indispensables pour statuer sur l'efficacité et la sécurité relatives des AOD.

II.3. Recommandations actuelles sur l'utilisation des AOD

Maladie veineuse thromboembolique :

Sur le plan national, la société française de pneumologie a émis des recommandations en 2019 sur la prise en charge de la MVTE (36).

○ **Phase de traitement**

Pour les TVP proximales ou EP à risque faible ou intermédiaire bas, il est suggéré d'utiliser un AOD en première intention plutôt qu'un AVK au cours des trois premiers mois de traitement (Grade 2+). Pour les EP à risque intermédiaire haut, les HBPM sont recommandés en première intention avec relais par AOD ou AVK une fois l'état clinique stabilisé (Grade 2+) (36).

○ **Phase de prévention secondaire**

Lorsqu'il existe une indication de poursuivre le traitement anticoagulant, une réévaluation annuelle du rapport bénéfice risque du traitement est nécessaire. Si le patient est considéré comme à haut risque de récurrence (Grade 1+) et que le choix de la molécule se porte sur l'AOD, il est recommandé d'utiliser un AOD à pleine dose (Grade 1+) et suggéré de ne pas utiliser un AOD à demi-dose (Grade 2+). Dans les autres situations, les AOD peuvent être utilisés à pleine ou à demi-dose (apixaban 2,5mg x2 ou rivaroxaban 10 mg x1) avec le même niveau de preuve (Grade 1+)(36).

○ **Cancer**

Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et d'une TVP ou EP par une HBPM seule pendant les six premiers mois de traitement (Grade 1+). En cas d'intolérance, il est suggéré d'utiliser un AOD plutôt qu'un AVK sauf cancer digestif ou urologique et lorsque le risque hémorragique est faible. Quand le traitement est poursuivi au-delà du 6^{ème} mois, il est suggéré de poursuivre les HBPM si le traitement est bien toléré (Grade 2+). En cas d'intolérance et/ou selon le souhait du patient, il est possible d'utiliser un AVK ou un AOD, en l'absence de chimiothérapie en cours (Grade 2+) (36).

Sur le plan international, l’American Collège of Chest physicians a émis des recommandations publiées en 2016 qui suggèrent l’utilisation des AOD en première intention dans la MVTE (37) tandis que les dernières directives de l’European Society of Cardiology (ESC) publiés en 2019 recommandent les AOD comme traitement de première intention plutôt que les AVK (38). Ces dernières précisent que chez les patients atteint de cancer, l’edoxaban et le rivaroxaban peuvent être considérés comme une alternative aux HBPM à l’exception des patients atteints de cancers gastro-intestinaux (38).

- Fibrillation atriale non valvulaire :

La décision d’introduction d’un traitement anticoagulant dépend du score clinique CHA2D2VASC qui évalue le risque embolique dans la FA.

Les recommandations françaises éditées par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2018 précisent qu’il est possible d’introduire en première intention un AOD ou un AVK lorsqu’il existe une indication d’anticoagulation établie selon le score CHA2DS2VASC (39). Le choix de la molécule doit prendre en compte certains paramètres clinico-biologiques comme l’âge, le poids ou bien la fonction rénale. Le choix du patient ou la qualité prévisible de l’observance doivent également être intégrés à la prise de décision (39).

Sur le plan international, les directives européennes de l’ESC en 2016 (40) et américaines de l’American Heart Association (AHA) mises à jour en 2019 (41) sur la prise en charge de la FANV précisent que lorsqu’un traitement anticoagulant est indiqué, il est recommandé d’utiliser les AOD plutôt que les AVK en l’absence de contre-indication.

Les posologies des différents AOD disponibles en France dans ces deux indications (FANV et MVTE) sont présentées dans l’annexe 5.

III. MATERIEL ET METHODES

III.1 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'évolution de la perception de l'utilisation des AOD en soins primaires par rapport à une précédente étude (3).

III.2 Type d'étude

Afin de répondre à cet objectif, une enquête prospective auprès de médecins généralistes a été menée, sous forme de questionnaire centré sur l'expérience des médecins généralistes vis-à-vis de ces molécules.

III.3 Population étudiée

La population cible concernait les médecins généralistes français. La population source concernait les médecins maitres de stage des universités (MSU) rattachés à la faculté d'Aix Marseille, exerçant dans la région PACA.

III.4 Recueil de données

Afin d'étudier l'évolution de la perception de l'utilisation des AOD, les résultats ont été comparés à une étude précédente traitant du même sujet sur la même population source. Cette enquête a été réalisée en 2014 par le Dr Quentin Michel, ancien interne en médecine générale de la Faculté d'Aix Marseille (3). Elle a étudié la perception de l'utilisation des AOD chez les médecins généralistes. Le Dr Quentin Michel a donné son accord pour l'utilisation des données de son travail.

Le questionnaire a repris la majorité des items étudiés dans l'enquête de 2014. Il a été créé en ligne sur le site Google Forms et comprenait 11 items divers qui abordaient à la fois des informations personnelles (comme le sexe et l'âge) et professionnelles sur la pratique quotidienne, l'adhésion et la connaissance des AOD.

Toutefois, certaines modifications ont été effectuées afin de garantir l'anonymat strict des participants. La question sur la région d'exercice a été supprimée et la question sur l'âge a été reformulée. Il était ainsi demandé la tranche d'âge et non plus l'année de naissance.

En 2019, le listing ayant permis de contacter les MSU dans la précédente étude n'était plus fourni par la scolarité. Pour assurer la comparabilité des données, le Département Universitaire de Médecine Générale de Marseille (DUMG) a été contacté pour diffuser le questionnaire par mail auprès des MSU du PACA. Cette demande a été acceptée après avis de la commission de recherche.

Ce mail comprenait le lien du questionnaire ainsi qu'un message d'accompagnement stipulant que ce travail était réalisé dans le cadre d'une thèse de médecine générale et qu'il était rapide d'y répondre (moins de 3 minutes). Il a été précisé que l'anonymat des réponses, la non-rémunération des médecins participants étaient garantis et qu'il était possible de communiquer les résultats une fois le travail achevé. Deux relances ont été réalisées à J21 et J42. Le recueil s'est étendu du 13/03/19, date du premier envoi au 25/06/19, date de clôture du questionnaire.

III.5 Méthodes d'analyse des résultats

Les réponses ont été analysées de manière individuelle et groupée puis intégrées sur Microsoft Excel directement sous forme chiffrées. L'analyse comprenait des taux de réponses (proportion = P). Les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés selon l'équation suivante : $p \pm (1,96 * \text{RACINE}(p*(1-p)/N))$

N = nombre total de participants, n = nombre total de réponses, $p = n/N$.

FIGURE 1 : Copie du questionnaire de l'enquête envoyé par Google Forms

Enquête sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en médecine générale.

1. Etes-vous ?

- ☐ Une femme
- ☐ Un homme

2. Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- ☐ 60 à 70 ans
- ☐ 50 à 59 ans
- ☐ 40 à 49 ans
- ☐ 30 à 39 ans
- ☐ 20 à 29 ans

3. Prescrivez-vous des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Si oui lequel ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ PRADAXA (Dabigatran)
- ☐ XARELTO (Rivaroxaban)
- ☐ ELIQUIS (Apixaban)

4. Etes-vous le plus souvent l'initiateur de la prescription ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

5. Pour quelle pathologie ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Maladie thrombo-embolique veineuse / Embolie pulmonaire
- ☐ Fibrillation auriculaire
- ☐ Autre : _____

6. Dans votre pratique, préférez-vous utiliser les AOD plutôt que les AVK ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

7. Pour vous, quels sont les avantages de l'utilisation des AOD ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Plus confortable pour le patient
- ☐ Pas de nécessité de contrôle de l'INR
- ☐ Meilleure observance
- ☐ Gestion plus facile pour le médecin
- ☐ Efficacité au moins identique aux AVK
- ☐ Bonne tolérance
- ☐ Autre :

8. Pour vous, quels sont les inconvénients de l'utilisation des AOD (plusieurs réponses possibles) ?

- ☐ Risque de mauvaise observance
- ☐ Absence de contrôle de l'INR
- ☐ Risque hémorragique important
- ☐ Coût du traitement
- ☐ Manque de recul sur l'utilisation de la molécule
- ☐ Absence d'antidote
- ☐ Autre : _____

9. Avez-vous besoin dans votre pratique quotidienne d'informations supplémentaires sur ces molécules ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Si oui sous quelle forme ?

Votre réponse _____

IV. RESULTATS

IV.1 Taux de participation

	N	n	P	IC
Participants	157	95	0,61	0,53-0,68

Sur les 160 MSU contactés, 105 étaient MSU de troisième cycle, et 55 de deuxième cycle. On compte 3 échecs de remise, ce qui donnait un total de 157 médecins interrogés. Le taux de réponse était de 61%.

IV.2 Résultats de l'enquête

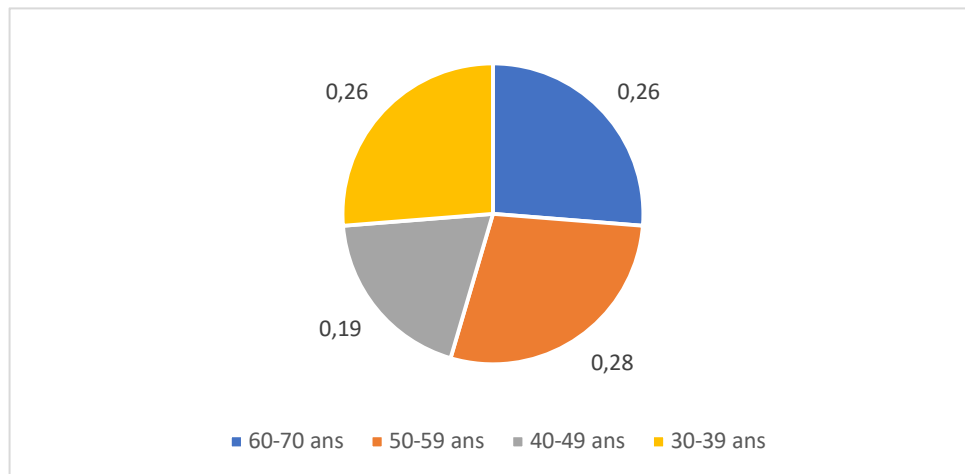
Question 1	N	n	P	IC
Êtes-vous ?				
Une femme	95	33	0,35	(0,25-0,44)
Un homme	95	62	0,65	(0,56-0,75)

Sur les 95 médecins généralistes qui ont répondu à notre étude, on comptait 35% de femmes et 65% d'hommes.

Question 2	N	n	P	IC
Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?				
60 à 70 ans	95	25	0,26	(0,17-0,35)
50 à 59 ans	95	27	0,28	(0,19-0,37)
40 à 49 ans	95	18	0,19	(0,11-0,27)
30 à 39 ans	95	25	0,26	(0,17-0,35)
20 à 29 ans	95	0	-	-

26% des participants avaient entre 60 et 70 ans, 28% entre 50 et 59 ans, 19% entre 40 et 49 ans, et 26% entre 30 et 39 ans. Aucun des médecins généralistes participant à notre enquête n'avait moins de 30 ans.

FIGURE 2 : TRANCHES D'AGE DE LA POPULATION D'ETUDE



Question 3	N	n	P	IC
Prescrivez-vous des anticoagulants oraux directs (AOD) ?				
Oui	95	90	0,95	(0,90-0,99)
Non	95	5	0,05	(0,01-0,10)

95% des participants prescrivaient des AOD en pratique quotidienne.

Question 3 bis	N	n	P	IC
Si oui lequel ?				
PRADAXA	90	54	0,60	(0,50-0,70)
ELIQUIS	90	89	0,99	(0,97-1,01)
XARELTO	90	85	0,94	(0,90-0,99)

60% des participants prescrivaient du PRADAXA, 99% de l'ELIQUIS et 94% du XARELTO.

Question 4	N	n	P	IC
Etes-vous le plus souvent l'initiateur de la prescription ?				
Oui	90	20	0,22	(0,14-0,31)
Non	90	70	0,78	(0,69-0,86)

22% des participants introduisaient des AOD.

Question 5	N	n	P	IC
Pour quelle(s) pathologie(s) ?				
Maladie veineuse thromboembolique	90	85	0,94	(0,90-0,99)
Fibrillation auriculaire	90	85	0,94	(0,90-0,99)
Autre	90	2	0,02	(-0,01-0,05)

Parmi les prescripteurs d'AOD, 94% d'entre eux utilisaient les AOD dans la MVTE comme dans la FA.

Dans la rubrique « Autre » ont été cités « la prévention de la maladie veineuse thromboembolique » et « la post chirurgie » par deux participants différents.

Question 6	N	n	P	IC
Dans votre pratique, préférez les AOD plutôt que les AVK ?				
Oui	95	66	0,69	(0,60-0,79)
Non	95	29	0,31	(0,21-0,40)

69% des médecins généralistes préféraient les AOD au AVK.

Question 7	N	n	P	IC
Pour vous, quels sont les avantages de l'utilisation des AOD ?				
Plus de confort pour le patient	95	76	0,80	(0,72-0,88)
Pas de nécessité de contrôle de l'INR	95	87	0,92	(0,86-0,97)
Meilleure observance	95	29	0,31	(0,21-0,40)
Gestion plus facile pour le médecin	95	61	0,64	(0,55-0,74)
Efficacité au moins identique aux AVK	95	51	0,54	(0,44-0,64)
Bonne tolérance	95	41	0,43	(0,33-0,53)
Autre	95	4	0,04	(0,00-0,08)

Les trois principaux arguments retenus en faveur des AOD étaient l'absence de nécessité de contrôle de l'INR (92%), le gain de confort pour le patient (80%) et la gestion plus facile pour le médecin (64%).

L'efficacité au moins identique aux AVK a été retenue par 54% des participants, la bonne tolérance par 43% participants et la meilleure observance par 31% des participants.

Dans la rubrique « Autre » regroupant 4% des réponses : la diminution des hémorragies intracrâniennes et l'absence de risque de surdosage ont été cités comme avantages des AOD par deux participants différents. Un participant ne savait pas ; et un dernier a précisé "selon les recommandations actuelles".

Question 8 :	N	n	P	IC
Pour vous, quels sont les inconvénients de l'utilisation des AOD ?				
Risque de mauvaise observance	95	15	0,16	(0,08-0,23)
Absence de contrôle de l'INR	95	21	0,22	(0,14-0,30)
Risque hémorragique important	95	38	0,40	(0,30-0,50)
Coût du traitement	95	45	0,47	(0,37-0,57)
Manque de recul sur l'utilisation de la molécule	95	33	0,35	(0,25-0,44)
Absence d'antidote	95	62	0,65	(0,56-0,75)
Autre	95	3	0,03	(0,00-0,07)

Les trois principaux critères retenus contre l'utilisation des AOD dans l'étude étaient l'absence d'antidote (65%), le coût du traitement (47%) et le risque hémorragique important (40%). Le manque de recul a été retenu par 35% des participants, l'absence de contrôle de l'INR par 22% des participants et le risque de mauvaise observance par 16% des participants.

Dans la rubrique "Autre" regroupant 3% des réponses, les inconvénients évoqués étaient le risque hémorragique digestif et la surveillance de la fonction rénale. Par ailleurs, un participant ne trouvait pas d'inconvénient à l'utilisation des AOD.

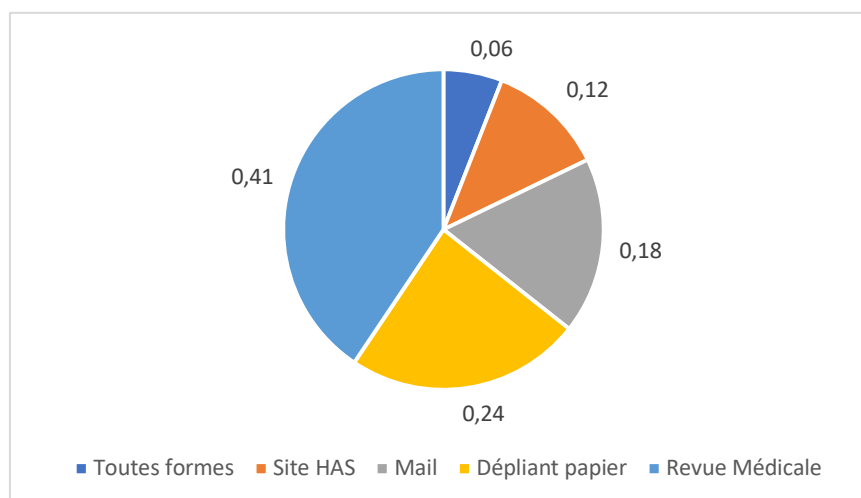
Question 9 :	N	n	P	IC
Avez-vous besoin dans votre pratique quotidienne de plus d'informations sur ces molécules ?				
Oui	95	27	0,28	(0,19-0,37)
Non	95	68	0,72	(0,63-0,81)

28% des participants souhaitaient davantage d'informations sur les AOD.

Question 9 bis	N	n	P	IC
Si oui, sous quelle forme ?				
Documentation	27	17	0,63	(0,45-0,81)
Enseignement post universitaire	27	10	0,37	(0,19-0,55)

Parmi les participants demandeurs d'informations, 37% d'entre eux souhaitaient une formation dans le cadre d'enseignement post universitaire (EPU) par des experts sur le sujet ; 63% d'entre eux désiraient l'accès à une documentation. Différents types de documentation ont été proposés : email, fiche mémo HAS disponible en ligne, revue médicale et dépliant papier.

FIGURE 3 : SUPPORTS D'INFORMATION SUR LES AOD RETENUS DANS L'ENQUETE

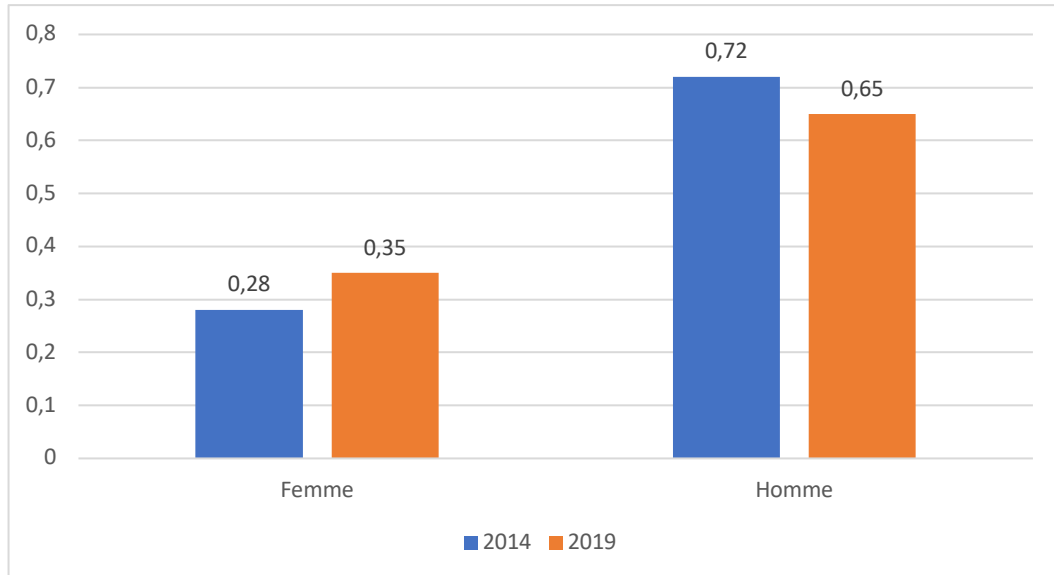


IV.3 Analyse de l'évolution de la perception de l'utilisation des AOD

IV.3.1 Caractéristiques des populations d'étude

- Sexe

FIGURE 4 : POPULATION D'ETUDE ET SEXE



		2014		2019	
	P	IC	P	IC	
Femme	0,28	(0,17-0,39)	0,35	(0,25-0,44)	
Homme	0,72	(0,61-0,83)	0,65	(0,56-0,75)	

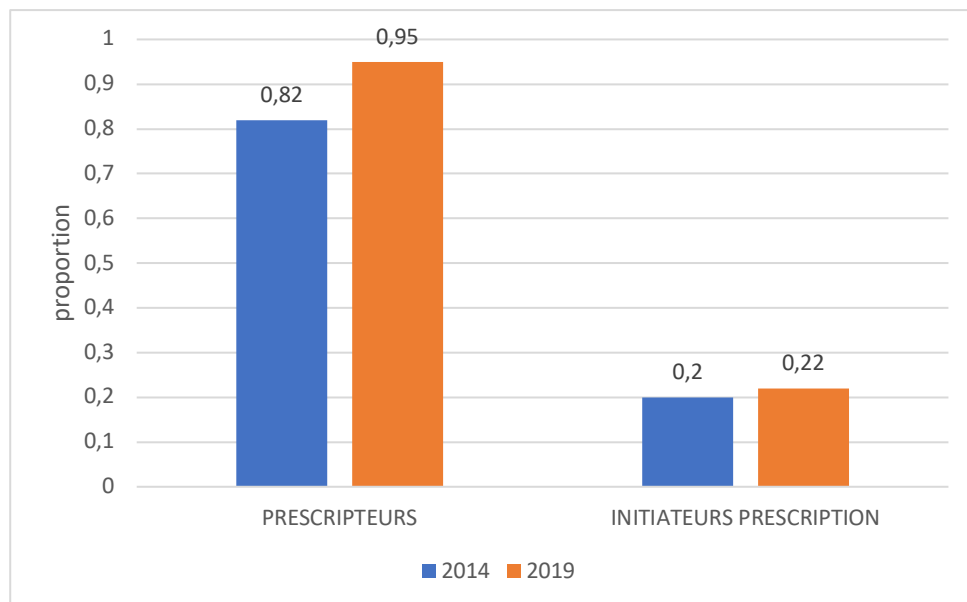
Les deux études étaient composées approximativement d'1/3 de femmes et 2/3 d'hommes.

- Age

Dans la précédente étude, l'année de naissance moyenne était 1960 et l'âge médian fixé à 54 ans. Dans l'étude actuelle, la tranche d'âge prédominante était de 50 à 59 ans. Il a été déterminé dans ce questionnaire des tranches d'âge plutôt que des années de naissance, rendant la comparaison directe difficile.

IV.3.2 Prescription des AOD par les médecins généralistes :

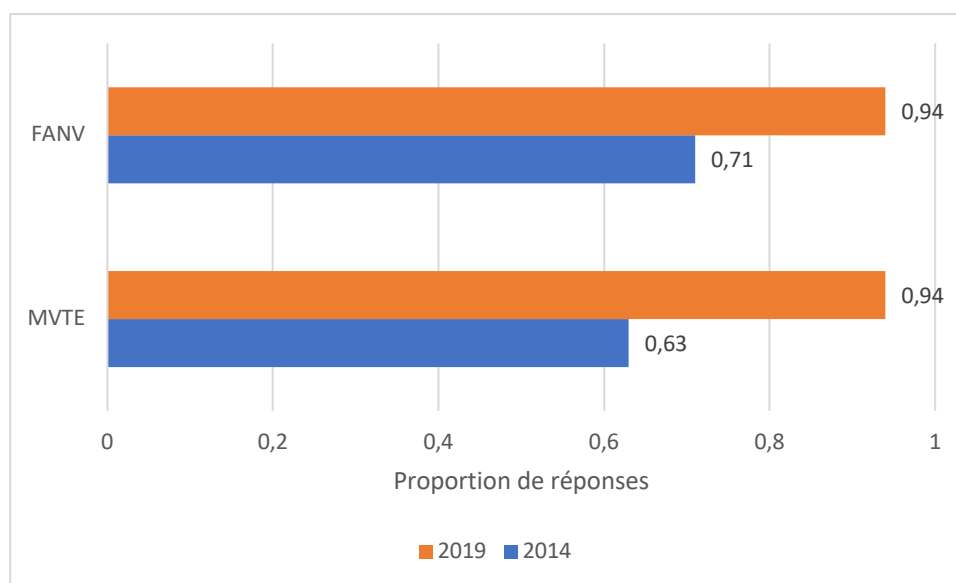
FIGURE 5 : ANALYSE DU TYPE DE PRESCRIPTION



Question	2014		2019	
	P	IC	P	IC
Prescripteurs d'AOD	0,82	(0,73-0,91)	0,95	(0,90-0,99)
Primo-prescripteurs d'AOD	0,20	(0,10-0,30)	0,22	(0,14-0,31)

Dans l'enquête récente, 95% des médecins généralistes prescrivaient des AOD contre 82% en 2014. Dans les deux études, le taux de primo prescription était stable passant de 20 à 22%.

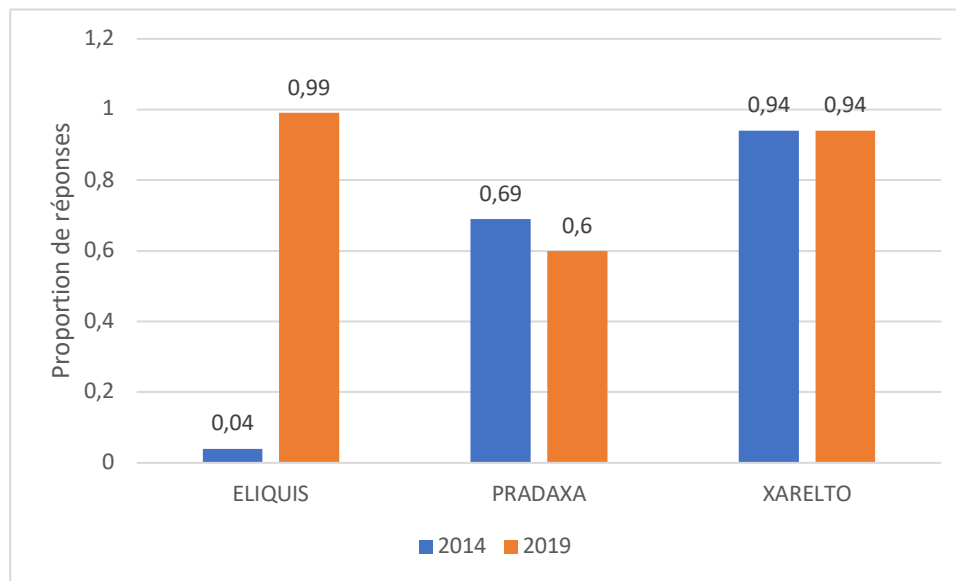
FIGURE 6 : ANALYSE DE LA PRESCRIPTION PAR PATHOLOGIE



		2014		2019	
Question	P	IC	P	IC	
FANV	0,71	(0,60-0,82)	0,94	(0,90-0,99)	
MVTE	0,63	(0,51-0,75)	0,94	(0,90-0,99)	

Les AOD étaient utilisés aussi bien dans la FANV que dans la MVTE par 94% des prescripteurs en 2019. En 2014, 71 % des médecins prescrivaient des AOD dans la FANV, 63% dans la MVTE.

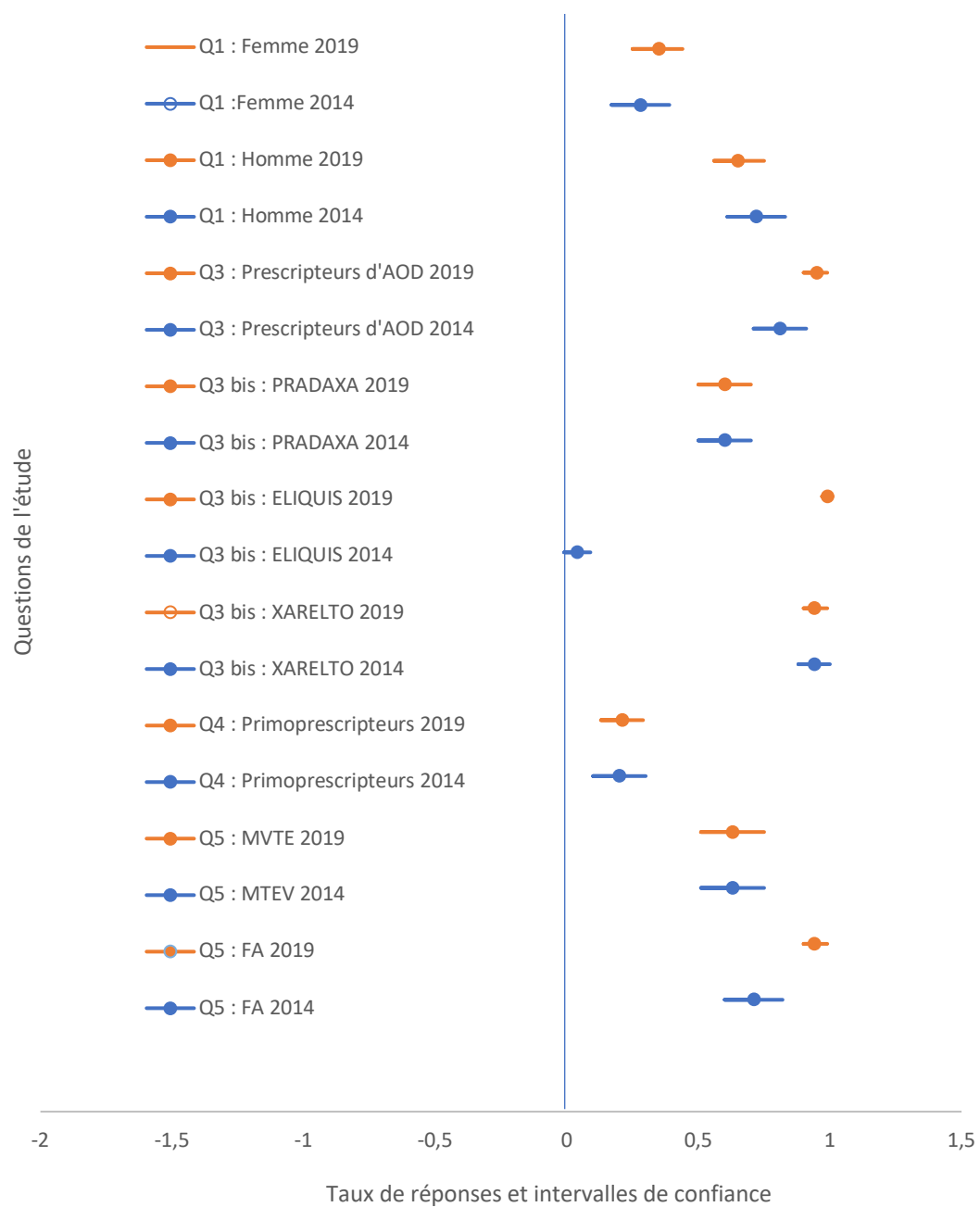
FIGURE 7 : ANALYSE DE LA PRESCRIPTION PAR AOD



Question	P	2014		2019	
		IC	P	IC	P
ELIQUIS	0,04	(-0,01-0,09)	0,99	(0,97-1,01)	
PRADAXA	0,69	(0,57-0,81)	0,60	(0,50-0,70)	
XARELTO	0,94	(0,88-1,00)	0,94	(0,90-0,99)	

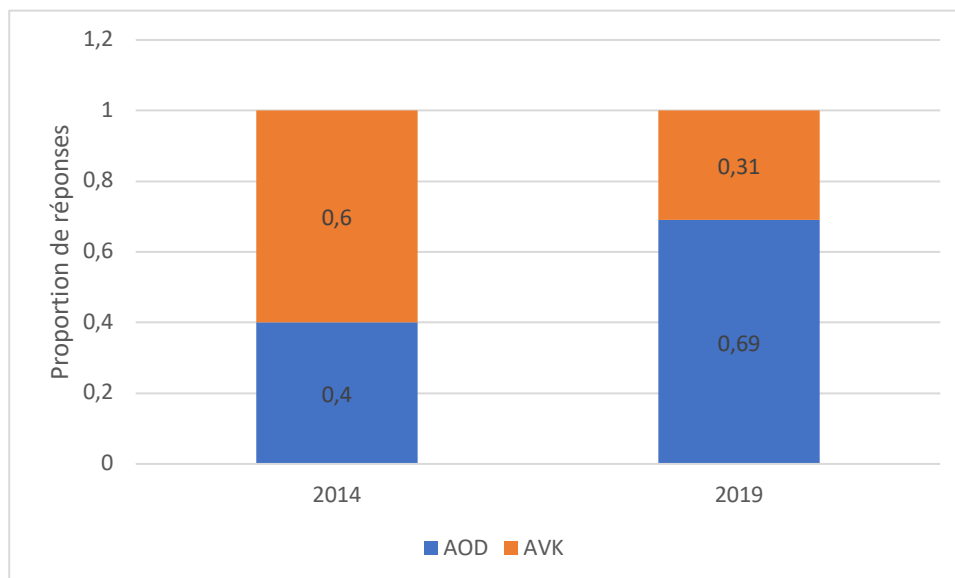
La prescription de l'ELIQUIS est passée de 4% à 99% en cinq ans. La prescription de PRADAXA est passée de 69% à 60%, celle de XARELTO est stable à 94%.

FIGURE 8 : RESULTATS DE L'ENQUETE PARTIE 1 COMPRENANT LES TAUX DE REPONSES ET LEURS INTERVALLES DE CONFIANCE



IV.3.3 Adhésion aux AOD par les médecins généralistes

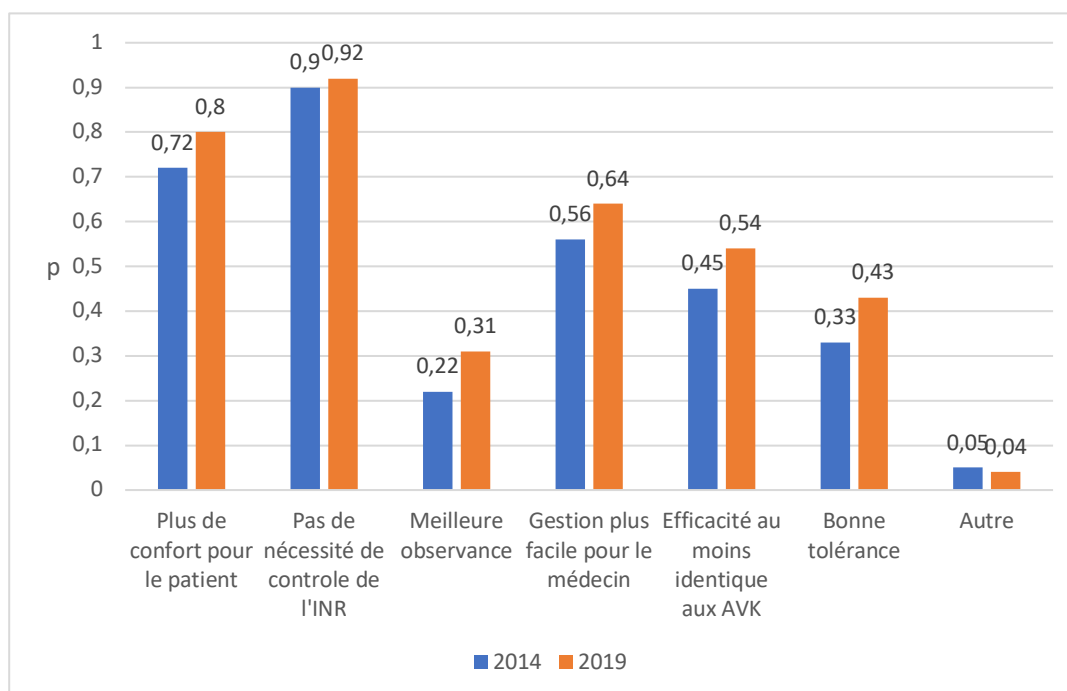
FIGURE 9 : ANALYSE DE LA PREFERENCE DES AOD PAR RAPPORT AUX AVK



Question	P	2014		2019	
		IC	P	IC	P
AOD	0,40	(0,28-0,52)	0,69	(0,60-0,79)	
AVK	0,60	(0,48-0,72)	0,31	(0,21-0,40)	

En 2014 60% des médecins généralistes préféraient les AVK aux AOD. En 2019, 69% des médecins généralistes préféraient les AOD aux AVK.

FIGURE 10 : ANALYSE DES AVANTAGES DES AOD

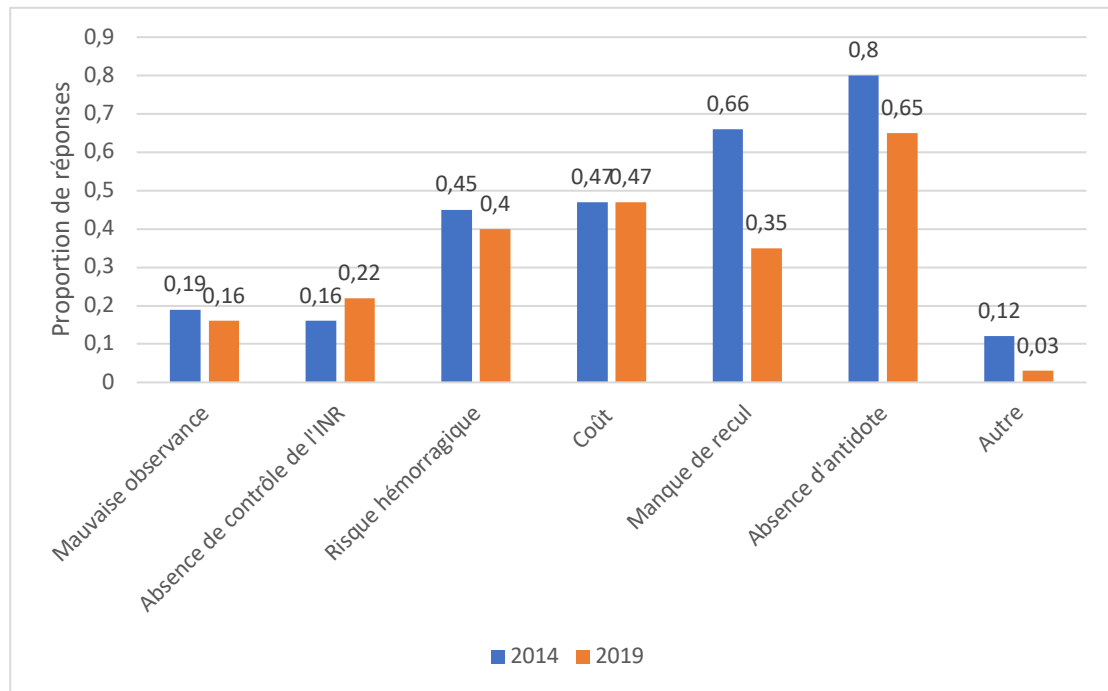


Question	2014		2019	
	P	IC	P	IC
Plus de confort pour le patient	0,72	(0,61-0,83)	0,80	(0,72-0,88)
Pas de nécessité de contrôle de l'INR	0,90	(0,83-0,97)	0,92	(0,86-0,97)
Meilleure observance	0,22	(0,12-0,32)	0,31	(0,21-0,40)
Gestion plus facile pour le médecin	0,56	(0,44-0,68)	0,64	(0,55-0,74)
Efficacité au moins identique aux AVK	0,45	(0,33-0,57)	0,54	(0,44-0,64)
Bonne tolérance	0,33	(0,22-0,44)	0,43	(0,33-0,53)
Autre	0,05	(0,00-0,10)	0,04	(0,00-0,08)

Les trois principaux arguments retenus par les médecins généralistes des deux enquêtes étaient identiques à savoir : l'absence de contrôle de l'INR passant de 90 à 92%, le gain de confort pour le patient passant de 72 à 80% et la gestion plus facile pour le médecin passant de 56 à 64% entre 2014 et 2019.

L'efficacité au moins identique aux AVK, la bonne tolérance et l'observance ont progressé de manière non significative passant respectivement de 45 à 54%, de 33 à 43% et de 22 à 31%.

FIGURE 11 : ANALYSE DES INCONVENIENTS DES AOD

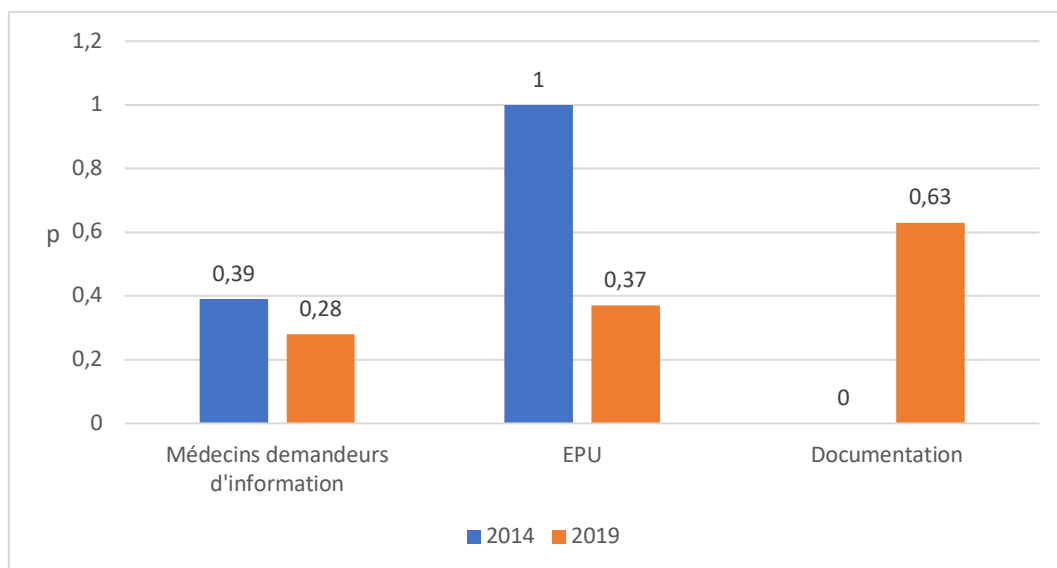


Question	2014		2019	
	P	IC	P	IC
Risque de mauvaise observance	0,19	(0,09-0,29)	0,16	(0,08-0,23)
Absence de contrôle de l'INR	0,16	(0,07-0,25)	0,22	(0,14-0,30)
Risque hémorragique important	0,45	(0,33-0,57)	0,40	(0,30-0,50)
Coût du traitement	0,47	(0,35 0,59)	0,47	(0,37-0,57)
Manque de recul sur l'utilisation	0,66	(0,54 0,78)	0,35	(0,25-0,44)
Absence d'antidote	0,80	(0,70-0,90)	0,65	(0,56-0,75)
Autres	0,12	(0,04-0,20)	0,03	(0,00-0,07)

L'absence d'antidote à 65%, le cout du traitement à 47% et le risque hémorragique important à 40% étaient les principaux inconvénients retenus contre les AOD (contre 80%, 47% et 45% en 2014 respectivement). Le manque de recul a diminué depuis 2014 passant de 66% à 35%. Venait ensuite l'absence de contrôle de l'INR et le risque de mauvaise observance passant de 16% à 22% et de 19% à 16% par rapport à 2014 respectivement.

IV.3.4 Connaissances des AOD

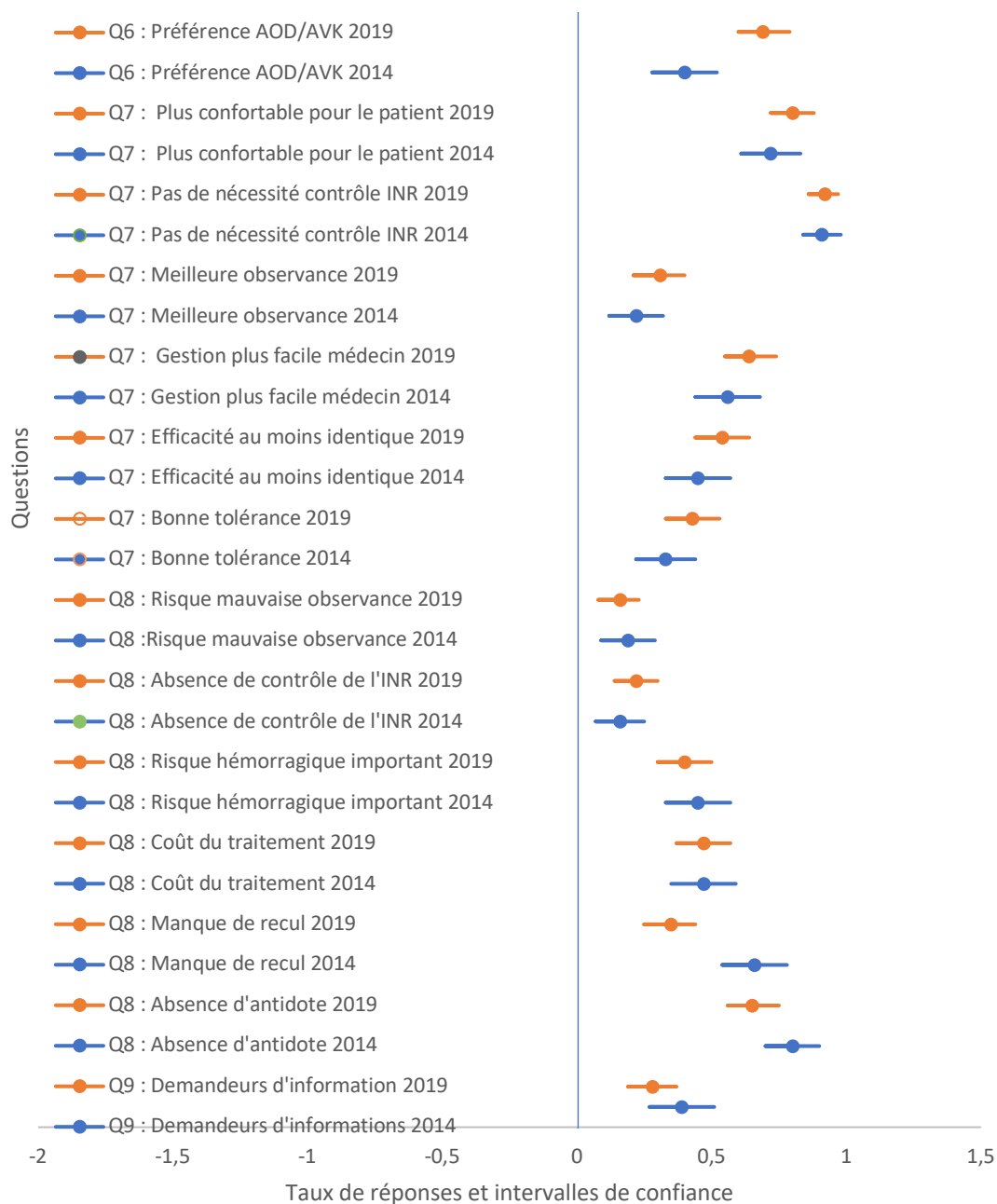
FIGURE 12 : ANALYSE DU BESOIN D'INFORMATION SUR LES AOD



Questions	2014		2019	
	P	IC	P	IC
Demandeurs d'informations	0,39	(0,27-0,51)	0,28	(0,19-0,37)
EPU	1	(1,00-1,00)	0,37	(0,19-0,55)
Documentation	0	0	0,63	(0,45-0,81)

28% des médecins généralistes de notre étude estimaient manquer d'informations sur l'utilisation des AOD, contre 39% en 2014. Dans l'étude précédente, parmi les médecins qui sollicitaient davantage d'information sur les AOD, tous souhaitaient des interventions d'experts dans le cadre d'EPU (85% avec des cardiologues et/ou médecins vasculaires et 15 % avec des médecins de la sécurité sociale). Aucune demande de documentation écrite n'avait été formulée. En 2019, 37 % des médecins demandeurs d'information souhaitaient des EPU, 63% de la documentation.

FIGURE 13 : RESULTATS DE L'ENQUETE PARTIE 2 COMPRENANT LES TAUX DE REPONSES ET LEURS INTERVALLES DE CONFIANCE



V. DISCUSSION

Les résultats montrent qu'en cinq ans le taux de primo prescription en médecine générale reste stable (22% en 2019 contre 20% en 2014) bien que le taux de prescription générale ait augmenté (95% en 2019 contre 82% en 2014). L'adhérence aux AOD semble meilleure puisqu'ils sont actuellement préférés aux AVK (69% en 2019 contre 40% en 2014). Néanmoins, il persiste toujours une certaine méfiance : 40% des médecins de l'étude sont freinés par le risque hémorragique, 65% par l'absence d'antidote (contre 45% et 80% respectivement en 2014). La demande d'information reste présente (28% en 2019 contre 35% en 2014) principalement sous forme de documentation.

V.1. Prescription des AOD

Les recommandations nord-américaines, européennes et françaises s'alignent pour considérer que les AOD sont à l'heure actuelle un traitement de première intention dans les deux principales indications étudiées dans ce travail et pourraient expliquer l'augmentation du taux de prescription en cinq ans. En revanche, la primo-prescription reste une pratique minoritaire car il existe finalement peu de situations où le médecin généraliste peut introduire un traitement anticoagulant sans examen complémentaire ou avis spécialisé préalable. S'ajoute également les patients qui nécessitent une prise en charge hospitalière initiale. Ces résultats sont cohérents avec une étude observationnelle menée en 2016 qui étudiait la prescription des AOD par les médecins généralistes. Cette enquête rapportait un taux de primo-prescription faible en soins primaires de l'ordre de 11,9%. Les cardiologues dans ce travail étaient les spécialistes qui initiaient le plus de traitement par AOD à 62,3% (42). Quant au type de molécule prescrite, le rivaroxaban paraît intégré à la pratique des médecins généralistes puisque le taux de prescription est important et l'était déjà en 2014. Cette molécule bénéficie d'un plus long recul d'utilisation par rapport aux autres AOD puisqu'elle a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2008 dans la prévention des TVP/EP en chirurgie de prothèse de hanche et de genou. Une étude menée en 2016 sur le rôle des cardiologues dans la prescription des AOD par les médecins généralistes a affirmé que 78,3% des médecins en soins primaires prescrivaient du rivaroxaban plutôt qu'apixaban par habitude de prescription (43).

Le taux de prescription de l'apixaban a marqué la plus forte progression dans la présente étude. L'AMM de l'apixaban dans la prévention du risque embolique dans la FANV n'a été obtenue qu'en 2014, expliquant le faible taux de prescription dans l'étude précédente. De plus, d'après une revue systématique et méta analyse en réseau (comparaison indirecte), l'apixaban semble présenter le meilleur bénéfice clinique net dans la FANV mais aussi la MVTE (2). Cette hypothèse pourrait inciter les médecins généralistes souvent sensible au risque hémorragique à prescrire cette molécule. Le dabigatran était l'AOD le moins utilisé par les prescripteurs de l'enquête. On observe même une diminution non significative par rapport à 2014. Ces chiffres sont cohérents avec les données d'utilisation du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIRAM) qui objective une baisse de la prévalence du dabigatran (1). Ceci s'explique d'une part par l'absence de remboursement dans la MVTE ; d'autre part, par le service médical rendu du dabigatran qui a fait l'objet de multiples réévaluations, basculant d'important à modéré dans la FANV en 2018 (44). En cause, l'essai RELY réalisé en ouvert, qui confère un plus faible niveau de preuve que les essais de phase III des autres AOD dans cette indication; le risque majoré de syndrome coronarien aigu (SCA) de cette molécule par rapport à la warfarine ; mais aussi les précautions particulières à prendre chez l'insuffisant rénal en raison d'un taux élevé d'élimination rénale pouvant majorer le risque hémorragique (45).

V.2 Adhésion aux AOD

Les AOD étaient préférés aux AVK dans cette étude, contrairement à l'étude précédente. On observe donc en quelques années un basculement de l'opinion générale envers les AOD. L'absence de suivi d'INR au long cours était l'argument majeur en faveur de l'utilisation des AOD. Ces résultats sont cohérents avec une étude réalisée en 2015 sur la prescription des AOD chez le sujet âgé où 79% des médecins généralistes considéraient l'absence de surveillance biologique comme un avantage (46). Les autres principales raisons étaient liées au confort d'utilisation. Effectivement, si l'on prend l'exemple d'une EP à faible risque traitée en ambulatoire, le traitement par AOD en phase aiguë permet de s'affranchir non seulement d'un traitement parentéral initial (selon le type de molécule) mais aussi du relais anticoagulant parentéral-AVK, nécessitant une surveillance clinique et biologique étroite. Le manque de recul est souvent reproché aux AOD dans de précédents travaux (47)(48). Dans l'enquête, ce frein a été diminué de manière significative entre 2014 et 2019. Les études de pharmacovigilance ont pu peut-être répondre aux questionnements de certains médecins réticents. En 2014 déjà, des études pharmaco-épidémiologiques communiqués par l'Agence Nationale de Sécurité du

Médicament (ANSM) comme NACORA BR ou NACORA switch présentait des résultats satisfaisants sur la sécurité de ces produits avec un risque d'hémorragies majeures comparable aux AVK, même lors d'un switch AVK-AOD (49,50). Depuis, de nombreuses études observationnelles de vraie vie ont été publiées pour but d'analyser l'efficacité et la sécurité des AOD sur des patients moins sélectionnés que ceux des essais de phase III. Les conclusions sont rassurantes notamment sur le risque hémorragique mais leur niveau de preuve reste faible (51,52). Malgré l'apport de ces données, il persiste toujours une méfiance envers les AOD puisque la peur du risque hémorragique se maintient depuis 2014. Seulement un médecin sur deux dans cette étude considère l'efficacité démontrée dans les essais pivots comme un atout des AOD. Les recommandations actuelles se basent pourtant sur ces résultats d'efficacité et de sécurité. L'apparition récente des antidotes n'a pas non plus effacé la crainte du risque hémorragique. L'utilisation de ces molécules est peu répandue, réservée au milieu hospitalier, limitant l'expérience des médecins en soins primaires (53). De plus, il existe actuellement peu d'études les concernant et aucune les comparant aux stratégies alternatives de réversion comme les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) en situation d'urgence.

V.3 Connaissances des AOD

La diffusion d'informations pertinentes relatives à l'utilisation des AOD semble être une solution pour pallier cette réticence constatée chez les médecins généralistes. Même si l'expérience s'accroît et que les demandes de formation diminuent, un travail d'information ciblé semble approprié. Dans la précédente enquête, l'enseignement post universitaire avec des médecins experts était le format souhaité par tous les médecins demandeurs d'information. A cette époque, la pratique des AOD était encore nouvelle et la volonté d'échange avec des médecins spécialisés afin de partager les expériences était légitime. Aujourd'hui la demande de formation est différente. Ces médecins souhaitent moins d'entretiens qu'auparavant et plus de documentation principalement sous forme de livret d'information et de revue scientifique. L'envoi postal ou internet d'un livret d'information annuel par les sociétés savantes, la HAS ou la sécurité sociale pourrait être une solution. Celui-ci comporterait les dernières mises à jour des travaux effectués sur le sujet.

V.4 Forces et faiblesses de l'étude

La force de cette étude est le taux de réponse de 61%, nettement supérieur au 28% de la précédente étude. Il existe plusieurs arguments pour expliquer ce chiffre. Premièrement, le format du questionnaire a pu séduire les participants par sa simplicité d'accès via un lien internet mais aussi par sa rapidité d'exécution de 3 minutes en moyenne. Deuxièmement, sachant que la population d'étude est constituée de médecins ayant une fonction universitaire à la faculté de médecine d'Aix Marseille, la diffusion du questionnaire par le DUMG a dû certainement les inciter à répondre. Le questionnaire a été envoyé à la même population source que celle de 2014 (3) et a ainsi permis la comparabilité des données de manière fiable. Les caractéristiques de base des populations sources des deux études semblaient similaires. Notre travail présente certaines faiblesses. La sélection d'une population source comme les MSU de la faculté entraîne un biais de recrutement et limite probablement la validité externe. En effet, de par leur statut universitaire et leur devoir de formation des internes, ces médecins peuvent être plus à jour des données de la littérature et des recommandations sur les AOD. Il existe également un biais d'information car nous n'avons pas pu déterminer l'âge précis des participants ainsi que leur département d'exercice afin de préserver l'anonymat et la protection des données. L'utilisation d'une méthode quantitative avec des questions fermées ne permet qu'une analyse partielle moins subjective de la perception des médecins.

VI. CONCLUSION

Les résultats de cette étude confirment le changement de paradigme médical depuis l'arrivée des AOD dans la stratégie d'anticoagulation en France. Néanmoins cette enquête soulève certaines réserves quant à l'utilisation des AOD depuis 2014. Des preuves supplémentaires d'efficacité et de sécurité des AOD et de leurs antidotes semblent nécessaires pour convaincre l'ensemble des médecins généralistes français. Les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité en France (54). L'adhérence des médecins généralistes aux traitements de ces pathologies est primordiale. La diffusion d'une information régulière par les sociétés savantes ou la HAS sur les derniers travaux de recherche nous semble pertinente afin de lutter contre cette réticence qui persiste malgré le recul d'utilisation.

VII. ANNEXES

- **Annexe 1 : Tableau 1A Résultats des principaux essais de phase III relatifs aux AOD en phase de traitement (initial et entretien) dans la MVTE**

ESTEIN DVT 2010 (9) : ECR ouvert de non-infériorité (3349 patients)							
Critères	Rivaroxaban	HBPM-warfarine		Analyse statistique			
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	36/1731	2,1	51/1718	3,0	0,68	0,44-1,04	<0,001
Mortalité	38/1731	2,2	49/1718	2,9%	0,67	0,44-1,02	0,06
H M	14/1731	0,8	20/1718	1,2	0,65	0,33-1,30	0,21
HM ou HNMCP	139/1731	8,1	138/1718	8,1	0,97	0,76-1,22	0,77

ESTEIN PE 2012(10) : ECR ouvert de non-infériorité (4832 patients)							
Critères	Rivaroxaban	HBPM-warfarine		Analyse statistique			
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	50/2419	2,1	44/2413	1,8	1,12	0,75-1,68	0,003
Mortalité	58/2419	2,4	50/2413	2,1	1,13	0,77-1,65	0,53
HM	26/2419	1,1	52/2413	2,2	0,49	0,31-0,79	0,003
HM ou HNMCP	249/2419	10,3	274/2413	11,4	0,90	0,76-1,07	0,23

RECOVER I 2009 et RECOVER II 2013 (11): ECR double aveugle de non-infériorité (5107 patients)							
Critères	HBPM-Dabigatran	HBPM-warfarine		Analyse statistique			
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	68/2553	2,7	62/2554	2,4	1,09	0,77-1,54	
Mortalité	46/2553	1,8	46/2554	1,8	1	0,67-1,51	—
Hémorragies M	37/2553	1,4	51/2554	2,0	0,73	0,48-1,11	—
HM ou HNMCP	136/2553	5,3	217/8,5	8,5	0,62	0,50-0,76	—

HOKUSAI VTE 2013 (12) : ECR double aveugle de non-infériorité (8240 patients)							
Critères	HBPM-Edoxaban	HBPM-warfarine		Analyse statistique			
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	130/4118	3,2	146/4122	3,5	0,89	0,70-1,13	<0,001
Mortalité	24/4118	0,58	24/4122	0,58	NE	NE	NE
Hémorragies M	56/4118	1,4	66/4122	1,6	0,84	0,59-1,21	0,35\$
HM ou HNMCP	349/4118	8,5	423/4122	10,3	0,81	0,71-0,94	0,004\$

AMPLIFY 2013 (13) : ECR double aveugle de non-infériorité (5395 patients)

Critères	Apixaban	HBPM-warfarine		Analyse statistique			
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	59/2609	2,3	71/2635	2,7	0,84	0,60-1,18	<0,001
Mortalité	41/2676	0,6	52/2689	1,9	0,79	0,53-1,19	<0,02
Hémorragies M	15/2676	0,6	49/2689	1,8	0,31	0,17-0,55	<0,001\$
HM ou HNMP	115/2676	4,3	261/2689	9,7	0,44	0,36-0,55	<0,001\$

ECR= Essai clinique randomisé, n=nombre d'évènements, HBPM= héparine de bas poids moléculaire, N=nombre total de sujets, p = valeur de p ; RR= risque relatif, IC = intervalle de confiance, p=p value, ETEV : évènements thromboemboliques veineux, HM : Hémorragies majeures, HNMP : hémorragies non majeures cliniquement pertinentes, \$= p value pour supériorité, NE= non estimable.

Les posologies étudiées des différents AOD à la phase de traitement étaient (hors critère de diminution de dose) :

- Rivaroxaban : 15mg x2 pendant 21 jours puis 20mg par jour
- Dabigatran : 150mg x2 après 5 jours d'anticoagulation parentérale
- Edoxaban : 60mg x 2 après 5 jours d'anticoagulation parentérale
- Apixaban : 10mg x2 pendant 7 jours puis 5mg x 2 par jour

○ **Annexe 2 : Tableau 2A Résultats des principaux essais de phase III relatifs au AOD**
en prévention secondaire dans la MVTE

ESTEIN EXT 2009 (18): ECR en double aveugle de supériorité (1196 patients) Suivi à 6 et 12 mois après 12 mois de traitement							
Critères	Rivaroxaban 20 mg		Placebo		Analyse statistique		
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	8/602	1,3	42/594	7,1	0,18	0,09-0,39	<0,001
Mortalité globale	1/598	0,2	2/590	0,3	0,66	0,31-0,97	0,13
H M	4/598	0,7	0/590	0	NA	NA	0,11
HM ou HNMCP	36/598	6	7/590	1,2	5,19	2,3-11,7	<0,001
EINSTEIN CHOICE 2017 (20): ECR en double aveugle de supériorité (3365 patients) Suivi à 12 mois après 6 à 12 mois de traitement							
Critères	Rivaroxaban 20mg		Aspirine		Analyse statistique		
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	17/1107	1,5	50/1131	4,4	0,34	0,20-0,59	<0,001
Mortalité globale	8/1107	0,7	7/1131	0,6	—	—	—
H M	6/1107	0,5	3/1131	0,3	2,01	0,50-8,04	0,32
H M ou HNMCP	36/1107	3,3	23/1131	2,0	1,59	0,94-2,69	0,08
EINSTEIN CHOICE 2017 (20): ECR en double aveugle 3365 patients de supériorité Suivi à 12 mois après 6 à 12 mois de traitement							
Critères	Rivaroxaban 10 mg		Aspirine		Analyse statistique		
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	13/1127	1,2	50/1131	4,4	0,26	0,14-0,47	<0,001
Mortalité globale	2/1127	0,2	7/1131	0,6	—	—	—
H M	5/1127	0,4	3/1131	0,3	1,64	0,39-6,84	0,50
HM ou HNMCP	27/1127	2,4	23/1131	2,0	1,16	0,67-2,03	0,60
REMEDY 2013 (19): ECR en double aveugle (2856 patients) de non-infériorité Suivi jusqu'à 36 mois après 3 mois de traitement							
Critères	Dabigatran 150 mgx2		Warfarine		Analyse statistique		
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	26/1430	1,8	18/1426	1,3	1,44	0,78-2,64	0,01
Mortalité globale	17/1430	1,2	19/1426	1,3	0,90	0,47-1,72	0,74
HM	13/1430	0,9	25/1426	1,8	0,52	0,27-1,02	0,06
HM ou HNMCP	80/1430	4,6	145/1426	10,2	0,54	0,41-0,71	<0,001

RESONATE 2013(19) : ECR double aveugle de supériorité (1343 patients)
Suivi jusqu'à 12 mois après 3 mois de traitement

Critères	Dabigatran 150 mgx2		Placebo		Analyse statistique		
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV	3/681	0,4	37/662	5,6	0,08	0,02-0,25	<0,001
Mortalité globale	0/681	0	1/662	0,3	0,49	0,02-0,46	<0,1
H M	2/681	0,3	0/662	0	NE	NE	1
HM ou HNMCP	36/681	5,3	12/662	1,8	2,92	1,52-5,60	0,001

AMPLIFY EXT 2013 (21) : ECR double aveugle de supériorité (2482 patients)
Suivi 12 mois après fin du traitement initial

Critères	Apixaban 5mgx2		Placebo		Analyse statistique		
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV ou Mortalité	34/813	4,2	96/820	11,6	0,36	0,25-0,53	0,002
Hémorragies M	1/813	0,1	4/829	0,5	0,25	0,03-2,24	0,03
HM ou HNMCP	35/813	4,3	22/829	2,7	1,62	0,96-2,73	-

AMPLIFY EXT 2013 (21) : Étude randomisée en double aveugle (2482 patients)
Suivi 12 mois après fin du traitement initial

Critères	Apixaban 2,5mg x2		Placebo		Analyse statistique		
	n/N	%	n/N	%	RR	IC 95%	p
ETEV ou Mortalité	32/840	3,8	96/829	11,6	0,33	0,22-0,48	0,004
Hémorragies M	2/840	0,2	4/829	0,5	0,49	0,09-2,64	0,02
HM ou HNMCP	27/840	3,2	22/829	2,7	1,20	0,69-2,10	-

ECR = essai clinique randomisé, n=nombre d'évènements, N=nombre total de sujets, p = valeur de p ; RR= risque relatif, IC = intervalle de confiance, p=p value, ETEV : évènements thromboemboliques veineux, HM : Hémorragies majeures, HNMCP : hémorragies non majeures cliniquement pertinentes

○ **Annexe 3 : Score CHA₂DS₂VASC (40)**

CHA₂DS₂-VASC risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA₂DS₂-VASC = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

○ **Annexe 4 : Tableau 3A Résultats des essais de phase III relatifs aux AOD dans la FANV**

RELY 2009 (30): ECR ouvert de supériorité (18113 patients)

Critère d'évaluation	Dabigatran 150 mg x2		Warfarine		Analyses statistiques		
	n/N	%/an	n/N	%/an	OR	IC 95%	p
AVC et/ou ES	134 /6076	1,11	10/6022	1,69	0,66	0,53-0,82	<0,001
Mortalité	438/6076	3,64	249/6022	4,13	0,88	0,77-1,00	0,051
Hémorragies M	375/6076	3,11	397/6022	3,36	0,93	0,81-1,07	0,31
Hémorragies IC	36/6076	0,30	120/6022	0,2	0,40	0,27-0,60	<0,001
Hémorragies GI	133/6076	1,51	120/6022	0,74	1,50	1,19-1,89	<0,001

RELY 2009 (30) : ECR ouvert de supériorité (18113 patients)

Critère d'évaluation	Dabigatran 110mgx2		Warfarine		Analyse statistiques		
	n/N	% /an	n/N	% /an	OR	IC 95%	p
AVC et/ou ES	93/6015	1,54	102/6022	1,69	0,91	0,74-1,1	0,34
Mortalité	226/6015	3,75	249/6022	4,13	0,91	0,8-1,03	0,13
Hémorragies M	322/6015	2,71	397/6022	3,36	0,80	0,69-0,93	0,003
Hémorragies IC	27/6015	0,23	87/6022	0,2	0,31	0,20-0,47	<0,001
Hémorragies GI	133/6015	1,12	120/6022	0,74	1,10	0,86-1,41	0,43

ROCKET AF 2011(31) : ECR en double aveugle de supériorité (14264 patients)

Critère d'évaluation	Rivaroxaban 20mg		Warfarine		Analyse statistique		
	n/N	% /an	n/N	% /an	OR	IC 95%	p
AVC et/ou ES	188/7131	1,71	241/7133	2,16	0,79	0,66-0,96	0,12*
Mortalité	320/7131	4,5	349/7133	4,9	0,88	0,75-1,05	0,15
Hémorragies M	395/7111	3,6	386/7125	3,4	1,04	0,90-1,20	0,58
Hémorragies IC	55/7111	0,5	84/7125	0,7	0,67	0,47-0,93	0,02
Hémorragies GI	1185/7111	11,8	1151/7125	11,4	1,04	0,96-1,13	0,35

ARISTOTLE 2011 (32): ECR double aveugle de supériorité (18201 patients)

Critère d'évaluation	Apixaban 5mg x2		Warfarine		Analyses statistiques		
	n/N	% /an	n/N	% /an	OR	IC 95%	p
AVC et/ou ES	212/9120	1,27	265/9081	1,60	0,79	0,66-0,95	0,011
Mortalité	603/9120	3,52	669/9081	3,94	0,89	0,80-0,99	0,047
Hémorragies M	327/9088	2,13	462/9052	3,09	0,69	0,60-0,80	<0,001
Hémorragies IC	52/9088	0,33	122/9052	0,88	0,42	0,30-0,58	<0,001
Hémorragies GI	105/9088	0,75	119/9052	0,86	0,89	0,70-1,15	0,34

ENGAGE AF 2013 (33) : ECR en double aveugle de non infériorité 21105 patients

Critère d'évaluation	Edoxaban 60mg		Warfarine		Analyses statistiques		
	n/N	% /an	n/N	% /an	OR	IC 95%	p
AVC et/ou ES	182/7035	1,18	232/7036	1,5	0,79	0,69-0,99	<0,001
Mortalité	773/7035	3,99	839/7036	4,35	0,92	0,83-1,01	0,08
Hémorragies M	418/7012	2,75	524/7012	3,43	0,80	0,71-0,91	<0,001
Hémorragies IC	61/7012	0,39	132/7012	0,85	0,47	0,34-0,63	<0,001
Hémorragies GI	232/7012	1,51	190/7012	1,23	1,23	1,02-1,50	0,03

ENGAGE AF 2013 (33): ECR en double aveugle de non-infériorité 21105 patients

Critère d'évaluation	Edoxaban 30mg		Warfarine		Analyses statistiques		
	n/N	% /an	n/N	% /an	OR	IC 95%	p
AVC et/ou ES	253/7034	1,61	106/7036	1,5	1,07	0,87-1,31	0,005
Mortalité	737/7034	3,8	839/7036	4,35	0,87	0,79-0,96	0,006
Hémorragies M	254/7002	1,61	524/7012	3,43	0,47	0,41-0,55	<0,001
Hémorragies IC	41/7002	0,26	132/7012	0,85	0,30	0,21-0,43	<0,001
Hémorragies GI	129/7002	0,82	190/7012	1,23	0,67	0,53-0,83	<0,001

ECR = essai clinique randomisé, n=nombre d'évènements ; N=nombre total de sujets, % = pourcentage, p = valeur de p ; OR= Odds ratio, IC = intervalle de confiance AVC = Accident vasculaire ES = Embolies systémiques HM : Hémorragies majeures, IC : intracrâniennes, GI : gastro-intestinales, *ROCKET AF : p<0,001 dans l'étude de non-infériorité.

○ **Annexe 5 : Résumé des posologies des AOD disponibles en FRANCE dans la FANV et la MVTE (1)**

FANV TVP / EP	PRADAXA (dabigatran)	XARELTO (rivaroxaban)	ELIQUIS (apixaban)
Posologies usuelles	FANV : 300 mg/ jour (soit 150 mg x 2 / j). TVP / EP : 300 mg/jour (soit 150 mg x 2 / j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral. Pas d'ouverture des gélules	FANV : 20 mg / jour en une seule prise. TVP / EP : - 30 mg/jour (soit 15 mg x 2/j) pendant 3 semaines - puis 20 mg / jour en une seule prise pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Possibilité d'écrasement des comprimés.	FANV : 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j). TVP / EP : - <u>traitement de la TVP /EP :</u> 20 mg / jour (soit 10 mg x 2 / j) pendant 7 jours puis 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j). - <u>prévention de la récurrence de TVP / EP :</u> 5 mg / jour (soit 2,5 mg x 2 / j) instauré à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 10 mg/jour ou par un autre anticoagulant. Possibilité d'écrasement des comprimés.
Critères d'adaptation posologique	220 mg / jour (soit 110 mg x 2 / j) : - âge ≥ 80 ans - traitement concomitant par vérapamil Diminution de dose à 220 mg / jour, choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement, pour les groupes de patients suivants : - âge de 75 à 80 ans	Diminution de dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (CICr 15-49 mL/min): FANV : 15 mg/jour en une seule prise TVP/EP : 15 mg x 2/jour pendant 3 semaines puis 20 mg / jour en une seule prise. Une diminution de la dose à 15 mg/jour en une seule prise doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous	FANV : diminution de dose à 5 mg/jour (soit 2,5 mg x 2 / j) chez les patients: - <u>présentant au moins deux</u> des caractéristiques suivantes : • âge ≥ 80 ans • poids ≤ 60 kg • créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) - IR sévère (CICr 15- 29 mL/min)

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Commission de la Transparence : rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. [Internet]. 2016. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf
2. Sterne JA, Bodiala PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21(9):1–386.
3. Michel.Q. Perception de l'utilisation des anticoagulants oraux directs : enquête auprès des médecins généralistes. 2014.
4. Frappé P, Cogneau J. Nouveaux anticoagulants oraux : à qui les prescrivons-nous ? Etude Cacao / phase. :12.
5. VIDAL - Rivaroxaban [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www.vidal.fr/substances/23054/rivaroxaban/>
6. VIDAL - Pradaxa 150 mg gél - Pharmacodynamie [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196-pharmacodynamie.htm>
7. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Sep 2]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
8. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). :22.
9. Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
10. Einstein–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
11. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014 Feb 18;129(7):764–72.
12. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1406–15.
13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):799–808.
14. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005;3(4):692–4.
15. Es N van, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014 Sep 18;124(12):1968–75.
16. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(12):e0144856.

17. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3–14.
18. Buller HR. Once-Daily Oral Rivaroxaban Versus Placebo in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism. the Einstein-Extension Study. *Blood*. 2009 Nov 1;114(22):LBA-2-LBA-2.
19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013 Feb 21;368(8):709–18.
20. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 30;376(13):1211–22.
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 21;368(8):699–708.
22. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014 Nov 1;48(5):565–75.
23. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horblyuk R, et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160064.
24. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712–23.
25. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2018 Sep;118(9):1668–78.
26. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615–24.
27. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017–23.
28. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019 Jan;173:158–63.
29. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2018 Oct 1;170:175–80.
30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
32. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806–17.

33. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
34. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
35. Cohen AT, Hill NR, Luo X, Masseria C, Abariga SA, Ashaye AO. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 15;269:174–81.
36. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constans J, Couturaud F, Delluc A, et al. [Recommendations for best practice in the management of venous thromboembolic disease in adults. Long version]. *Rev Mal Respir*. 2019 Jul 4;
37. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315–52.
38. Authors/Task Force Members:, Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019 Aug 31;
39. fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 24]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf
40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 07;37(38):2893–962.
41. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104–32.
42. Maeder M. Etude descriptive de la Prescription des Anticoagulants Oraux dans des cabinets de Médecine Générale [Internet]. 2016. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1574/1/2016TOU31086.pdf>
43. Pineau ME. Rôle du cardiologue dans la prescription des innovations thérapeutiques par les médecins généralistes de Midi Pyrénées : A propos des anticoagulants oraux directs [Internet]. 2016. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1375/1/2016TOU31072.pdf>
44. PRADAXA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Sep 8]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2826822/fr/pradaxa
45. HAS : Commission de la transparence Avis Dabigatran [Internet]. 2018. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pradaxa_reeval_ao_recours_r163_13_avis1.pdf
46. Carrier M. Évaluation des pratiques des médecins généralistes sur la prescription des anticoagulants oraux directs (dabigatran pradaxa®, rivaroxaban xarelto® et apixaban eliquis®) chez les personnes âgées de plus de 75 ans sur le secteur sanitaire palois. In 2015.

47. Grillet M. Modalités de prescription des anticoagulants oraux directs en 2015-2016 en Aveyron. [Internet]. 2016. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1378/1/2016TOU31064.pdf>
48. Chardon C, Figon S, Université Claude Bernard (Lyon). Perception des anticoagulants oraux directs chez les médecins généralistes en Rhône-Alpes: étude qualitative par focus groups auprès de 19 médecins généralistes. 2017.
49. ANSM: Etude NACORA BR [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 8]. Available from: https://www.snds.gouv.fr/download/Epidemio/NACORA_CNAMTSjuillet2014.pdf
50. ANSM: Etude NACORA-Switch. [Internet]. 2014. Available from: <https://www.ansm.sante.fr › file › NACORA+-etude+ANSMjuillet2014>
51. Douros A, Durand M, Doyle CM, Yoon S, Reynier P, Filion KB. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Drug Saf*. 2019 Jun 7;
52. Moustafa F, Pesavento R, Micco P di, González-Martínez J, Quintavalla R, Peris M-L, et al. Real-life Use of Anticoagulants in Venous Thromboembolism With a Focus on Patients With Exclusion Criteria for Direct Oral Anticoagulants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;103(4):684–91.
53. PRAXBIND, l'antidote spécifique de PRADAXA, est commercialisé à l'hôpital [Internet]. VIDAL. [cited 2019 Sep 8]. Available from: https://www.vidal.fr/actualites/19377/praxbind_1_antidote_specifique_de_pradaxa_est_commercialise_a_1_hopital/
54. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cited 2019 Aug 31]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires>

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



RESUME :

ETUDE : Évolution de la perception de l'utilisation des anticoagulants oraux directs. Enquête auprès de médecins généralistes.

INTRODUCTION : Les anticoagulants oraux directs (AOD) représentent une classe thérapeutique indispensable dans le traitement et la prévention de la maladie veineuse thromboembolique et la prévention des événements emboliques dans la fibrillation atriale non valvulaire. Dès l'arrivée sur le marché des AOD, les médecins généralistes ont présenté une certaine méfiance vis à vis de ces molécules. L'absence d'antidote, le manque de recul et le risque hémorragique sont des facteurs souvent évoqués comme des freins à leur utilisation. L'objectif de cette étude est d'analyser l'évolution de la perception de l'utilisation des AOD en médecine générale par rapport à une étude précédente afin d'évaluer les pratiques en soins primaires et l'adhésion des médecins à ces molécules après plusieurs années de recul.

MATERIEL ET METHODES : Afin de répondre à cet objectif, une enquête prospective a été réalisée auprès de médecins généralistes sous forme de questionnaire centrée sur leurs expériences, et comparée à une enquête précédente traitant du même sujet.

RESULTATS : Les résultats montrent qu'en cinq ans le taux de primo prescription en médecine générale reste stable (22% en 2019 contre 20% en 2014) bien que le taux de prescription générale ait augmenté (95% en 2019 contre 82% en 2014). L'adhérence aux AOD semble meilleure puisqu'ils sont actuellement préférés aux AVK (69% en 2019 contre 40% en 2014). Néanmoins, il persiste toujours une certaine méfiance : 40% des médecins de l'étude sont freinés par le risque hémorragique, 65% par l'absence d'antidote (contre 45% et 80% respectivement en 2014). La demande d'information reste présente (28% en 2019 contre 35% en 2014) principalement sous forme de documentation.

CONCLUSION : Les résultats de l'étude confirment le changement de paradigme médical depuis l'arrivée des AOD dans la stratégie d'anticoagulation en France. Cependant, des preuves supplémentaires d'efficacité et de sécurité des AOD et de leurs antidotes semblent nécessaires pour convaincre l'ensemble des médecins généralistes français. La diffusion régulière d'informations pertinentes relatives à leur utilisation par les sociétés savantes semble être une solution pour pallier cette réticence constatée chez les médecins généralistes.

MOTS CLEFS : anticoagulants oraux directs, fibrillation atriale non valvulaire, maladie veineuse thromboembolique, essai randomisé, méta analyses, revue systématique, efficacité, sécurité, antidotes, médecins généralistes