



HAL
open science

Étude de pratique concernant la gestion des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes picards en cabinet

Mélanie Rats

► **To cite this version:**

Mélanie Rats. Étude de pratique concernant la gestion des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes picards en cabinet. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02964543

HAL Id: dumas-02964543

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02964543>

Submitted on 12 Oct 2020

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

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

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2020

N°2020 - 81

**ÉTUDE DE PRATIQUE CONCERNANT LA GESTION DES
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS PAR LES MÉDECINS
GÉNÉRALISTES PICARDS EN CABINET**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Mention Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 02 Septembre 2020

Par **Mélanie RATS**

Président du Jury :

Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Monsieur le Professeur Éric HAVET

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Pierre-Alain LENGLET

À ma présidente de jury,

Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine vasculaire

Chef du Service de Médecine Vasculaire

*Madame le Professeur, vous me faites l'immense honneur de présider mon jury.
Soyez assurée de mes sincères remerciements et de ma plus profonde
considération.*

À mon juge,

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Pôle "Autonomie"

Monsieur le Professeur, vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Recevez à cette occasion toute ma gratitude et mon profond respect.

À mon juge,

Monsieur le Professeur Eric HAVET

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie – Chirurgie orthopédique

Assesseur du Premier Cycle

Monsieur le Professeur, vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury. Recevez à l'occasion de ce travail mes sincères remerciements et mon profond respect.

À mon juge,

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine interne

Monsieur le Professeur, vous me faites l'honneur de juger mon travail, je vous en remercie. Soyez assuré à l'occasion de ce travail, de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À mon directeur,

Monsieur le Dr LENGLET Pierre-Alain

Docteur en médecine – Praticien hospitalier

Médecine vasculaire

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de m'avoir tant appris et j'espère pouvoir un jour retravailler avec toi, et éventuellement discuter à nouveau de séries, livres, jeux-vidéos et Histoire.

A Benoît, Mon Amour, bientôt dix ans de nous deux. Merci d'avoir partagé avec moi cette dernière décennie. Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ton humour, ta tendresse, ta patience, ton indulgence. Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir épaulée dans les moments les plus durs, de me faire rire, de me faire râler, de m'accompagner chaque jour. Je n'avancerais pas sans toi, tu me rends plus forte mais aussi plus raisonnable.

A ma Mère, Virginie. Tu es la personne que j'admire le plus. Tu es forte, indépendante, intelligente. Tu es celle que j'appelle quand je suis heureuse ou triste. Tu m'as tellement apporté Maman. Nous avons traversé tellement de choses toutes les deux. Tu as toujours été là pour moi, dans les bons et les mauvais moments. Et j'espère que dans les années à venir, il n'y aura que des bons moments.

A mon Père, Roland. 5 ans sans toi. Pour moi c'était hier. Les moments comme celui-ci sont également difficiles depuis que tu n'es plus là. Tu m'as tellement appris. Quand tu es parti, une phrase revenait sans cesse : « Tu sais Mélanie, ton père était tellement fier de toi, il était fier que sa seule fille soit devenue médecin ». J'espère que tu es toujours fier de moi Papa.

A mon beau-père, Maurice. Mon deuxième Papa. La vie est drôle parfois, elle peut être cynique puis remplie de belles surprises. Tu fais partie des belles surprises. Quand tu es entré dans nos vies, ou plutôt je dirais quand nous sommes entrés dans la tienne, tes priorités ont changé. Tu nous as élevés comme tes propres enfants, tu nous as construit un foyer. Aujourd'hui tu comptes pour moi autant que mon père.

A mon petit frère, Maxime. Mon ange qui est devenu grand. Tu as tellement changé. Quand tu es né, et à cause des épreuves que nous avons traversées, j'ai fait de toi ma priorité. C'est encore le cas aujourd'hui. Je serai toujours là pour toi Max.

A mes grands-parents, Odette et Maurice. Vous avez construit pour moi cette bulle de bonheur qui a parsemé mon enfance. Vous m'avez accompagnée, choyée et fait grandir. Vous étiez ma stabilité, une constante sur laquelle je pouvais compter. Aujourd'hui quand je pense à vous, je peux le faire avec le sourire et me rappeler tous ces doux moments. Et sache Mamie que la tradition de la salade de fruits de Noël perdure. Vous me manquez.

A ma grand-mère, Maryvonne. Quand je pense à toi, je ne peux m'empêcher de sourire. Je repense aux après-midis passés ensemble avant d'aller à la gare, à papoter autour du thé et de tes gâteaux qui sont toujours des merveilles. Je suis contente d'être venue faire mes études sur Amiens car ça nous a rapprochées. Et promis, on recommence bientôt.

A Gibi et Mumu. A Maddy et Audrey. Les Noël en famille, les vacances en Vendée (et encore un tour de rond-point), les virées shopping, les moustiques et les automates de Noël. Toutes ces choses qui ont rythmé mon enfance. Et puis, il y a des drames qui apportent de belles histoires. Depuis 5 ans, de nouveaux souvenirs se créent et j'en suis reconnaissante. Donc vivement les prochaines vacances, les prochains anniversaires, les prochaines charlottes au chocolat et les prochains pains surprises.

A Marie-Laure. Merci d'avoir été la tante un peu fofole mais toujours bienveillante. Merci de m'avoir proposé ton aide à chaque fois que j'en ai eu besoin.

A la famille Wanègue. Merci de nous avoir accueillis et soutenus depuis vingt ans. Merci d'être encore là aujourd'hui quoiqu'il arrive.

A ma belle-famille (Triat, Picard, Guche, Deseigne). C'est un mot qui prend tout son sens. Merci pour les repas à rallonge au milieu des petits plats de Marie-Jo, d'éclats de rire, de chansons et de jeux en tout genre.

A Loïc et Virginie. Mes meilleurs amis, une de mes plus belles rencontres. Nous avons évolué ensemble depuis dix ans, les soirées médecine, les week-ends d'intégration, les soirées au fût, les fêtes de Nini. Mais aussi les heures de discussion, les doutes, les joies, les demandes en mariage, les vacances et enfin votre petite puce.

A Hélène, Amandine, Céline, Fanny, Alex, Pauline. Une amitié qui dure depuis 15, 20 et même 25 ans. Nous avons grandi ensemble et nous avons toujours pu compter les uns sur les autres, à travers les drames de chacun mais aussi les immenses joies. Vous êtes ma deuxième famille.

A Aline, tu es ma plus belle rencontre amicale de mes études de médecine. Les heures à la BU mais aussi celles à discuter de tout et de rien. Je suis disponible quand tu veux pour parler sans nécessairement te proposer un cookie à la fin.

A Maxime. Tu n'es plus seulement l'amoureux d'Alex, tu es devenu un ami avec qui j'aime rire et discuter.

A mes co-internes, Juliette, JF, Caro, Hakim, Simon, Marie Po, Sofiane et Charles-Henri. Merci pour les six mois passés avec chacun d'entre vous. Merci pour le soutien mutuel et surtout pour les fous rires.

A Pierre-Alain, François et Aurore. Ce stage au SSR de Montdidier a été le meilleur de mon internat pour tout ce qu'il m'a apporté sur le plan professionnel et aussi humain. Vous m'avez tellement appris et j'espère pouvoir retravailler un jour avec vous.

A Carole, Marc, Matthieu et Amelia. Merci pour ces deux ans et demi de remplacement toujours dans la joie et la bienveillance. Un remplacement près de chez soi c'est bien, mais avec des personnes comme vous c'est encore mieux.

A toutes les équipes médicales et infirmiers de mes stages d'internat qui ont tous joué un rôle très important dans ma formation : les urgences de Péronne, la médecine de Montdidier, la pédiatrie d'Abbeville, le SSR de Montdidier, l'antenne de Psychiatrie du CHU. J'ai une pensée pour Véronique et Jean Daniel qui m'ont donné l'envie de faire mon métier. Et une pensée à Anne Claude, Anne Michèle et Arnaud, j'espère que l'aventure des remplacements continuera longtemps avec vous.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	10
ABRÉVIATIONS	13
PARTIE I : INTRODUCTION	14
PARTIE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES	20
I. QUESTION DE RECHERCHE	20
II. OBJECTIF	20
III. TYPE D'ÉTUDE	20
IV. POPULATION ÉTUDIÉE	20
V. QUESTIONNAIRE	20
VI. RECUEIL DES DONNÉES	21
VII. ANALYSE DES DONNÉES	22
PARTIE III : RÉSULTATS	23
I. ÉTUDE DE L'ÉCHANTILLON	23
1. <i>Taux de participation</i>	23
2. <i>Caractéristiques de l'échantillon</i>	23
3. <i>Formation aux AOD</i>	24
II. RÉPONSES AUX CAS CLINIQUES	25
1. <i>Cas clinique 1 : conduite à tenir en cas de gestes techniques à faible risque hémorragique ne nécessitant pas de consultation anesthésique</i>	25
2. <i>Cas clinique 2 : conduite à tenir en cas d'oubli de prise</i>	29
3. <i>Cas clinique 3 : Interactions médicamenteuses et régime alimentaire</i>	30
4. <i>Cas clinique 4 : Relais des AOD par les AVK</i>	32
5. <i>Cas clinique 5 : AOD et cancer</i>	33
6. <i>Cas clinique 6 : AOD et insuffisance rénale</i>	34
7. <i>Cas clinique 7 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie mineure</i>	36
III. SYNTHÈSE	38
PARTIE IV : DISCUSSION	39
I. FORCES ET LIMITES	39
II. LA FORMATION MÉDICALE	41
III. PRATIQUE ET CONNAISSANCE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DANS LA GESTION DES AOD : DISCUSSION AUTOUR DE CAS CLINIQUES	42
1. <i>Gestes techniques à faible risque hémorragique et sans consultation anesthésique</i>	42
2. <i>Oubli de dose</i>	43

3.	<i>Interactions médicamenteuses et régime alimentaire.....</i>	43
4.	<i>Le relais des AOD par les AVK</i>	45
5.	<i>AOD et cancer</i>	46
6.	<i>AOD et insuffisance rénale.....</i>	47
7.	<i>Conduite à tenir en cas d'hémorragies mineures.....</i>	49
PARTIE V : CONCLUSION		51
PARTIE VI : BIBLIOGRAPHIE		52
PARTIE VI : ANNEXES		57
	ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE	57
	ANNEXE 2 : MAIL ACCOMPAGNANT LE LIEN VERS LE QUESTIONNAIRE.....	60
	ANNEXE 3 : CARTE POUR LES PATIENTS TRAITES PAR AOD	61

ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants oraux directs

ASC : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamine K

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CNGE : Collège national des généralistes enseignants

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CYP 3A4 : Cytochrome P450 3A4

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EP : Embolie pulmonaire

FANV : Fibrillation atriale non valvulaire

FMC : Formation médicale continue

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

INR : International normalized ratio

IRSN : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

MG : Médecin généraliste

MSU : Maître de stages universitaires

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

NFS : Numération de formule sanguine

P-gp : Glycoprotéine P

RSCA : Récit de situation complexe authentique

TVP : Thrombose veineuse profonde

PARTIE I : INTRODUCTION

Les anticoagulants sont des médicaments majeurs puisqu'ils sont indispensables dans la prévention et le traitement des événements ischémiques et thromboemboliques. Depuis plusieurs décennies, les antivitamine K (AVK) sont la classe thérapeutique de référence. Ce sont des molécules que les médecins généralistes (MG) ont l'habitude d'initier et de gérer depuis plusieurs années. Leur utilisation dans la pratique quotidienne semble ancrée et acquise (1). Leurs principaux avantages sont le contrôle de l'observance par l'INR, la présence d'un antidote en cas d'hémorragie et le recul concernant leur utilisation.

La surveillance biologique par l'INR, principalement effectuée par les médecins généralistes, peut avoir un côté rassurant pour la profession médicale et pour les patients, mais représente également une contrainte. En effet, elle génère une mobilisation importante du temps médical pour le médecin, et les prélèvements sanguins itératifs peuvent être une contrainte pour les patients.

Les AVK présentent également d'autres inconvénients tels que leur marge thérapeutique étroite, de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires, ainsi que des effets indésirables conséquents. En 2004 et 2009, les enquêtes ENEIS 1 et 2 (2) (3) (étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins) confirment que les anticoagulants sont au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % pour ENEIS 1 et 31 % pour ENEIS 2 des événements indésirables graves rapportés sont liés au médicament). Les AVK sont à cette époque le chef de file de cette classe pharmacologique.

Depuis 2008, une nouvelle classe d'anticoagulants est apparue : les anticoagulants oraux directs (AOD). En France, ils sont au nombre de trois : le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et le dabigatran (Pradaxa®)(4). Leurs indications se sont développées au fur et à mesure des années (5)(6)(7) :

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV).
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Les AOD se divisent en deux catégories :

- Les inhibiteurs du facteur IIa : dabigatran.
- Les inhibiteurs du facteur Xa : le rivaroxaban et l'apixaban.

La coagulation sanguine conduit à la formation d'un caillot composé de fibrine. Sa synthèse fait suite à une cascade d'activations de facteurs de la coagulation dont les facteurs IIa et Xa font partis (Fig1) (8)

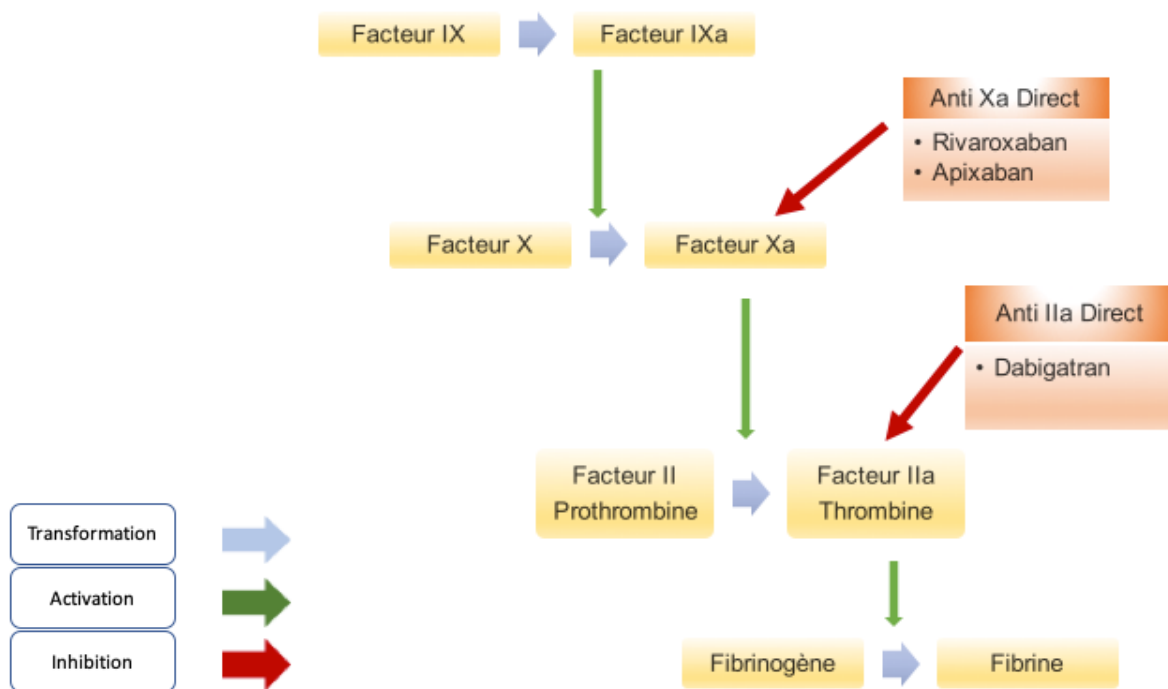


Fig 1 : Mode d'action des AOD

Leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en France fait suite à la réalisation de plusieurs études pivot portant sur la prévention des AVC et des embolies systémiques :

- L'étude RE-LY (9) a permis de montrer la supériorité du dabigatran par rapport à la warfarine en termes d'efficacité (à la posologie de 150mg x 2/j), sans perte potentielle excessive sur les hémorragies majeures. Il était à noter également, une réduction plus importante des hémorragies intracrâniennes que la warfarine.
- L'étude ROCKET AF (10) a établi la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en termes de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique, avec une incidence des hémorragies majeures similaire dans les deux groupes. Dans le groupe rivaroxaban, il y a eu moins d'hémorragies intracrâniennes et fatales que dans le groupe warfarine. Cependant, les hémorragies gastro-intestinales étaient un peu plus importantes dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe warfarine.

- L'étude ARISTOTLE (11) a montré la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine en terme d'efficacité avec une réduction du taux de décès. Une réduction significative du risque hémorragique majeur (incluant les hémorragies intracrâniennes) a été aussi établie.

Elles s'accompagnent d'autres études pivots portant sur le traitement des évènements thromboemboliques :

- L'étude EINSTEIN-DVT (12) (traitement des TVP) a montré la non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement par énoxaparine/AVK en termes d'incidence des récurrences sous forme de TVP symptomatiques et d'EP. La supériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK n'a pas été établie. Il n'y a pas eu de différence entre rivaroxaban et énoxaparine/warfarine sur le risque hémorragique.
- L'étude EINSTEIN-PE (13) (traitement des EP) a établi la non-infériorité du rivaroxaban versus énoxaparine/AVK sur l'efficacité (survenue de récurrence sous forme de TVP et d'EP), et sans différence entre les deux groupes concernant l'incidence des hémorragies. La supériorité du rivaroxaban n'a pu être établie.
- L'étude AMPLIFY (14) (traitement des TVP/EP) a conclu que l'apixaban était non inférieur au traitement énoxaparine/warfarine sur le critère de jugement principal de l'incidence des évènements thromboemboliques veineux récurrents et symptomatiques. Il était à noter également une diminution du risque hémorragique majeur.

En 2014, Ruff et al. (15) a réalisé une méta-analyse regroupant les résultats des études pivots concernant le traitement de la fibrillation auriculaire, afin de de comparer l'efficacité et la sécurité des AOD face aux AVK. Ainsi, il a été retrouvé une diminution significative des AVC ou des évènements emboliques systémiques de 19% dans le groupe AOD par rapport à la warfarine, en lien principalement avec la réduction de l'AVC hémorragique. Il est à noter également une diminution significative de la mortalité toutes causes et des hémorragies intracrâniennes. Cependant, les saignements gastro-intestinaux ont été plus nombreux dans le groupe AOD. Il est important de noter, concernant les méta-analyses qui comparent les AOD au traitement de référence, que tous les anticoagulants ainsi que les populations étudiées et la méthodologie ne sont pas semblables, et que les résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

En dehors des essais pivots, des études en vie réelle ont été réalisées afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque peu connu jusqu'alors, notamment en France avec l'étude NACORA-BR (16). L'objectif principal était de comparer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux

utilisateurs d'AOD (dabigatran et rivaroxaban) et les nouveaux utilisateurs d'AVK, dans les 90 premiers jours de traitement, et quelle que soit l'indication. Il n'a pas été retrouvé une augmentation du risque hémorragique quelle que soit l'indication, ou d'excès de risque thrombotique artériel (AVC ischémique, embolie systémique ou infarctus du myocarde). Ces résultats étaient en accord avec d'autres données de la littérature, notamment avec l'étude canadienne de Jun et al. de 2017 (17) qui ne retrouvait pas d'augmentation du risque d'hémorragie majeure ou de mortalité chez les patients traités par AOD pour un événement thromboembolique comparé au groupe AVK, dans les 90 premiers jours de traitement.

Il est à noter également que les sujets âgés, notamment ceux de plus de 75 ans, étaient peu représentés dans les études pivots. Des méta-analyses ont donc été réalisées comme celle de Sardar et al. (18) afin d'évaluer l'efficacité des AOD et leur sécurité dans cette classe de la population. Ainsi il a été établi que les AOD n'avaient pas provoqué plus d'hémorragies chez les sujets âgés, et leur efficacité était égale ou supérieure au traitement conventionnel. Des études sont actuellement en cours, notamment l'étude VERDICT réalisée par le Pr Mismetti, qui va permettre d'évaluer la prise en charge thérapeutique optimale d'un événement thromboembolique veineux chez des patients fragiles, âgés et insuffisants rénaux.

La commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) de février 2018 (4), lors du rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux, a réévalué les recommandations :

- Concernant l'instauration dans la fibrillation valvulaire non atriale : un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention, en fonction des critères d'âge, de poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient.
- Dans le traitement des TVP, ils peuvent être prescrits en première intention au même titre que les AVK, tout comme dans l'EP, sauf chez les personnes fragiles (>75 ans, insuffisant rénal, faible poids).

Les AOD demeurent néanmoins une classe de molécule qui nécessite des précautions d'emploi et n'est pas exempte de risques. Ainsi, ils bénéficient d'une surveillance, notamment par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), qui publiait en 2014 un rapport (19). Elle y rappelait que le rapport bénéfice/risque positif des anticoagulants, était conditionné par leur bon usage, d'autant plus que les AOD sont une classe de médicaments hétérogènes en termes de recommandations d'utilisation et de profils pharmacologiques. A ce jour, les AOD sont toujours sous surveillance.

Les médecins généralistes côtoient les AOD au quotidien. Cependant, ils sont peu initiateurs et pratiquent surtout le renouvellement. Cette tendance s'est exprimée à travers les entretiens auprès de médecins généralistes, à partir de thèses qualitatives du Dr Leblanc (1) et du Dr Phina-Ziebin (20) en 2015, du Dr Chardon en 2017 (21) et du Dr Duquennoy (22) en 2019. En 2015, dans l'étude prospective du Dr Krieger (23), 70% des MG ont situé leurs prescriptions d'AOD en tant que renouvellement contre 27 % en tant qu'instauration. En 2019, dans sa thèse quantitative, le Dr Martinez retrouvait un taux stable de primo-prescription à 22% comparativement à une étude similaire de 2014. L'étude CACAO (24), organisée par le collège national des généralistes enseignants (CNGE), actuellement en cours, tend à décrire les habitudes de prescriptions des AOD en France et à mieux cerner, en pratique courante de médecine générale, leur balance bénéfices-risque vis-à-vis des AVK. La phase 1 s'est achevée en 2015, 18,2% des patients traités par AOD ont eu une initiation par le MG. Dans la thèse du Dr Leroy (25) en 2017, 62,5% des MG déclaraient ne pas se sentir à l'aise avec l'utilisation des AOD, ce qui pourrait expliquer en partie ces faibles taux d'initiation de traitement.

Cependant les MG accordent des avantages aux AOD. Dès les premières études et encore aujourd'hui (23)(26)(27)(28), un des principaux points mis en avant, est d'abord l'absence de surveillance biologique par INR. Ce premier avantage confère au patient un réel confort lui évitant ainsi les prélèvements sanguins itératifs. De même, le praticien y voit une gestion plus facile et un gain de temps non négligeable. Les MG mettent également en avant leur facilité d'utilisation avec notamment un dosage unique et constant, ne nécessitant pas d'adaptation de dose.

Leur attitude reste nuancée par l'absence de contrôle qui est le principal inconvénient selon les MG, en lien avec l'absence d'antidote qui représente le principal frein à la prescription (1)(21)(23)(28). En effet, seul le dabigatran possède un agent de neutralisation spécifique, l'idarucizumab (PRAXBIND®), arrivé sur le marché français en 2016 (4). Son utilisation ne doit être envisagée qu'en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital, ou pour une urgence chirurgicale. Il est complémentaire aux traitements symptomatiques non spécifiques. Des nouveaux agents de neutralisation spécifiques sont actuellement en cours de développement :

- L'andexanet alfa : agent de neutralisation des anti-Xa.
- Le ciraparantag : agent de neutralisation des anti-Xa dont le fondaparinux, des inhibiteurs de la thrombine (anti-IIa) et des héparines.

Pourtant, malgré cette inquiétude, les MG déclarent, lors des entretiens de la thèse du Dr Duquennoy en 2019 (22), que suite à une pratique sans antidote, ils acceptent cette absence, qui ne représente plus autant un inconvénient pour eux.

Les MG avancent également une absence de recul comme frein à la prescription dans différentes études. Ainsi, le terme de NACO (nouveaux anticoagulants oraux) est toujours utilisé, comme a pu le constater le Dr Duquennoy lors de ses entretiens (22). Cette absence de recul peut engendrer un doute chez les MG quant à l'efficacité et à la sécurité de ces molécules (1)(21). Néanmoins, cet inconvénient tend à diminuer de nos jours (28).

Lors des entretiens de thèses qualitatives (1)(20), les MG témoignaient d'un manque de connaissances sur les traitements avec une persistance d'incertitude liée à une information insuffisante. En effet, dans l'étude du Dr Krieger en 2015 (23), la méconnaissance des molécules représentait un obstacle à la prescription pour 21% des MG. Ce manque de formation était assez redondant dans les études réalisées il y a plusieurs années (25)(27)(29), mais en 2019, lors de la thèse du Dr Martinez (28), seuls 28% d'entre eux souhaitaient davantage d'informations concernant les AOD.

Même si les MG effectuent peu d'initiations d'AOD, ils manipulent ces molécules quotidiennement à travers les renouvellements de traitements. La connaissance des recommandations concernant les modalités de surveillance et de prescription est primordiale. Étant les principaux acteurs dans la gestion des AOD, nous avons jugé intéressant d'étudier l'attitude des MG face à des situations de vie quotidienne, en dehors de tout recours à un spécialiste ou service d'urgence.

PARTIE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. QUESTION DE RECHERCHE

Comment les médecins généralistes picards gèrent-ils les anticoagulants oraux directs dans leur pratique quotidienne au cabinet ?

II. OBJECTIF

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la gestion des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne au cours de l'année 2019, afin de savoir si cette gestion était en accord avec les recommandations.

III. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agissait d'une étude quantitative, descriptive, prospective et de pratique réalisée entre juin et septembre 2019, à travers des cas cliniques exposés via un questionnaire.

IV. POPULATION ÉTUDIÉE

Les critères d'inclusion étaient d'être médecin généraliste picard installé en cabinet.

Les critères d'exclusion étaient les médecins généralistes présentant une spécialité prédominant sur la médecine générale (médecine vasculaire, médecine du sport...), les médecins non installés, les médecins remplaçants, et les médecins exerçant en structure hospitalière.

V. QUESTIONNAIRE

Le questionnaire était composé de deux parties pour un total de 15 questions (annexe 1). Les réponses aux questions étaient anonymes. La première partie interrogeait sur le profil médical avec 4 questions à choix simple et une question à choix multiples (sexe, tranche d'âge, lieu d'exercice, type d'exercice, formation aux AOD).

La seconde partie du questionnaire comprenait les cas cliniques. Il y avait 10 questions indépendantes les unes des autres, illustrant les thèmes choisis. Elles tendaient à refléter des scénarii de la pratique quotidienne au cabinet, en dehors de toute situation d'urgence et donc ne nécessitant aucune prise en charge hospitalière.

Les différents thèmes abordés dans ce questionnaire, concernaient seulement la gestion des AOD à travers :

- Les interactions alimentaires et médicamenteuses.
- La conduite à tenir en cas d'oubli de prise.
- L'hémorragie mineure.
- L'apparition d'une insuffisance rénale.
- La survenue d'un cancer.
- Les gestes techniques à faible risque hémorragique ne nécessitant pas de consultation anesthésique.
- Le relais des AOD par les AVK.

Les modalités de prescription n'étaient pas étudiées. Ces différents thèmes ont été choisis conjointement avec mon directeur de thèse, qui a apporté également des corrections dans l'élaboration des questions.

Les cas cliniques ont été testés auprès de deux médecins remplaçants pour juger de leur faisabilité et de leur compréhension.

VI. RECUEIL DES DONNÉES

Le questionnaire a été diffusé sous format informatique type Google Forms®. Un lien vers le questionnaire était envoyé par mail après présentation du sujet de thèse (modèle en annexe 2). Les médecins généralistes devaient obligatoirement répondre à la question avant de passer à la suivante.

Une liste d'adresses e-mail de médecins généralistes picards a été récupérée auprès de deux autres internes ayant réalisé leur thèse au sein de la faculté de médecine d'Amiens. Cette liste a été vérifiée grâce à l'annuaire du conseil national de l'ordre des médecins et de l'annuaire santé d'ameli.fr, afin d'isoler les médecins généralistes installés. Ainsi, le questionnaire a été envoyé auprès de 212 médecins.

Par ailleurs, un mail a également été envoyé auprès des maîtres de stages universitaires (MSU) via le département de médecine générale d'Amiens, soit 190 médecins.

Deux relances ont été nécessaires, la première deux semaines après l'envoi original du questionnaire et la seconde six semaines après la première relance (septembre 2019). Ainsi le recueil des données a été réalisé de juin à septembre 2019.

VII. ANALYSE DES DONNÉES

Les questionnaires étaient numérotés selon leur ordre de réception. Les réponses aux questions ont été enregistrées dans un tableau sous le logiciel Microsoft Office EXCEL 2016®.

L'analyse univariée a été réalisée par le biais du même logiciel EXCEL®, les résultats étaient exprimés en chiffres absolus et/ou en pourcentages.

Les analyses bivariées ont été permises grâce au logiciel en ligne BIOSTATGV (disponible sur <https://biostatgv.sentiweb.fr/>). En raison de faibles effectifs, le test exact de Fisher a été choisi en retenant un seuil de significativité de 5% ($p < 0,05$).

PARTIE III : RÉSULTATS

I. ÉTUDE DE L'ÉCHANTILLON

1. Taux de participation

Le questionnaire a été envoyé par mail à 402 médecins dont 190 MSU. 91 personnes ont répondu soit un taux de réponse de 22,6 %.

2. Caractéristiques de l'échantillon

Sur les 91 médecins de l'étude, 55 étaient des hommes (60,4%) et 36 des femmes (39,5%) (Fig 2). 24 médecins avaient entre 25 et 35 ans (soit 26,4%), 15 entre 36 et 45 ans (soit 16,5%), 36 entre 46 et 60 ans (soit 39,6%) et 16 avaient plus de 60 ans (soit 17,6 %) (Fig 3). La moyenne d'âge pondérée était de 46,47 ans (en choisissant 66,5 ans pour borner la dernière tranche d'âge, nombre correspondant à la moyenne d'âge de départ à la retraite pour les médecins généralistes libéraux en 2017 (30)).

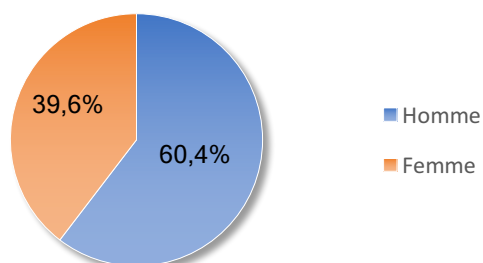


Fig 2 : Répartition Homme / Femme

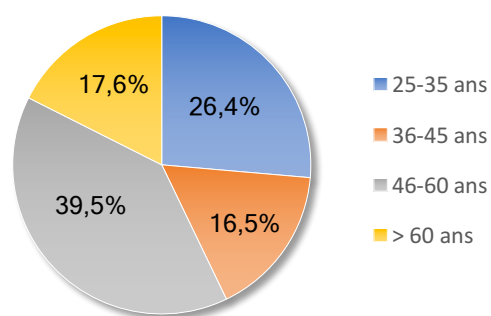


Fig 3 : Répartition des âges

La majorité des médecins interrogés exerçait dans un cabinet de groupe, soit 79 %, contre 21% qui travaillaient seuls en cabinet.

Concernant le milieu d'exercice, 33 médecins travaillaient en milieu rural (soit 36,3%), 32 en milieu semi-rural (soit 35,2%) et 26 en milieu urbain (soit 28,5%).

3. Formations aux AOD

La majorité des médecins interrogés possédait une formation sur les AOD. En effet, seulement deux personnes ont déclaré n'avoir reçu aucune formation (soit 2,2%). Celles qui ont été le plus plébiscitées, étaient les formations médicales continues à 70,3%, puis les présentations par les représentants de laboratoire à 67%, les revues scientifiques à 57,1%, et enfin au cours des études de médecine pendant le cursus hospitalo-universitaire à 34,1% (Fig 4)

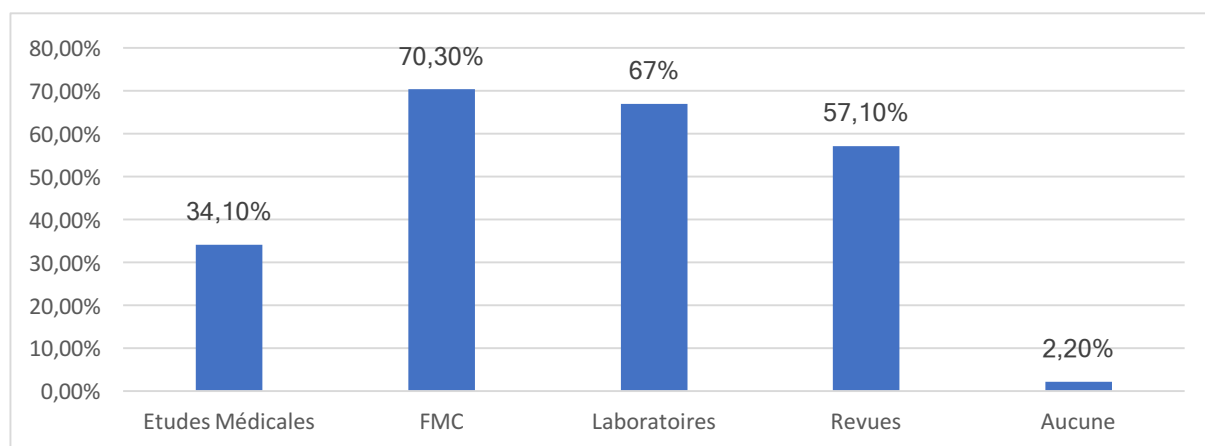
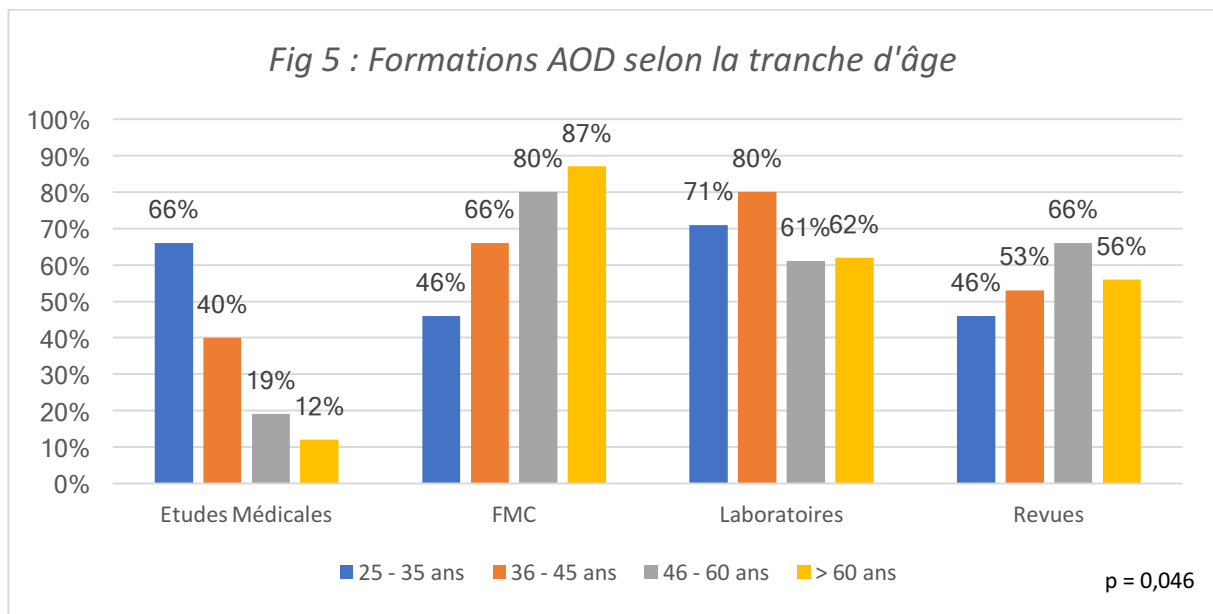


Fig 4 : Formations reçues par les médecins généralistes concernant les AOD

En prenant en compte seulement les médecins ayant reçu une formation sur les AOD, il a été retrouvé une différence significative après test de Fisher, selon l'âge des praticiens. Ainsi, la formation par les études médicales était dominée par la tranche d'âge 25-35 ans, alors que la formation médicale continue intéressait davantage les populations plus âgées (Tableau 1 et Fig 5).

Age	Etudes Médicales	FMC	Laboratoires	Revue	Total	p
25 - 35 ans	16 - 66%	11 - 46%	17 - 71%	11 - 46%	24	0,046
36 - 45 ans	6 - 40%	10 - 66%	12 - 80%	8 - 53%	15	
46 - 60 ans	7 - 19%	29 - 80%	22 - 61%	24 - 66%	36	
> 60 ans	2 - 12%	14 - 87%	10 - 62%	9 - 56%	16	
Total	51	64	61	52		

Tableau 1 : Répartition des différents types de formations aux AOD en fonction de l'âge



II. RÉPONSES AUX CAS CLINIQUES

1. Cas clinique 1 : conduite à tenir en cas de gestes techniques à faible risque hémorragique ne nécessitant pas de consultation anesthésique

a. L'avulsion dentaire

L'avulsion dentaire simple est un geste à faible risque hémorragique, tout comme les avulsions multiples dans un même quadrant (31). Le traitement par AOD doit être poursuivi sans changement. **51,6%** des médecins ont donné la réponse en accord avec les recommandations (Fig 6) 48,4% ont choisi des réponses différentes des recommandations.

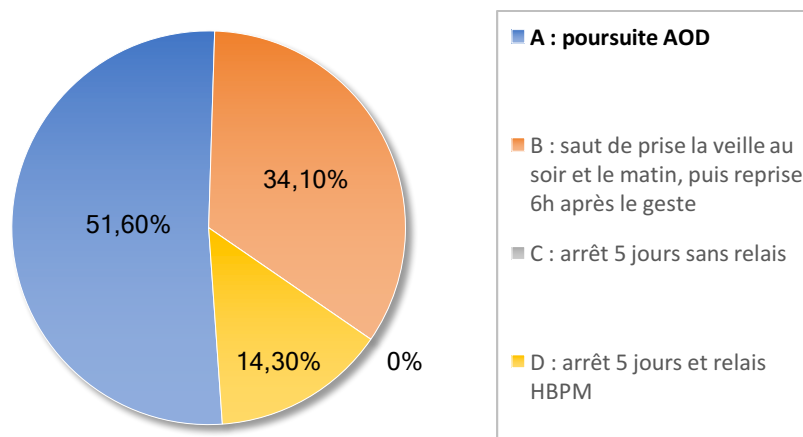
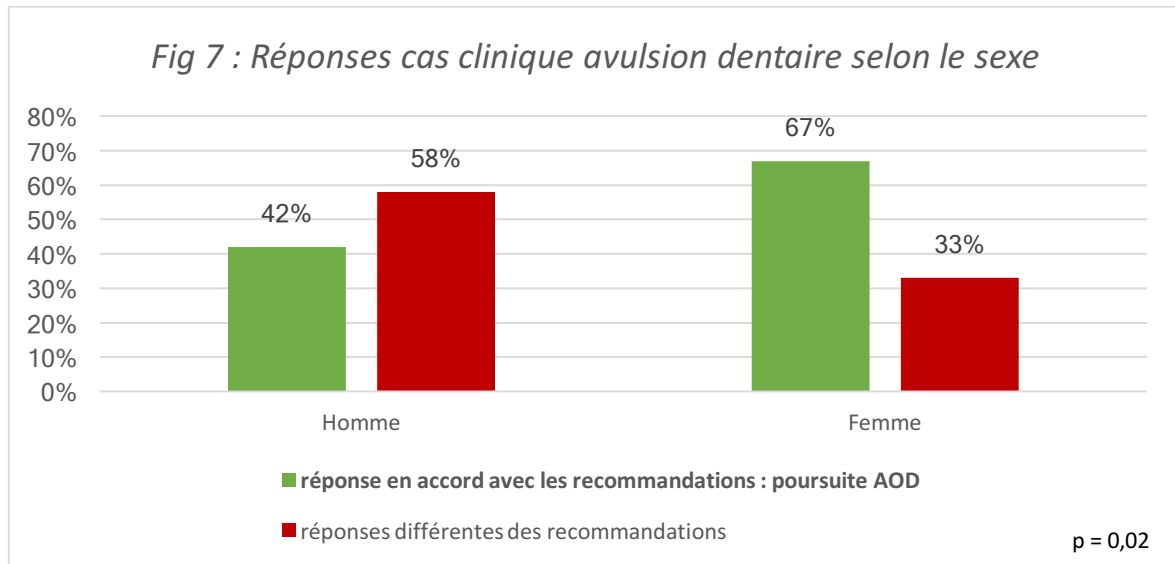


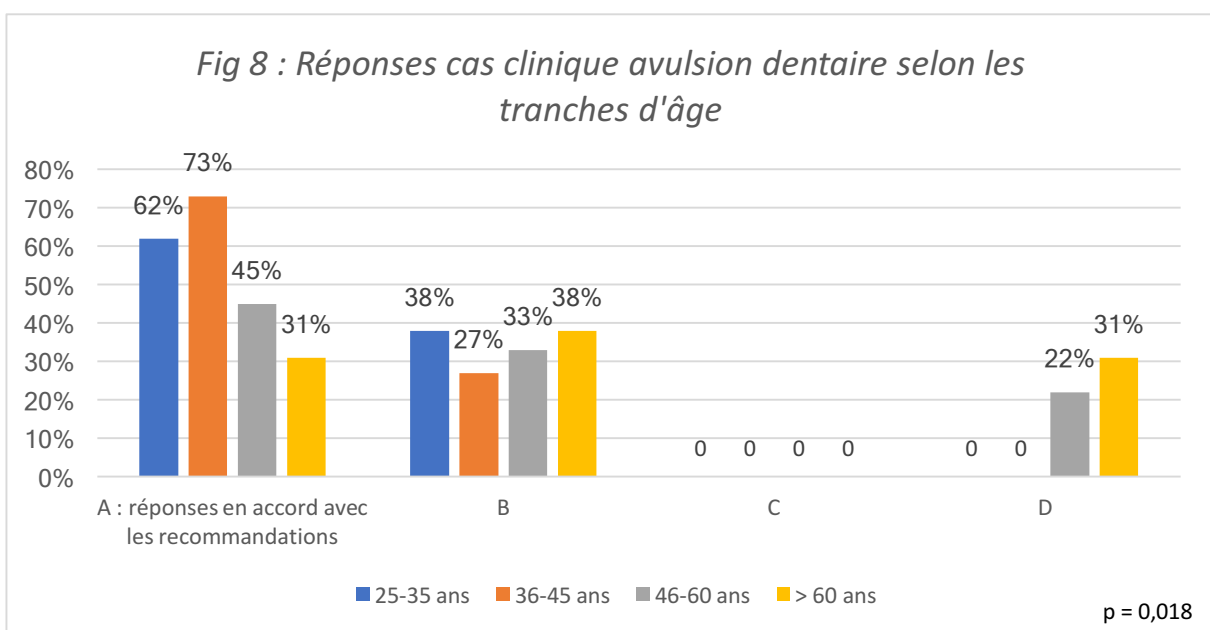
Fig 6 : Réponses cas clinique avulsion dentaire

Concernant cette question, il existait une différence significative selon le sexe ($p = 0,02$) en comparant les groupes « réponse en accord avec les recommandations » et « réponses différentes des recommandations ». Ainsi, les femmes choisissaient plus de poursuivre le traitement par AOD (67%) que les hommes (42%) (Fig 7).



Il existait également une différence significative ($p = 0,018$) selon la tranche d'âge. Les groupes comparés étaient les médecins ayant choisi la réponse A, B, C ou D.

73 % des 36-45 ans et 62 % des 25-35 ans ont poursuivi le traitement sans changement, contre 45 % des 46-60 ans et 31 % des plus de 60 ans (Fig 8). Nous avons donc remarqué que plus la population était jeune, plus ils choisissaient des réponses en accord avec les recommandations.



b. La ponction-infiltration du genou

La ponction-infiltration du genou est considérée comme un geste à faible risque hémorragique, tout comme l'ensemble des ponctions-infiltrations simples articulaires périphériques hors coxo-fémorales (32). Pour cela, la conduite à tenir est de faire un saut de prise la veille au soir et le matin du geste, puis de reprendre 6h après celui-ci (33).

37,4% ont donné la réponse en accord avec les recommandations. 42,9% ont choisi de poursuivre le traitement par AOD sans changement (Fig 9). 62,7% ont donc choisi des réponses différentes des recommandations.

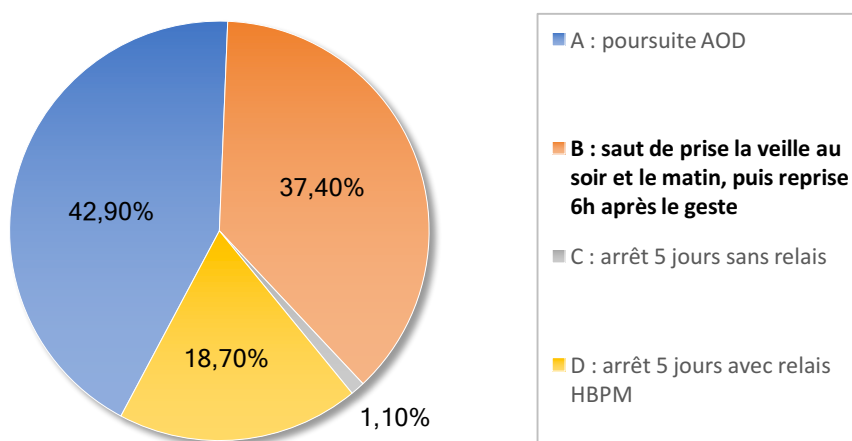
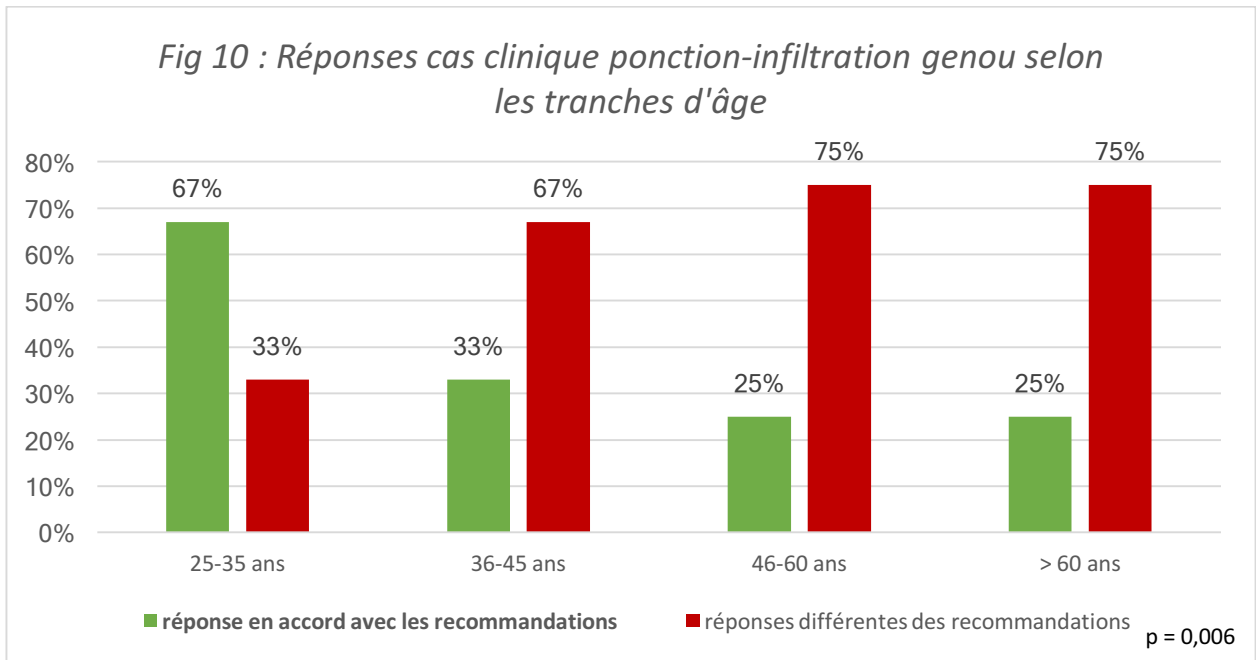
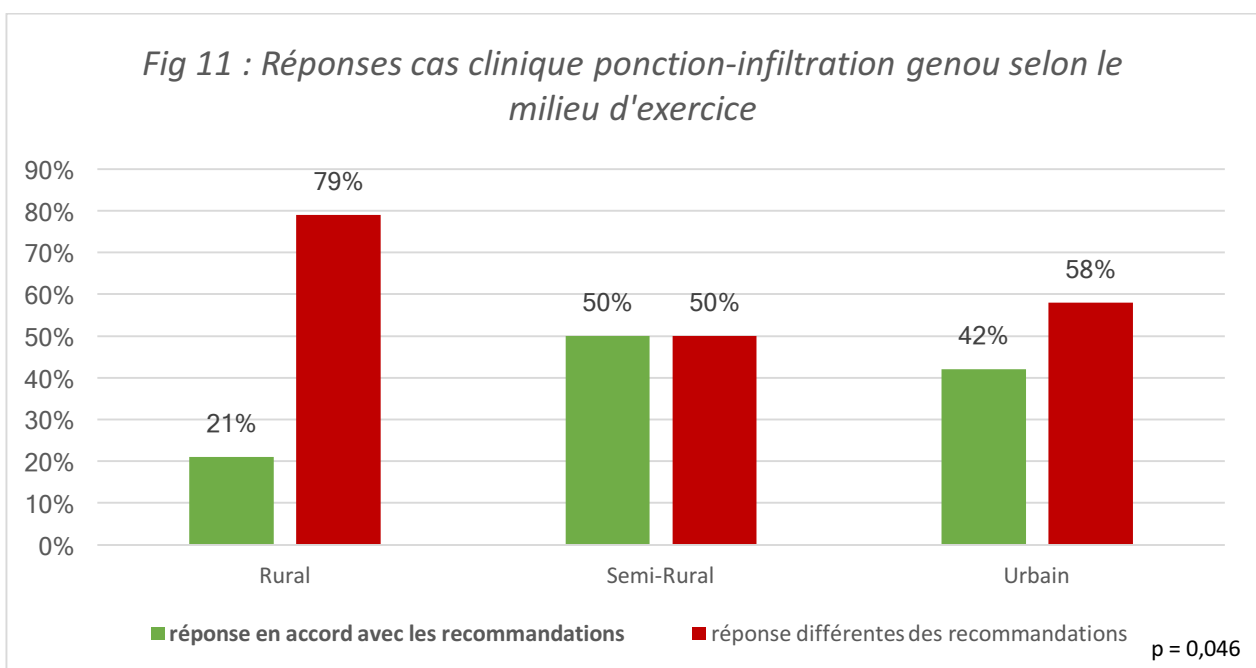


Fig 9 : Réponses cas clinique ponction-infiltration genou

Concernant cette question, il existait une différence significative selon l'âge ($p = 0,006$). Ainsi, 67% des 25-35 ans ont donné la réponse en accord avec les recommandations, contre 33% des 36-45 ans, 25% des 46-60 ans et 25% des plus de 60 ans (Fig 10). Nous avons donc pu remarquer encore une fois, que les médecins jeunes répondaient davantage en accord avec les recommandations.



Il existait également une différence significative selon le milieu d'exercice ($p = 0,046$). Ainsi 79 % des médecins exerçant en milieu rural ont donné des réponses différentes aux recommandations (Fig 11).



2. Cas clinique 2 : conduite à tenir en cas d'oubli de prise

En cas d'oubli de prise, peu importe la molécule, la prise suivante ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée (34). Concernant le dabigatran, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante (6). Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, il convient de ne pas rattraper la dose oubliée. Cette recommandation est applicable pour les traitements AOD en deux prises. Pour le rivaroxaban qui est en une prise quotidienne, le comprimé oublié peut être pris le jour prévu de la prise jusqu'à 12h avant la dose suivante (7).

59,3% des médecins interrogés, ont choisi la réponse en accord avec les recommandations (Fig 12). 40,7% ont choisi une réponse différente des recommandations. Il n'existait pas de différence significative entre les populations.

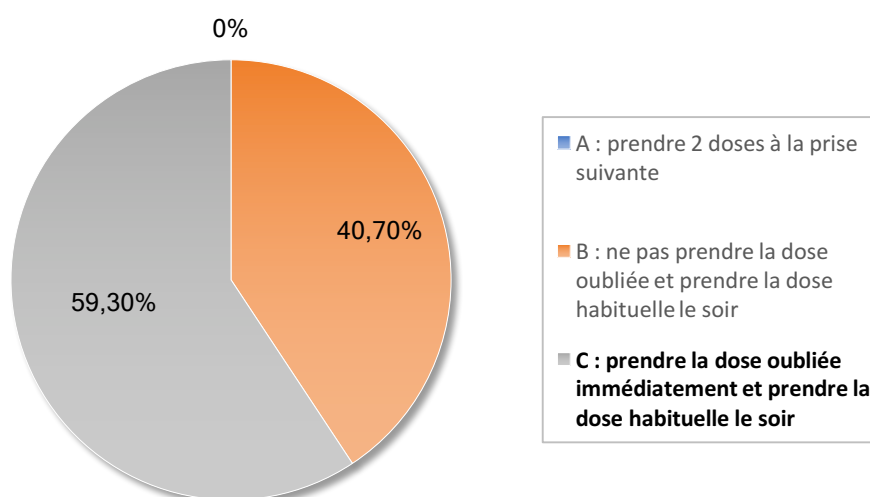


Fig 12 : Réponses cas clinique oubli de dose

3. Cas clinique 3 : Interactions médicamenteuses et régime alimentaire

Les interactions médicamenteuses choisies pour ces cas cliniques ne présentent pas de contre-indications absolues.

a. Interactions médicamenteuses (antibiotiques)

La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP 3A4 (cytochrome P450 3A4) et un inhibiteur modéré de la P-gp (glycoprotéine P), qui interviennent dans l'élimination des AOD. De ce fait, elle présente une interaction avec ces derniers, et notamment le rivaroxaban en augmentant ses concentrations plasmatiques et donc ses effets avec une majoration du risque de saignement (7). Ce n'est pas une contre-indication absolue, mais une association déconseillée.

61,5% des médecins ont donné une réponse en accord avec les recommandations (Fig13). 38,5% des médecins ont choisi des réponses différentes des recommandations. Il n'existait pas de différence significative entre les populations.

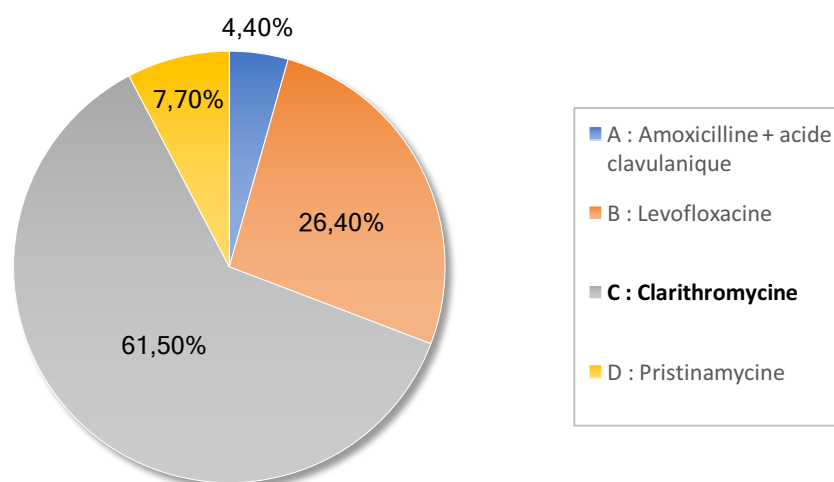


Fig 13 : Réponses cas clinique interactions médicamenteuses (antibiotiques)

b. Interactions médicamenteuses (antidépresseurs)

Les antidépresseurs, type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), possèdent une interaction médicamenteuse avec les AOD, et notamment avec l'apixaban (5). En effet, le risque de saignement est majoré, car ces antidépresseurs agissent sur l'hémostase en inhibant l'agrégation plaquettaire et en diminuant l'adhésion plaquettaire au collagène et au fibrinogène. La vigilance doit donc être accrue en cas d'utilisation conjointe de ces deux molécules.

57,1% des médecins ont choisi la réponse en accord avec les recommandations (Fig 14). 42,9 % ont choisi des réponses différentes des recommandations.

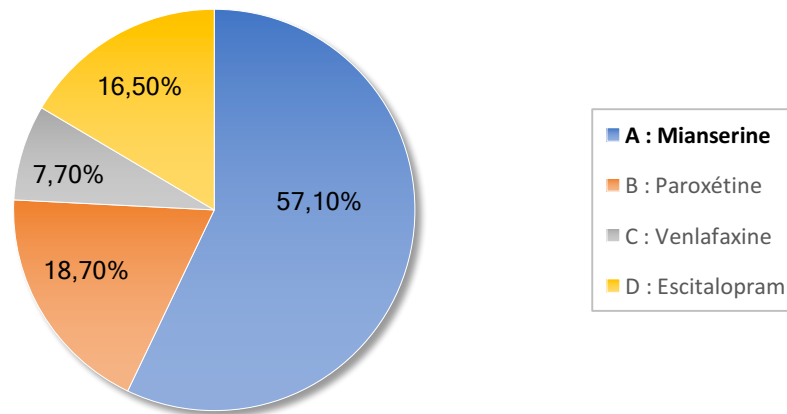
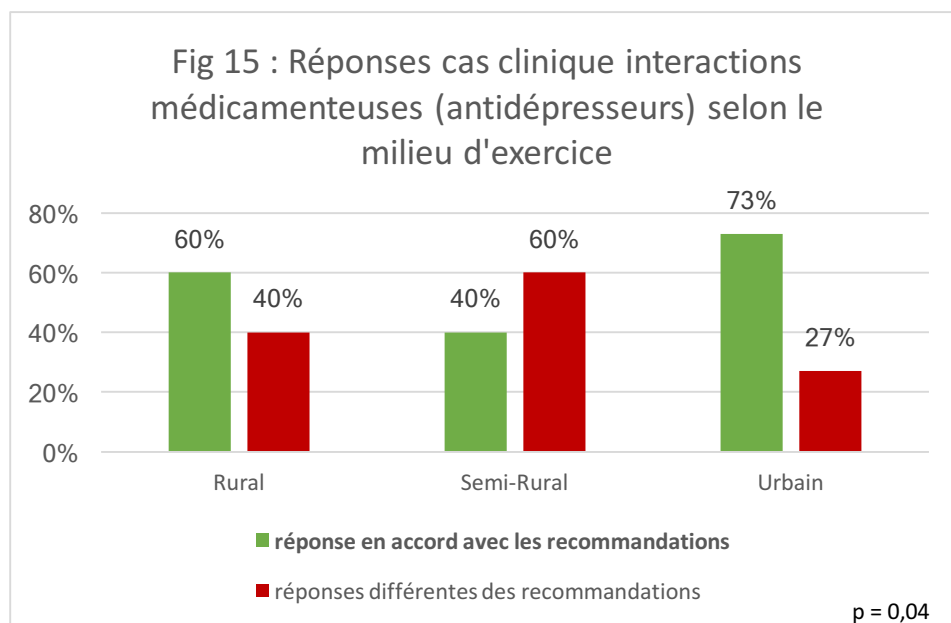


Fig 14 : Réponses cas clinique interactions médicamenteuses (antidépresseurs)

Il existait une différence significative ($p = 0,04$) selon le milieu d'exercice en comparant les groupes « réponse en accord avec les recommandations » et « réponses différentes des recommandations ». Ainsi, les médecins exerçant en milieu urbain et rural ont donné, en majorité, la réponse en accord avec les recommandations, alors que les médecins exerçant en milieu semi-rural ont choisi, en majorité, des réponses différentes (Fig 15).



c. Régime alimentaire

Les AOD ne présentent pas d'interactions avec les aliments contrairement aux AVK. Les patients ne doivent donc pas adopter de régime alimentaire particulier (8).

96,7% des médecins ont choisi la réponse en accord avec les recommandations (Fig 16). Il n'existait pas de différence significative entre les populations.

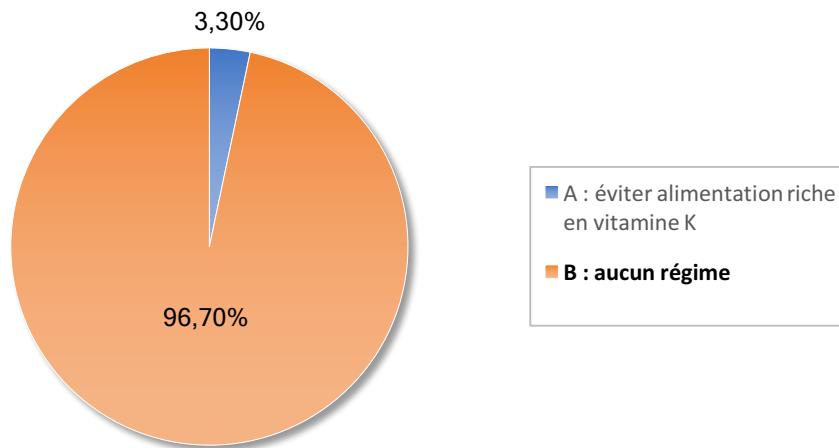


Fig 16 : Réponses cas clinique régime alimentaire

4. Cas clinique 4 : Relais des AOD par les AVK

Lorsqu'il est décidé de remplacer un AOD par un AVK, la HAS préconise de poursuivre le traitement par AOD à l'initiation du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 (34). Après deux jours de coadministration, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'AOD (5)(7). Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale (6) :

- Pour une clairance supérieure à 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran.
- Pour les clairances entre 30 et 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.

61,5% des médecins ont donné une réponse en accord avec les recommandations (Fig 17). 38,5 % ont donné des réponses différentes des recommandations. Il n'existait pas de différence significative entre les populations.

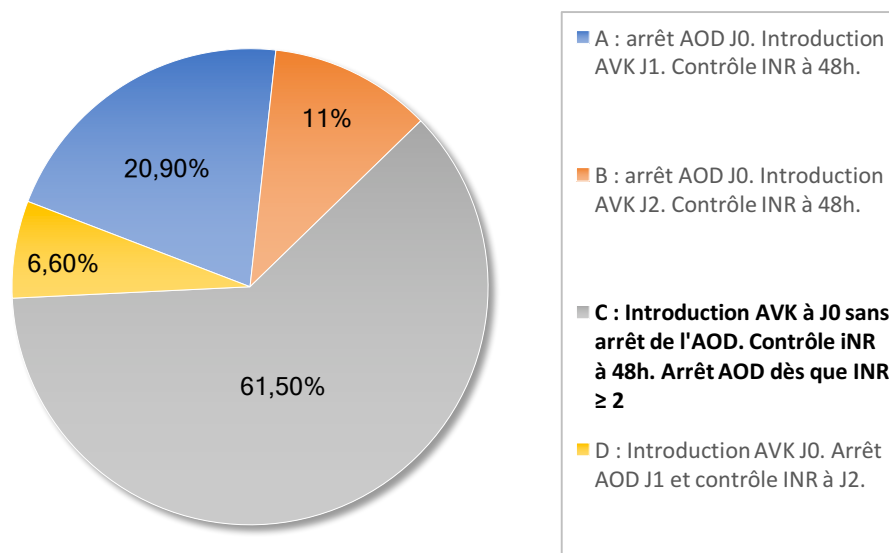


Fig 17 : Réponses cas clinique relais AOD par AVK

5. Cas clinique 5 : AOD et cancer

En novembre 2018, la HAS, via la Commission de la Transparence, émettait un avis défavorable à l'utilisation des différents AOD chez les patients atteints d'un cancer évolutif et présentant une MTEV (maladie thromboembolique veineuse), car cette population était peu représentée dans les études (4). Ainsi, concernant le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés, notamment HBPM à dose curative, HNF et fondaparinux. Au-delà des 10 premiers jours, le traitement par HBPM à dose curative (daltéparine et tinzaparine) doit être poursuivi pendant une durée optimale de 6 mois, ou à défaut 3 mois minimum.

64,8% des médecins ont donné une réponse en accord avec les recommandations (Fig 18). 35,2% ont donné des réponses différentes des recommandations. Il n'existait pas de différence significative entre les populations.

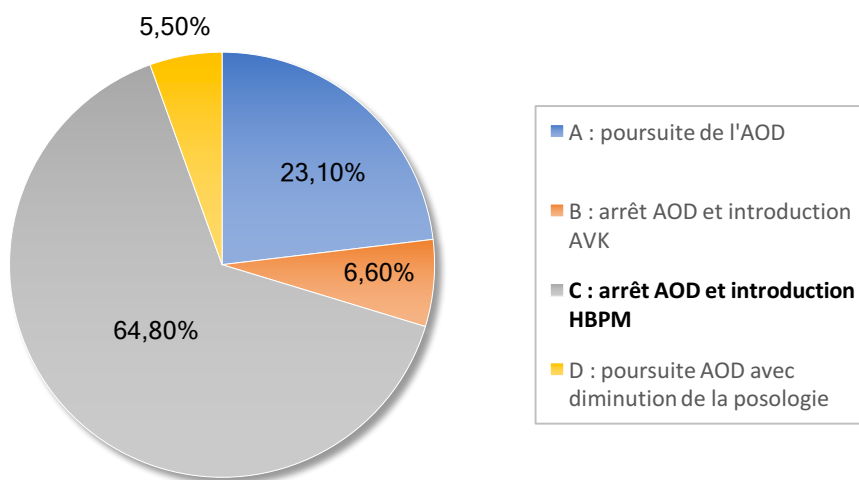


Fig 18 : Réponses cas clinique AOD et cancer

6. Cas clinique 6 : AOD et insuffisance rénale

Les AOD sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale avec une clairance < 15ml/min. Des adaptations posologiques sont parfois nécessaires dès l'apparition d'une insuffisance rénale modérée avec une clairance entre 30 et 49 ml/min. (5)(6)(7)(4). Ces adaptations sont résumées dans le tableau suivant :

	Insuffisance rénale modérée Clairance 30-49 ml/min	Insuffisance rénale sévère Clairance 15-29 ml/min	Insuffisance rénale terminale Clairance < 15 ml/min
RIVAROXABAN	FANV : diminution de la posologie à 15 mg / jour TVP/EP : diminution de la posologie à 15 mg / jour si le risque de saignement prévaut sur le risque thrombotique		Contre-indication
APIXABAN	TVP/EP : pas d'ajustement FANV : diminution de la posologie à 2,5 mg 2 fois par jour si la créatinine > 133 µmol/l et <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80 ans • ou ≤ 60 kg 	TVP/EP : utilisation avec précaution FANV : diminution de la posologie à 2,5 mg 2 fois par jour	
DABIGATRAN	TVP/EP/FANV : diminution de la posologie à 110 mg 2 fois par jour si le patient est à risque de saignement.	Contre-indication	

Tableau 2 : Adaptations posologiques selon la fonction rénale

56% des médecins ont donné une réponse en accord avec les recommandations (Fig 19). 44% ont donné des réponses différentes des recommandations.

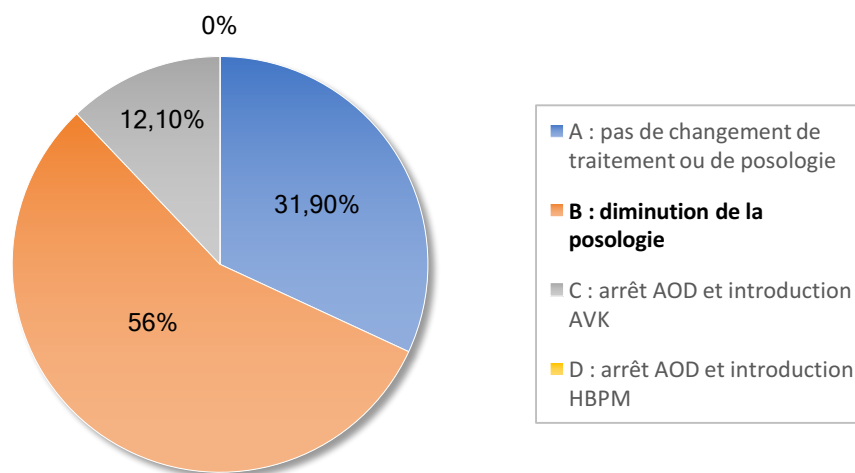
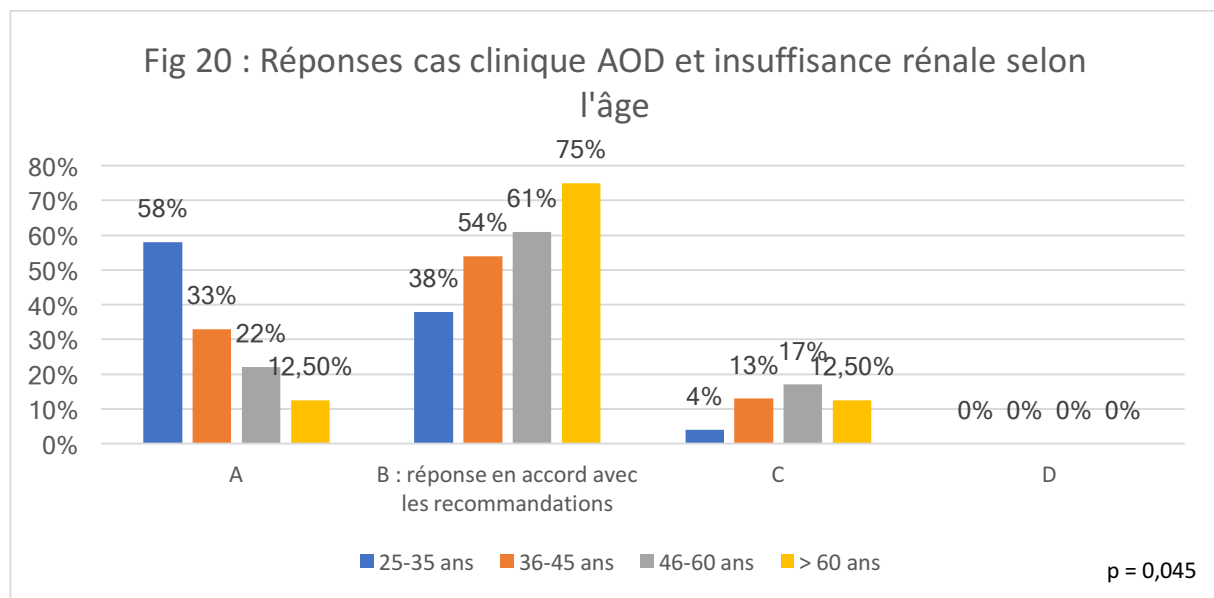


Fig 19 : Réponses cas clinique AOD et insuffisance rénale

Il existait une différence significative ($p = 0,045$) selon l'âge. Ainsi, la réponse en accord avec les recommandations a été choisie par 75% des plus de 60 ans et par 61% des 46-60 ans, alors que les 25-35 ans ont, en majorité, choisi de ne pas faire de changement de posologie (Fig 20). Nous avons donc mis en évidence que plus la tranche d'âge des médecins était élevée, plus ils répondaient en accord avec les recommandations.



7. Cas clinique 7 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie mineure

On distingue deux types d'hémorragies (35) (36):

- Les hémorragies majeures regroupent les saignements qui nécessitent des soins médicaux/chirurgicaux pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ou entraînant une instabilité hémodynamique. Elles sont généralement symptomatiques et peuvent provoquer une diminution de l'hémoglobine ≥ 2 g/dl. Elles peuvent également nécessiter une transfusion sanguine ou une administration d'agents hémostatiques. Elles impliquent le plus souvent un site anatomique critique (intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, digestif, abdominal, thoracique, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome des loges).
- Les hémorragies mineures regroupent les saignements qui peuvent nécessiter des soins médicaux mais qui ne nécessitent généralement pas de transfusion ni d'hospitalisation. Elles sont généralement spontanément résolutive, ne nécessitent pas d'interruption des anticoagulants, et n'impliquent pas de site critique. Elles comprennent l'épistaxis, les hémorroïdes, les ecchymoses, les hémorragies sous-conjonctivales, les hémorragies gingivales, et des saignements liés à un traumatisme mineur.

Concernant les hémorragies mineures, le traitement est d'abord symptomatique et non spécifique, comme la compression mécanique ou un geste hémostatique. Il convient cependant de réaliser une biologie afin de contrôler la fonction rénale et la numération de formule sanguine (NFS), et de rechercher les causes de ce saignement (administration de nouveaux traitements concomitants, dégradation de la fonction rénale, posologie non adaptée). Si le patient ne nécessite pas d'hospitalisation ou de transfusion, et que le saignement s'arrête rapidement, il est préconisé de poursuivre le traitement par AOD. (35)(36)(37) (38)

En cas de saignements mineurs répétés, il peut être envisagé de changer d'AOD (39).

75,8% des médecins ont donné une réponse en accord avec les recommandations (Fig 21). 24,2 % ont donné une réponse différente des recommandations. Il n'existait pas de différence significative entre les populations.

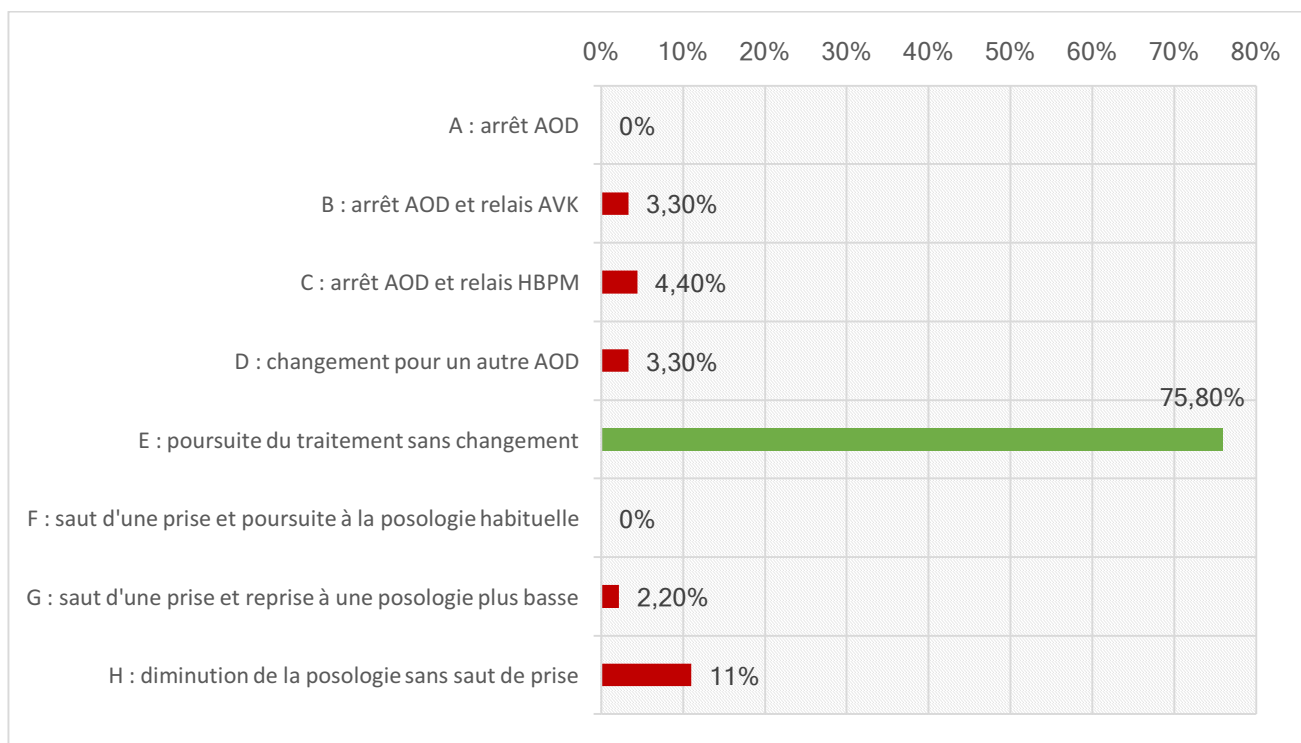


Fig 21 : Réponses cas clinique conduite à tenir hémorragie mineure

III. SYNTHÈSE

Sur les 10 cas cliniques présentés lors de ce questionnaire, 9 cas possédaient une majorité de médecins ayant choisi une réponse en accord avec les recommandations. 7 questions sur 10 comprenaient un taux de bonnes réponses entre 50 et 65 % (Fig 22). Seule la question concernant la ponction-infiltration du genou, possédait une majorité de médecins ayant choisi des réponses différentes des recommandations (62,7%). La question concernant le régime alimentaire était celle qui possédait le plus important pourcentage (96,7%) de réponses en accord avec les recommandations. La question concernant l'avulsion, était celle qui possédait la plus petite différence entre les médecins ayant répondu en accord avec les recommandations (51,6%), et ceux ayant choisi des réponses différentes des recommandations (48,4%).

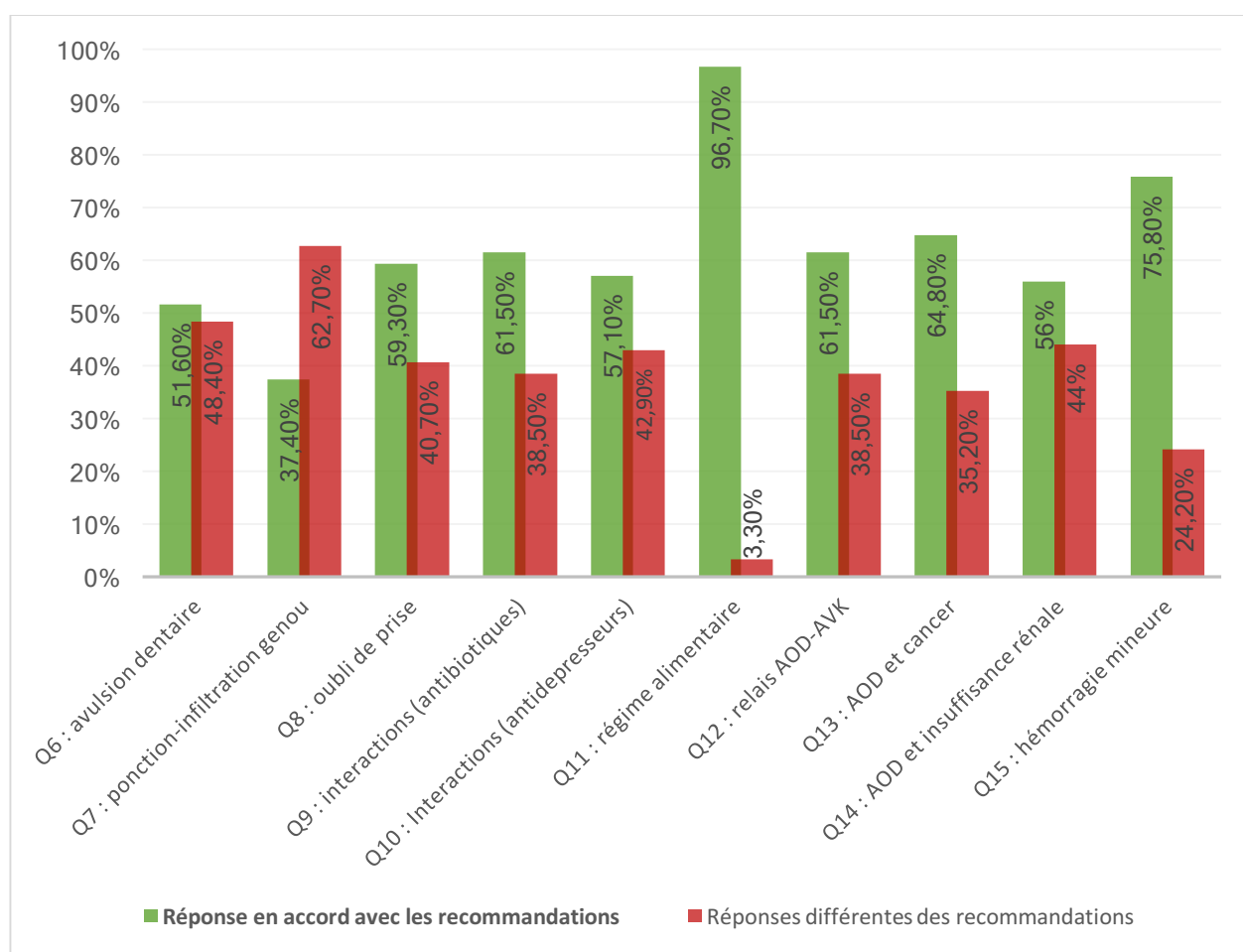


Fig 22 : Synthèse réponses cas cliniques

PARTIE IV : DISCUSSION

I. FORCES ET LIMITES

Bien que le taux de participation soit satisfaisant avec 22,6%, la taille de l'échantillon restait faible entraînant un manque de puissance. Cependant, ce taux était habituel pour ce type d'étude.

Il existait tout d'abord un biais de recrutement. En effet, il n'y a pas eu de sélection par tirage au sort. Mais les médecins ont été contactés soit via une mailing liste transmise par d'autres internes ayant réalisé leur thèse, soit via le DMG car étant MSU. Concernant ces derniers, nous pouvons supposer qu'ils se sentent plus impliqués dans la formation des étudiants, car recevant des externes et des internes. De plus, leur formation peut être différente du reste de la population médicale, grâce aux recherches pour les traces d'apprentissage et les RSCA (récit de situation complexe authentique) réalisés par les étudiants pour leur portfolio. Concernant les médecins contactés via le mailing, nous pouvons supposer qu'ils étaient plus susceptibles de répondre à des questionnaires en ligne car l'ayant déjà fait par le passé. Cette méthode de questionnaire en ligne peut également sélectionner des médecins qui se sentent plus à l'aise en informatique. Cependant, parmi les adresses mails transmises, il a été écarté tout médecin généraliste remplaçant, ou exerçant en structure hospitalière, ou exerçant toutes spécialités pouvant prédominer sur la médecine générale (angiologue, médecin du sport...). Cette vérification a été réalisée par l'annuaire de l'ordre des médecins et l'annuaire santé d'ameli.fr.

Le questionnaire a été envoyé avant les vacances scolaires d'été avec une relance à deux semaines. Afin d'atteindre le plus grand nombre de médecins, une relance a été effectuée à la rentrée du mois de septembre.

La réalisation du questionnaire par Google Forms® , obligeait les médecins à répondre à chaque question. Aucune ne pouvait être omise, écartant ainsi un biais d'évitement.

L'intérêt de cette étude était de proposer des situations, pouvant se rapprocher au plus près de la réalité, à travers des cas simples du quotidien et pouvant prêter question comme cela avait pu être le cas dans ma pratique de médecin généraliste. Nous avons essayé d'aborder le plus de thèmes différents, mais restant en cohérence avec la pratique des médecins généralistes seuls

dans leur cabinet. De ce fait, toutes les prises en charge hospitalières ou nécessitant l'intervention d'un confrère spécialiste n'ont pas été abordées. Les cas cliniques proposés n'étaient pas exhaustifs et ne permettaient pas d'extrapoler à l'ensemble des situations quotidiennes.

De plus, le questionnaire ne présentait seulement que 15 items, permettant une réalisation rapide, et de lutter contre une forme de lassitude. Nous avons choisi des questions fermées et à choix unique afin d'avoir une exploitation des réponses plus aisée, plutôt que des questions ouvertes ou à choix multiples. Cependant, cela nous a apporté un biais d'influence certain.

Le questionnaire a été testé au préalable auprès de confrères et consœurs généralistes afin de juger de la réalisation et de la compréhension des cas cliniques. En effet, le questionnaire a été modifié en tenant compte des remarques soumisees.

Il existait un biais déclaratif, inhérent à ce type d'étude. En effet nous pouvions douter de la fiabilité des réponses. L'anonymisation du questionnaire a permis peut-être de diminuer l'impact de ce biais.

L'échantillon ayant répondu au questionnaire était représentatif de la population médicale picarde concernant le sexe ratio. Ainsi, les femmes représentaient 34 % des médecins généralistes picards en 2015 (40), et elles étaient 39,6% dans notre étude. La moyenne d'âge picarde était un peu plus haute en 2015, soit 53 ans, contre 46,47 ans dans notre étude. Les moins de 35 ans représentaient 12,7% de la population picarde en 2015 contre 26,4% dans notre étude ; les plus de 60 ans représentaient 21,7% en 2015 contre 16,5% dans notre étude. La population de notre étude était donc plus jeune. Ceci peut éventuellement s'expliquer par l'envoi d'un questionnaire informatisé, intéressant des médecins plus jeunes. Il est à noter que ces chiffres datent de 2015 et peuvent avoir évolué depuis cette période, concernant notamment la féminisation de la profession.

II. LA FORMATION MÉDICALE

Dans notre étude, 97,8% des médecins déclaraient avoir reçu une formation concernant les AOD. Ce nombre est similaire à celui rencontré dans la thèse récente du Dr Langlet (41) pour le même item : 96% des médecins avaient reçu une formation sur les AOD, et 67,1% jugeaient avoir reçu une formation suffisante pour prescrire. De nos jours, la formation aux AOD semblent donc s'être généralisée, ce qui n'était pas le cas auparavant. En effet, 62,5% des médecins interrogés par le Dr Leroy en 2017 (25), ne se sentaient pas bien formés. Cette tendance à l'amélioration de la formation au AOD, est confirmée en 2019 par le Dr Martinez (28) : il retrouvait une diminution du manque de formation déclaré par les médecins généralistes entre 2014 (39%) et 2019 (28%). Cependant, ces études portaient essentiellement sur la prescription des AOD et non sur leur gestion quotidienne. Il convient donc de se demander, si les formations médicales permettent de répondre aux attentes des médecins généralistes concernant cet item.

Depuis la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, la formation médicale est obligatoire : le développement professionnel continu a pour objectif le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences, ainsi que l'amélioration des pratiques (42). Dans notre étude, la formation médicale continue était la formation la plus plébiscitée à 70,3%, ce qui peut être expliqué notamment par cette obligation, d'autant plus que la loi en demande une justification. Elles sont choisies par les populations plus âgées (87% pour les plus de 60 ans, 80% pour les 46-60 ans, 66% pour les 36-45 ans). En effet, compte tenu du caractère obligatoire, mais également du taux plus faible de formations hospitalo-universitaires dans ces tranches d'âge, la FMC tient une place de choix.

Les formations par les représentants des laboratoires s'élevaient à 67% dans notre étude. En 2017, le Dr Plewa constatait déjà que les visiteurs médicaux représentaient la principale source d'enseignement (27). Cependant, il convient d'avoir un regard critique vis-à-vis des informations délivrées, compte tenu du rôle de promotion des produits et des objectifs commerciaux qui en découlent.

Les études médicales étaient dominées par les 25-35 ans (66%) et par les 36-45 ans (40%). En effet, les AOD sont une classe médicamenteuse récente puisque apparue en 2008. Compte tenu de l'émergence de ses indications, leur prescription a été intégrée dans la formation hospitalo-universitaire de la dernière décennie.

III. PRATIQUE ET CONNAISSANCE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DANS LA GESTION DES AOD : DISCUSSION AUTOUR DE CAS CLINIQUES

1. Gestes techniques à faible risque hémorragique et sans consultation anesthésique

Nous avons décidé d'aborder ce thème qui peut poser question au praticien qui doit prendre une décision seul. Il a été choisi deux gestes courants mais avec des conduites à tenir différentes, ayant un faible risque hémorragique, et donc ne nécessitant pas de prise en charge hospitalière. L'inquiétude du saignement sous AOD est importante (23), et l'absence d'antidote pour la plupart des molécules peut en être la cause (4). Pour les médecins, la tentation de l'arrêt de la molécule, relayé ou non par une HBPM, peut être présente, même si, selon le type de geste, il n'est pas indiqué. Les gestes à risque hémorragique faible demandent un saut de prise de la molécule, la veille au soir et le matin de l'intervention, avec reprise 6h minimum après celle-ci (à l'heure habituelle) (33). De nombreux gestes de dermatologie, d'endoscopie digestive (43) (gastroscopie par voie buccale, rectosigmoidoscopie, coloscopie sans polypectomie...) et de rhumatologie (32) (infiltrations périarticulaires, ponction-infiltration simple des articulations périphériques hors coxo-fémorales, infiltration canalaire superficielle), suivent ces indications. L'odontologie possède de nombreux actes sans risque ou à faible risque hémorragique, permettant la poursuite du traitement sans arrêt préalable de l'AOD et réalisables en ville (31). Ce thème est celui ayant recueilli le plus de réponses en désaccord avec les recommandations (48,4% pour l'avulsion dentaire et 62,7% sur la ponction-infiltration du genou). Il a été proposé seulement deux cas cliniques différents et les résultats ne pouvaient donc pas être généralisés à l'ensemble des gestes à faible risque hémorragique. Cependant, compte-tenu de ces résultats il conviendrait d'avoir un accès complet, simple et clair à ces recommandations notamment pour les populations plus âgées qui se sont retrouvées en défaut. En 2013, lors de la réalisation de sa thèse, le Dr Peudon avait effectué une revue de la littérature afin de réaliser une fiche de synthèse sur la conduite à tenir concernant la gestion des AOD lors des chirurgies ambulatoires ou des gestes techniques.(44) Bien qu'il soit complet, ce travail est ancien et une actualisation serait intéressante afin d'intégrer les dernières recommandations. Actuellement, le site thromboclic.fr permet une synthèse complète et claire en fonction du geste et de l'AOD.

2. *Oubli de dose*

Les AOD doivent être pris quotidiennement à heure fixe pour assurer leur efficacité. En 2018, les recommandations européennes publiées par European Heart Rhythm Association (39), préconisaient la délivrance d'une carte à tous les patients traités par AOD (annexe 3) et insistaient sur l'éducation à délivrer lors des consultations de renouvellement. Dans l'étude de Rey et al. (45), qui évaluait les connaissances des patients concernant leur traitement anticoagulant, 54% des patients sous AOD étaient informés de la conduite à tenir en cas d'oubli de prise. Ce nombre diminuait (38,1%) quand les patients étaient naïfs de traitement anticoagulant par AVK.

Le travail de thèse du Dr Picaud trouvait des résultats différents : 91,6% des patients sous AOD avaient une attitude adaptée concernant la gestion des oublis et 20,8% prenaient avis auprès d'un professionnel de santé (46).

Dans notre étude, la recommandation qui préconise de ne pas doubler les doses en cas de d'oubli a été suivie, puisque cette réponse n'a été choisie par aucun médecin. Les recommandations européennes indiquent qu'une dose oubliée peut être prise jusqu'à un délai de 50% de l'intervalle entre deux prises (39). Par conséquent, pour un AOD en deux prises par jour, la dose oubliée peut être prise jusqu'à six heures après l'heure prévue de la dernière prise. Pour un AOD en une prise par jour, la dose oubliée peut être prise jusqu'à douze heures après l'heure prévue de la dernière prise. Cependant ces délais peuvent être rallongés s'il existe un haut risque d'AVC et un faible risque de saignement. Dans notre étude, 59,3% des médecins ont choisi d'indiquer au patient de prendre la dose oubliée immédiatement, car le cas clinique était en accord avec le délai des six heures (AOD en deux prises). 40,7% des médecins ont conseillé de ne pas prendre la dose oubliée, et par conséquent de sauter une prise. Cette attitude est déconseillée dans ce contexte, car il y a un risque de perte d'efficacité du traitement. Si le délai d'oubli avait dépassé six heures, les deux attitudes auraient pu être discutées.

3. *Interactions médicamenteuses et régime alimentaire*

Les AOD ne nécessitent pas la mise en place d'un régime alimentaire particulier, contrairement aux AVK qui demandent une attention pour les aliments riches en vitamine K pouvant modifier leur action. Cette question était celle ayant obtenu le plus de bonnes réponses à hauteur de 96,7%. L'absence d'interaction alimentaire est un avantage avancé par les médecins généralistes par rapport aux AVK (27)(47)(48). Cet avantage semble donc acquis par la population médicale. Cependant, il convient de noter que le rivaroxaban nécessite d'être pris

avec un aliment pour optimiser sa biodisponibilité (34). La prise alimentaire concomitante permet une augmentation de l'ASC moyenne de 39% par rapport à une prise à jeun (7).

Les interactions médicamenteuses avec les AOD sont moins nombreuses que pour les AVK (8). Nous avons choisi de n'aborder que deux types d'interactions, et qui pouvaient être moins connues par la population de médecine générale. C'est pour cela que les réponses à ces deux questions ne peuvent être généralisées, à la connaissance sur l'ensemble des interactions aux AOD.

Les principales causes d'interactions médicamenteuses concernant les AOD sont en lien avec le CYP 3A4 et la P-gp (49). En effet, la P-gp est un transporteur transmembranaire qui intervient dans l'élimination rénale et biliaire, alors que le CYP 3A4 permet de métaboliser les molécules et intervient donc dans leur élimination. C'est ainsi que les inhibiteurs du CYP 3A4 et la P-gp peuvent entraîner un risque de saignement par l'augmentation plasmatique des AOD, et donc de leurs effets. Au contraire, les inducteurs du CYP 3A4 et de la P-gp (rifampicine, certains antiépileptiques...) augmentent leur métabolisme et leur élimination entraînant une diminution des effets des AOD. Parmi les puissants inhibiteurs, nous retrouvons les antifongiques azolés tels que le kétoconazole ou les inhibiteurs de la protéase du VIH tels que le ritonavir. Leur administration concomitante avec les AOD n'est donc pas recommandée. D'autres molécules inhibent une seule des voies ou les deux voies de façon plus modérée. C'est le cas de certains macrolides tels que la clarithromycine (puissant inhibiteur du CYP3A4 et inhibiteur modéré de la P-gp). Une augmentation des concentrations plasmatiques des AOD a été observée, et l'interaction entre AOD et clarithromycine pourrait être cliniquement significative chez les patients à haut risque tels que les insuffisants rénaux (5)(6)(7). Les macrolides sont indiqués en cas de suspicion de bactérie atypique dans les pneumopathies aiguës communautaires (50). Il est vrai que la clarithromycine n'est pas contre indiquée quand son administration est concomitante aux AOD, mais son utilisation doit être faite avec précaution. Ceci a pu être une source d'erreur et une mauvaise interprétation pour les 38,5% médecins n'ayant pas choisi la clarithromycine, d'autant plus que le patient du cas clinique n'était pas à risque.

Les traitements modifiant l'hémostase sont également source d'interactions avec les AOD, en augmentant le risque hémorragique. En première ligne, nous retrouvons les AINS bien connus de tous. Mais les antidépresseurs type ISRS et IRSN modifient également l'hémostase, et leur utilisation concomitante avec un AOD peut entraîner des risques de saignement. Les ISRS et IRSN sont indiqués en première intention selon les recommandations de la HAS (51). Le choix de l'antidépresseur chez les patients traités par AOD doit donc être réfléchi, et les médicaments

de la classe des « autres antidépresseurs », tels que la miansérine, doivent être privilégiés en alternative et en première intention. Cette information était connue par 57,1% des médecins de notre étude.

Les interactions médicamenteuses peuvent être source d'augmentation du risque de saignement ou au contraire, de diminution de l'efficacité. Elles ne doivent pas être négligées, et la prescription d'un nouveau traitement chez un patient initialement traité par AOD doit être réfléchi et documentée.

4. Le relais des AOD par les AVK

Les relais AOD par AVK sont courants pour différentes raisons. Dans le travail de thèse du Dr Giaume, près de 60% des médecins généralistes interrogés, avaient déjà effectué un relais AOD-AVK (52). Les causes ont été répertoriées ainsi : 33,3% préférences prescripteurs, 22,2% accidents hémorragiques, 20,4% préférences patients, 9,2% insuffisance rénale et 14,8% effets indésirables ou relais hors recommandations. Dans l'étude observationnelle BROTHER, les switch étaient également présents avec 16,95% pour les patients sous rivaroxaban et 22,59% des patients sous dabigatran (4). De plus, les patients sous AOD ayant été orientés vers un autre anticoagulant oral passaient plus fréquemment sous AVK que sous AOD. Néanmoins, les motifs d'arrêts ou de switch n'étaient pas connus.

L'administration conjointe d'un AOD avec un autre anticoagulant, est contre-indiquée hormis certaines exceptions (5)(6)(7). Parmi celles-ci, nous retrouvons le relais AOD AVK. Il n'y a pas d'argument pour préférer un anticoagulant à un autre, et aucun changement ne doit être fait sans raison évidente (34).

En cas de nécessité d'un changement de traitement au profit d'un AVK, la prise de l'AOD devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 . Les modalités pour le dabigatran sont différentes et dépendent de la fonction rénale. Il est à noter également que l'AOD pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament, et sera de nouveau mesuré 24 heures après la dernière prise de l'AOD (34). Cette notion de chevauchement exceptionnel des deux molécules a été plutôt bien intégrée, puisque 61,5% des médecins de notre étude ont choisi ce protocole. 31,9% des médecins ont choisi des réponses dans lesquelles il n'y avait pas de chevauchement entre AOD et AVK. Il convient de remarquer qu'il a été proposé un nombre restreint de protocoles dans cette question, et que les réponses auraient pu être différentes, si le nombre de propositions était plus important.

5. AOD et cancer

La MTEV chez les patients cancéreux fait l'objet de recommandations spécifiques, compte tenu du risque de récurrences plus important que chez les autres patients, même avec un traitement bien conduit (53). De plus, le cancer est lui-même un facteur de risque de thrombose. La commission de la transparence de la HAS (4), dans son dernier rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants, confirme les recommandations françaises et internationales concernant la prise en charge de la MTEV chez les patients avec cancer actif (54). Pour le traitement initial et jusqu'à dix jours, tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM, peuvent être utilisés (HBPM dose curative, HNF, fondaparinux). Au-delà des dix jours, il est préconisé de poursuivre un traitement HBPM (daltéparine ou tinzaparine) pour une durée de six mois ou à défaut de trois mois minimum. La commission se montre défavorable à l'utilisation des différents AOD chez ces patients, car ils sont peu représentés dans les études pivots (2,5 à 9,4%). Les médecins de notre étude ont suivi les recommandations en vigueur à hauteur de 64,8%. Ces recommandations ont fait l'objet d'études observationnelles montrant une adhésion insuffisante. En 2014, l'étude CARMEN retrouvait un défaut d'adhésion aux recommandations nationales : alors qu'elles étaient bien suivies à 98% lors des dix premiers jours, l'adhésion chutait à 62% au-delà (55). En 2013, dans l'étude de Belhadj Chaidi et al., les recommandations n'étaient respectées que dans 46,9 % des cas pour le choix de la classe thérapeutique et la durée de traitement (56).

Dans notre étude, 23,1% des médecins ont décidé de poursuivre les AOD à la même posologie. Cette prise en charge n'était pas en accord avec les recommandations au moment de la diffusion du questionnaire. Cependant, de nouvelles recommandations internationales ont été publiées dans le *Lancet Oncology* en octobre 2019 (57), après recueil et analyse de toutes les données de la littérature disponibles sur le traitement curatif et préventif de la MTEV en milieu médical et chirurgical chez les patients avec cancer de 1996 à 2019. Les propositions thérapeutiques sont quelque peu modifiées avec l'inclusion des AOD dans l'arsenal thérapeutique. Les recommandations pour le traitement initial proposent :

- Les HBPM pour les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min
- Le rivaroxaban (l'endoxaban n'est pas disponible en France) dès J1, chez les patients ne présentant pas un risque élevé de saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire, et ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min
- L'HNF en cas de contre-indication ou de non-disponibilité des HBPM et des AOD
- Le fondaparinux

Les recommandations pour le traitement d'entretien jusqu'à six mois et pour le traitement au long cours après six mois le cas échéant, sont :

- Les HBPM qui sont à préférer aux AVK chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min
- Les AOD chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min, en l'absence d'interaction médicamenteuse et d'altération de l'absorption gastro-intestinale. Ils sont à utiliser avec prudence en cas de cancer digestif, en particulier les tumeurs du tractus digestif supérieur, compte tenu du risque élevé de saignement avec ces molécules.

Il est à noter que pour les patients insuffisants rénaux sévères avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min, il est recommandé d'utiliser l'HNF avec relais précoce par AVK (dès J1) ou les HBPM avec ajustement de la posologie en fonction de l'activité anti-Xa.

Ces recommandations sont à retrouver sur l'application mobile itac-cme qui a pour but de faciliter leur mise en application.

Néanmoins, nous pouvons nous interroger sur les interactions médicamenteuses possibles entre AOD et traitements anticancéreux, notamment les inhibiteurs et les inducteurs du CYP 3A4 et/ou de la P-gp, en augmentant ou en diminuant les concentrations plasmatiques des AOD. Cependant et à ce jour, il n'existe pas de donnée de pharmacocinétique/pharmacodynamie concernant les interactions entre anticancéreux et AOD, et donc sur les conséquences cliniques (58).

6. AOD et insuffisance rénale

La fonction rénale fait partie des conditions à connaître avant la prescription d'un traitement par AOD, puisque ces molécules ont toutes une élimination rénale, plus ou moins importante. Ainsi suivant la fonction rénale, il existe des contre-indications ou des adaptations de doses à réaliser (5)(6)(7).

La Commission de la transparence se posait la question, lors de la réévaluation du dabigatran en décembre 2014, de la nécessité d'une surveillance biologique du traitement par un dosage plasmatique du dabigatran, en particulier chez les sujets à risque (4). La réflexion s'était ensuite ouverte à l'ensemble des AOD. Différentes procédures ont été lancées et clôturées début 2017 : le CHMP a conclu que le suivi biologique, en ces termes et pour l'ensemble des patients sous AOD, n'était pas recommandé, car les données étaient insuffisantes. Cependant la question des sujets à risque se posait toujours, et c'est pour cela que le CHMP a décidé d'élaborer un

protocole d'étude pour répondre à ces interrogations (le calendrier n'est pas disponible pour le moment).

Le suivi biologique à ce jour, repose donc sur la surveillance annuelle de la fonction rénale et hépatique et sur un dosage de l'hémoglobine. Tous les six mois, la fonction rénale doit être évaluée, chez les sujets de plus de 75 ans, de moins de 60 kg ou si la clairance de la créatinine de départ est comprise entre 30 et 60 ml/min. Tous les trois mois, la fonction rénale doit être évaluée si la fonction rénale de départ était inférieure à 30 ml/min (34).

Pour la surveillance de la fonction rénale, la clairance de la créatinine doit être calculée par la formule de Cockcroft-Gault, celle-ci ayant été utilisée dans les études pivots. C'est donc également à partir de cette formule que les adaptations de doses doivent être réalisées. L'étude de Berod et Martinez a montré que l'emploi du DFG, estimé par l'équation MDRD à la place de la formule de Cockcroft-Gault, entraîne une discordance de posologie dans 24% des cas, avec un risque de minorer ou de majorer le dosage (59). Dans notre étude concernant le cas clinique sur l'insuffisance rénale, la formule utilisée était celle de Cockcroft-Gault, ce qui n'était pas précisé dans l'énoncé, pouvant engendrer une confusion. Cependant toutes les informations étaient disponibles afin de la calculer (âge, poids, sexe, créatinine). Pour ce cas, le calcul en MDRD trouvait une clairance à 45,65 ml/min et donc le patient était toujours en insuffisance rénale modérée.

La surveillance de la fonction rénale est primordiale. Dans une étude de l'Assurance maladie sur le dernier trimestre 2012, la fonction rénale n'était pas surveillée chez près de 10% des patients débutant un traitement par AOD et âgés de 80 ans et plus (60). L'étude observationnelle ENGEL 2 retrouvait, chez près de 95 % des patients sous AOD, au moins une analyse biologique au cours de la première année de suivi, mais pas de précision sur le suivi des patients fragiles. Le Dr Giaume, dans son travail de thèse, a également évalué le suivi de la fonction rénale par les médecins généralistes : elle a été contrôlée tous les trois mois par 47,47% des médecins, tous les six mois par un tiers d'entre eux, tous les ans par 8,08% et absence de surveillance pour 8,08%, mais pas de précision sur les caractéristiques des patients suivis (52). Un peu plus de la moitié des médecins de notre cas clinique adoptait la bonne attitude en diminuant la dose du rivaroxaban, en accord avec les recommandations. Près d'un tiers ne changeait pas de posologie. L'adaptation à la fonction rénale est propre en fonction de l'AOD utilisé, ce qui peut être source de confusion. Ainsi pour le même patient sous dabigatran, la molécule devenait contre-indiquée. Pour le même patient sous apixaban, une diminution de posologie aurait été nécessaire, mais pas en fonction de sa clairance, mais en lien avec sa pathologie, son âge et sa créatinine plasmatique. Un tableau récapitulant les adaptations de

doses selon la fonction rénale a été réalisé, et se situe dans la partie résultats afin d'avoir une vision d'ensemble.

7. Conduite à tenir en cas d'hémorragies mineures

Concernant le risque hémorragique qui est une des craintes des médecins généralistes (28), les études pivots en comparaison à la warfarine dans la FANV, ont montré (9)(10)(11) :

- Une incidence plus faible des hémorragies majeures de tout type avec le dabigatran 110 mg et l'apixaban. Il n'a pas été mis en évidence de différence avec le dabigatran 150 mg et le rivaroxaban.
- Une incidence plus faible des hémorragies intracrâniennes avec l'ensemble des AOD
- Une incidence plus élevée des hémorragies gastro-intestinales avec le rivaroxaban et le dabigatran (aux deux dosages).

L'étude en vie réelle NACORA-BR confirmait les résultats des études pivots, et ne retrouvait pas d'excès de risque hémorragique majeur ou thrombotique chez les patients sous AOD vs AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Cette crainte des hémorragies a probablement motivé, selon la Commission de la transparence, les sous-dosages intentionnels constatés dans les études observationnelles, exposant les patients à une moindre efficacité du traitement (4). Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nice a réalisé une étude, citée par la Commission de la transparence, dans laquelle une non-conformité en termes de posologies recommandées a été observée dans 29% des prescriptions d'AOD. La majorité des prescriptions non conformes était des sous-dosages (71%), liés à des adaptations de doses non correctes dans 81% des cas, et à des posologies hors recommandations dans 19% des cas. Les auteurs supposaient également que les sous-dosages pourraient être liés à la crainte des effets hémorragiques. Dans notre étude, 11% des médecins interrogés ont décidé de réduire la posologie dans ce contexte d'hémorragies mineures non récidivantes et sans complication, probablement par la crainte persistante d'un risque hémorragique

Les hémorragies majeures font l'objet de recommandations multiples, internationales et européennes pour leur prise en charge (36)(39). Cependant, ces hémorragies amènent à une prise en charge hospitalière, et donc concernent à minima les médecins généralistes. Les hémorragies mineures sont également présentes, et sont donc plus du ressort de la médecine générale. Bien qu'elles soient moins source de complications, elles peuvent générer une altération de la qualité de vie. La conduite à tenir concernant la survenue d'hémorragies mineures, occupe naturellement une place moins importante dans les recommandations.

Cependant, elle peut poser question aux médecins généralistes qui se retrouvent confrontés régulièrement à cette situation. En premier lieu, le traitement est symptomatique et un contrôle biologique doit être réalisé (fonction rénale et NFS). La poursuite du traitement sans changement de dose est à privilégier si l'hémorragie cède spontanément et qu'elle ne nécessite pas d'hospitalisation (36). Cette prise en charge a été choisie par trois quarts des médecins interrogés dans notre étude. Pour d'autres comités de recommandations, il peut être licite de retarder la prochaine prise d'AOD ou de suspendre une prise au maximum (39). En cas d'hémorragies mineures récidivantes, un changement d'AOD peut être envisagé (39). Cette prise en charge a été choisie par 3,3% des médecins de notre étude.

PARTIE V : CONCLUSION

Notre étude a permis d'appréhender la gestion des AOD par les médecins généralistes en cabinet. A travers des cas cliniques simples, nous avons voulu être au plus près des consultations de médecine générale, et soulever des questions de pratiques courantes concernant les AOD. Sur les dix questions posées, neuf comprenaient une majorité de réponses en accord avec les recommandations. Même si ce résultat peut s'avérer satisfaisant, la majorité des questions (7 sur 10) comprenait un taux de bonne réponse entre 50 et 65%. La prescription des AOD se développe de plus en plus au sein de la médecine générale, bien que les médecins généralistes renouvellent plus de prescriptions qu'ils n'en initient. La gestion de ce type de traitement est tout aussi importante que la prescription, afin que l'observance auprès des patients soit la meilleure possible. Certains aspects dans la gestion de ces molécules étaient connus et acquis tels que le régime alimentaire, tandis que d'autres pouvaient entraîner plus de difficultés comme la gestion des gestes à faible risque hémorragique. La réalisation de FMC plus « pratico-pratique » permettrait de répondre à certaines interrogations. Des outils informatiques existent tels que thromboclic.fr ou l'application mobile itac-cme, et apportent une aide essentielle pour les médecins généralistes. Des fiches de synthèse sur un document dépliant pourraient être également utiles pour les praticiens peu à l'aise avec l'outil informatique. La diffusion des recommandations de manière plus efficace et accessible pourrait être une aide importante pour la pratique médicale.

Les AOD sont certes des molécules plus simples d'utilisation pour le patient par rapport aux AVK, mais leur gestion n'est pas anodine. Ils font toujours l'objet de recherche notamment auprès des médecins généralistes avec l'étude CACAO actuellement en cours, qui va permettre de décrire le profil des patients recevant un AOD, et l'incidence des événements hémorragiques et thrombotiques. L'utilisation des AOD dans les populations à risque pose toujours question, car peu représentées dans les études pivots, et doit être faite avec précaution. Leur prescription chez les patients cancéreux a pu faire débat, et être utilisée à mauvais escient ces dernières années, mais l'arrivée de nouvelles recommandations internationales devrait plus encadrer les pratiques. L'utilisation chez les personnes fragiles est également sujet d'études, notamment celle du Pr Mismetti qui permettra une prise en charge optimale pour cette catégorie de population.

PARTIE VI : BIBLIOGRAPHIE

1. Leblanc C, Pottier P. Ressenti des médecins généralistes sur les anticoagulants oraux directs : enquête qualitative auprès de neuf médecins en Loire Atlantique. [Lieu de publication inconnu, France]; 2015.
2. DREES. ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. Sér Etudes Rech N°110. sept 2011;206.
3. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK). juill 2012;
4. HAS. Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. Avis 3 [Internet]. 2017.
5. Agence européenne des médicaments. Apixaban : Résumé des caractéristiques du produit. 2016.
6. Agence européenne des médicaments. Dabigatran : Résumé des caractéristiques du produit. 2018.
7. Agence européenne des médicaments. Rivaroxaban : Résumé des caractéristiques du produit. 2018.
8. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. Actual Pharm. déc 2014;53(541):1-10.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 8 sept 2011;365(10):883-91.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 15 sept 2011;365(11):981-92.
12. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 23 déc 2010;363(26):2499-510.
13. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 5 avr 2012;366(14):1287-97.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 29 août

2013;369(9):799-808.

15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.
16. CNAMTS, ANSM. Étude ‘en vie réelle’ du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés). 2014 juin.
17. Jun M, Lix LM, Durand M, Dahl M, Paterson JM, Dormuth CR, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ [Internet].* 2017;359.
18. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* mai 2014;62(5):857-64.
19. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. avr 2014;78.
20. Phina-Ziebin X, Bonnevie L, Pellegrin L. Les médecins généralistes face aux nouveaux anticoagulants oraux. [Créteil, France]: Université Paris-Est Créteil; 2015.
21. Chardon C, Figon S. Perception des anticoagulants oraux directs chez les médecins généralistes en Rhône-Alpes: étude qualitative par focus groups auprès de 19 médecins généralistes. [Lyon, France]; 2017.
22. Duquennoy P. Ressenti des médecins généralistes vis à vis des Anticoagulants Oraux Directs : Étude qualitative auprès de Médecins Généralistes de Touraine [Thèse d'exercice]. Université de Tours; 2019.
23. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *Ann Cardiol Angéiologie.* 1 avr 2015;64(2):68-75.
24. CNGE. Résultats étude CACAO phase 1. 2015.
25. Leroy M. État des connaissances et des pratiques sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes réunionnais [Internet] [Thèse d'exercice]. Université de Bordeaux; 2017.
26. Lemaire Y. Les nouveaux anticoagulants oraux modifient-ils la prise en charge curative de la thrombose veineuse profonde du membre inférieur ? : étude sur une population de médecins généralistes installés dans les Alpes-Maritimes et le Var [Thèse d'exercice]. [France]:

Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté de Médecine; 2014.

27. Plewa G, Fortane P. Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs : anticoagulants oraux directs et pratique des médecins généralistes de Picardie. [Amiens, France]: Université de Picardie; 2017.
28. Martinez P. Évolution de la perception de l'utilisation des anticoagulants oraux directs en médecine générale. Enquête auprès de médecins généralistes [Internet] [Thèse d'exercice]. Université de Aix Marseille; 2019.
29. Bastet M. Etude de pratique concernant la prescription des anticoagulants oraux chez les médecins généralistes et les cardiologues de Midi-Pyrénées en 2017 [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017.
30. Pla A. « Un médecin libéral sur dix en activité cumule emploi et retraite ». DREES. déc 2018;Études et Résultats(1097).
31. Fricain J-C et al. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Texte court. SFCO [Internet]. 2015.
32. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. 2008.
33. Godier A, Gut-Gobert C, Sanchez O. Comment gérer les traitements anticoagulants en cas de geste invasif programmé (chirurgie, endoscopie...)? Rev Mal Respir [Internet]. 2019;
34. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? [Internet]. 2018.
35. Thrombosis Canada. Management of bleeding in patients who are receiving a new oral anticoagulant (DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN). Thrombosis Canada - Thrombose Canada. 2013.
36. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 19 déc 2017;70(24):3042-67.
37. Thrombosis Canada. NOACs/DOACs*: Management of Bleeding [Internet]. Thrombosis Canada - Thrombose Canada. 2019.
38. Douketis J, Bell AD, Eikelboom J, Liew A. Approche à l'égard des nouveaux anticoagulants oraux en pratique familiale. Can Fam Physician. nov 2014;60(11):e512-7.
39. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 21 avr 2018;39(16):1330-93.

40. LE BRETON-LEROUVILLOIS G, RAULT J-F. La démographie médicale En Région Picardie Situation en 2015. Cons Natl Ordre Médecins. 2015;65.
41. Langlet C. Déterminants de la prescription d'anticoagulants oraux directs (AODs) chez les médecins généralistes des Hauts de France [Internet] [Thèse d'exercice]. Université de Picardie Jules Verne; 2019.
42. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
43. Boustière C. Nouveaux anticoagulants oraux et endoscopie digestive. 2016;6.
44. Peudon O. Gestion en médecine générale des nouveaux anticoagulants oraux lors de chirurgie ambulatoire ou gestes techniques (Réalisation d'une fiche de synthèse) [Thèse d'exercice]. 2013.
45. Rey A, Deppenweiler M, Berroneau A, Martin-Latry K, Breilh D. Compétences des patients vis-à-vis de leur traitement anticoagulant oral par antivitamines K et anticoagulants oraux directs. Pharm Hosp Clin. 1 juin 2015;50(2):219-24.
46. Picaud A. Connaissance des patients sur leurs traitements anticoagulants oraux : antivitamines K et anticoagulants oraux directs. Etude QUESACO. Thibault Schotté, éditeur. 2016;
47. Bidounga L, Meimoun P. La prescription des anticoagulants oraux directs est-elle entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards ? [Amiens, France]: Université de Picardie; 2017.
48. Yoldi B. Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement des thromboses veineuses profondes par les médecins généralistes de la Mayenne, Sarthe et du Maine-et-Loire [Thèse d'exercice]. [France]: Université d'Angers; 2017.
49. Bouvenot G, Bounhoure J-P, Montastruc J-L, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). Bull Académie Natl Médecine. juin 2014;198(6):1157-95.
50. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Médecine Mal Infect. mai 2011;41(5):221-8.
51. HAS. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 2017.
52. Giaume L. Prescription et suivi des anticoagulants oraux directs en médecine générale [Internet] [Thèse d'exercice]. Université Paris Descartes; 2015.
53. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant

treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 15 nov 2002;100(10):3484-8.

54. Benzidia I, Connault J, Solanilla A, Michon-Pasturel U, Jamelot M, Nguessan MK, et al. Nouvelles recommandations internationales pour le traitement curatif et prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'un cancer et application dédiée pour smartphone. *JMV-J Médecine Vasc*. 1 déc 2017;42(6):375-83.

55. Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfinger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: The CARMEN study. *J Mal Vasc*. mai 2014;39(3):161-8.

56. Belhadj Chaidi R, Thollot C, Ferru A, Roblot P, Landron C. Application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer : étude rétrospective sur 145 cas. *J Mal Vasc*. 1 mai 2013;38(3):185-92.

57. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 1 oct 2019;20(10):e566-81.

58. Short NJ, Connors JM. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. *The Oncologist*. janv 2014;19(1):82-93.

59. Berod T, Martinez S. Adaptation des posologies du dabigatran et du rivaroxaban à l'état rénal dans l'indication «prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire» : utiliser la bonne formule. *Pharm Hosp Clin*. sept 2014;49(3):176-80.

60. CNAM. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. 2013;11.

PARTIE VI : ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire

Questionnaire de thèse : Etude de pratique concernant la gestion des anticoagulants oraux directs par les médecins généralistes picards en cabinet

Je suis Mélanie RATS, je prépare ma thèse de médecine générale sous la direction du Dr LENGLET Pierre-Alain. Le but de ce travail est d'évaluer votre pratique quotidienne concernant la gestion des anticoagulants oraux directs (AOD).

Je vous propose de répondre à des cas cliniques simples avec une seule réponse possible par question. Ce questionnaire anonyme vous prendra environ dix minutes de votre temps.

Merci de votre participation.

I. Profil médical :

1. Êtes vous ?
 - Un homme
 - Une femme
2. Quel âge avez-vous ?
 - 25 à 35 ans
 - 36 à 45 ans
 - 46 à 60 ans
 - Plus de 60 ans
3. Exercez-vous en milieu ?
 - Rural
 - Semi rural
 - Urbain
4. Exercez vous ?
 - Seul
 - En groupe
5. Quelle formation avez-vous reçu concernant les AOD ?
Plusieurs réponses possibles
 - Au cours des études de médecine pendant le cursus hospitalo-universitaire
 - Formation médicale continue
 - Présentation par des représentants de laboratoire
 - Revues scientifiques
 - Aucune

II. Cas cliniques :

Cas clinique 1

6. Mr D, 44 ans est traité par Apixaban (*Eliquis®*) pour une thrombose veineuse profonde proximale du membre inférieur gauche depuis 5 semaines. Il a rendez-vous chez son dentiste pour l'avulsion d'une dent.

Il vous demande ce qu'il doit faire concernant son traitement ?

- Poursuite de son traitement sans aucun changement
- Saut de la prise de la veille au soir et du matin du rendez-vous et reprise au minimum 6h après l'avulsion dentaire
- Arrêt du traitement 5 jours avant, sans aucun relais
- Arrêt du traitement 5 jours avant et relais par héparine de bas poids moléculaire

7. Pour le même type de patient concernant une ponction-infiltration du genou droit chez son rhumatologue.

Quel est votre attitude concernant son traitement ?

- Poursuite de son traitement sans aucun changement
- Saut de la prise de la veille au soir et du matin du rendez-vous et reprise au minimum 6h après la ponction-infiltration
- Arrêt du traitement 5 jours avant, sans aucun relais
- Arrêt du traitement 5 jours avant et relais par héparine de bas poids moléculaire

Cas clinique 2

8. Mme E, 52 ans a oublié de prendre son traitement par Dabigatran (*Pradaxa®*) ce matin à 8h30. La prise du soir est à 20H30. Elle prend ce traitement pour une fibrillation auriculaire non valvulaire. Elle vous appelle à midi pour savoir ce qu'elle doit faire

Que lui répondez-vous ?

- Attendre la prise du soir et prendre les deux comprimés en même temps
- Ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose du soir à l'heure prévue
- Prendre la dose oubliée du matin immédiatement et prendre la dose du soir à l'heure prévue

Cas clinique 3

9. Mr F, 63 ans présente une pneumopathie basale gauche sans signe de gravité. Il est traité par Rivaroxaban 20mg (*Xarelto®*) pour une fibrillation auriculaire non valvulaire.

Quel antibiotique est-il préférable de ne **PAS** prescrire (association déconseillée) ?

- Amoxicilline et acide clavulanique (*Augmentin®*)
- Levofloxacine (*Tavanic®*)
- Clarithromycine (*Zeclar®*)
- Pristinamycine (*Pyostacine®*)

10. Mme G, 57 ans présente un syndrome anxio-dépressif. Le seul traitement qu'elle prend à son domicile est de l'Apixaban (*Eliquis*®) pour une embolie pulmonaire.

Parmi les antidépresseurs suivants, lequel est préférable compte tenu de son traitement par AOD, les autres molécules étant déconseillées ?

- Mianserine
- Paroxetine (Deroxat®)
- Venlafaxine (Effexor®)
- Escitalopram (Seroplex®)

11. Mme H, 70 ans est traitée par un antivitamine K (AVK) pour une fibrillation atriale non valvulaire. Devant une difficulté à équilibrer ses INR depuis plusieurs mois, vous décidez d'introduire un AOD à la place des AVK. Cependant, elle vous demande si elle doit suivre le même régime alimentaire que sous AVK.

Que lui répondez-vous ?

- Elle doit continuer de faire attention à son alimentation et doit éviter de manger en excès des brocolis, des choux, des épinards, des asperges...
- Aucun régime alimentaire particulier est nécessaire

Cas clinique 4

12. Mr I. 85 ans présente une aggravation de son insuffisance rénale chronique. Sa clairance est désormais à 14 ml/min. Il est traité par Apixaban (*Eliquis*®) pour une fibrillation atriale non valvulaire. Vous décidez de remplacer l'AOD par un antivitamine K (AVK).

Comment procédez vous ?

- Arrêt de l'AOD à J0 (dernière prise le soir). Introduction de l'AVK à J1. Contrôle de l'INR 48H après.
- Arrêt de l'AOD à J0 (dernière prise le soir). Introduction de l'AVK à J2. Contrôle de l'INR 48H après
- Introduction de l'AVK à J0 sans arrêt de l'AOD. Contrôle de l'INR à 48h. Arrêt de l'AOD dès que l'INR est supérieur ou égal à 2
- Introduction de l'AVK à J0. Arrêt AOD à J1 et contrôle INR à J2

Cas clinique 5

13. Mr J, 67 ans est traité depuis un mois par Apixaban (*Eliquis*®) 5mg deux fois par jour, suite à la découverte d'une thrombose veineuse profonde proximale du membre inférieur droit. Sa clairance est de 55 ml/min. Lors du bilan étiologique, un cancer pulmonaire est découvert.

Quelle est votre attitude par rapport au traitement par AOD ?

- Poursuite du traitement par AOD
- Arrêt du traitement par AOD et introduction d'un antivitamine K
- Arrêt du traitement par AOD et introduction d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire

- Poursuite du traitement par AOD et diminution de la posologie à 2,5mg deux fois par jour

Cas clinique 6

14. Mr K, 81 ans, 75kg, est traité par Rivaroxaban 20mg (*Xarelto*®) pour une fibrillation atriale non valvulaire. Sa fonction rénale se dégrade et sa créatinine est désormais à 138 µmol/l (soit une clairance à 39,44 ml/min)

Quelle est votre attitude concernant son traitement ?

- Aucun changement de traitement ou de posologie
- Diminution de la posologie à 15 mg/jour
- Arrêt du traitement par AOD, et introduction d'un traitement par AVK
- Arrêt du traitement par AOD, et introduction d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire

Cas clinique 7

15. Mme B, 45 ans, 75kg, bon état général, se présente en consultation pour deux épisodes d'épistaxis survenus cinq jours auparavant. Ils se sont arrêtés au domicile après compression bidigitale ou utilisation de mèches hémostatiques type *Coalgan*®, sans récurrence depuis. Elle est cependant inquiète concernant car elle est traitée par Rivaroxaban 20mg (*Xarelto*®) depuis un mois pour une thrombose veineuse profonde proximale du membre inférieur droit. Sa clairance est de 80ml/min.

Quelle est votre attitude concernant son traitement ?

- Arrêt de l'AOD
- Arrêt de l'AOD et relais par un antivitamine K
- Arrêt de l'AOD et relais par une Héparine de bas poids moléculaire
- Arrêt de l'AOD et relais par un autre AOD
- Poursuite du traitement sans changement
- Saut d'une prise et reprise à la posologie habituelle
- Saut d'une prise et reprise à une posologie plus basse (Rivaroxaban 15 mg)
- Diminution de la posologie (Rivaroxaban 15mg) sans saut de prise

Annexe 2 : Mail accompagnant le lien vers le questionnaire

Chère consœur, cher confrère

Je suis médecin généraliste remplaçant et je prépare actuellement ma thèse au sein de l'UFR de médecine d'Amiens, et sous la direction du Dr LENGLET Pierre-Alain.

L'objectif de ce travail est d'évaluer **votre pratique quotidienne concernant la gestion des anticoagulants oraux directs (AOD)**, à travers des cas cliniques avec réponse à **choix unique** (10 questions de cas cliniques).

Consciente de votre emploi du temps chargé, ce questionnaire anonyme vous demande dix minutes et me permettra d'avancer dans mon travail. Il est à remplir en ligne en cliquant sur le lien ci-dessous :

<https://forms.gle/NihE5qRHuTNvdXpK8>

Si vous avez déjà répondu à ce questionnaire, merci d'ignorer ce mail.

Je suis à votre disposition pour de plus amples informations et si vous souhaitez recevoir le résultat de ce travail, n'hésitez pas à me contacter par mail

Je vous prie de croire chère consœur, cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.

RATS Mélanie Médecin généraliste remplaçant

Annexe 3 : Carte pour les patients traités par AOD

Médecin ou hôpital prescripteur du traitement anticoagulant

Nom du médecin: _____

Adresse: _____

Tél.: _____

Instructions importantes pour le patient

- Un anticoagulant oral (NOAC) fluidifie le sang et réduit le risque de caillots de sang ou de thromboses.
- Pas de médicament = pas de protection!
- Prenez votre médicament exactement comme prescrit (1 ou 2 fois par jour).
- N'oubliez pas de prise pour garantir une protection optimale contre les caillots de sang ou thromboses!
- N'arrêtez jamais ce traitement sans l'avis d'un médecin.
- En cas d'accident ou de saignement, demandez conseil à votre médecin.
- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical, même pas un antidouleur disponible sans prescription.
- Avant toute intervention, prévenez votre dentiste, votre chirurgien ou tout autre praticien.

Il est important d'être toujours en possession de cette carte. Montrez là à tout médecin, dentiste, pharmacien ou autre praticien que vous consulteriez.

Que faire selon les circonstances?

Quand faut-il consulter?
Les saignements sont un des effets secondaires les plus courants chez les patients qui prennent un anticoagulant. Cependant la réduction du risque de caillot sanguin ou de thrombose est plus importante que le risque de saignement. Contactez votre médecin en cas de signe de saignement tel que:

- Présence de bleus ou contusions, saignements de nez ou des gencives, saignements plus important en cas de blessure ou de coupure qui prenne longtemps à interrompre
- Saignement menstruel plus important qu'habituellement
- Saignements dans les urines ou dans les selles, selles noires
- Toux ou vomissements sanguinolents
- Vertiges, pâleur, faiblesse anormale

Que faire si j'ai oublié une dose?
Vous devez toujours prendre la dose oubliée, à moins que le temps d'ici à la prochaine dose ne soit inférieur au temps depuis lequel vous avez oublié votre dose.

Que faire si j'ai accidentellement pris une double dose?

- Pour NOACs prévus en 2 prises par jour, vous pouvez passer la dose suivante prévue et recommencer normalement 24 heures plus tard.
- Pour NOACs prévus en 1 prise par jour, vous pouvez continuer normalement sans passer de dose.

Information pour les professionnels de santé

- Les NOACs agissent comme inhibiteurs direct de la thrombine (dabigatran) ou inhibiteurs directs du facteur X activé (apixaban, edoxaban, rivaroxaban).
- Vérifiez les contre-indications aux NOACs comme les prothèses valvulaires mécaniques, les sténoses mitrales rhumatismales ou les insuffisances rénales sévères.
- Les tests standards de coagulation (INR, TT, TQuick, aPTT, TCA) ne reflètent pas quantitativement le niveau d'anticoagulation.
- En cas de saignement majeur, le NOAC doit être stoppé immédiatement.
- Pour certaines procédures, les NOACs doivent être interrompus au préalable (Pour le timing, consulter le guide pratique des NOACs).

Suivi recommandé

Vérifier à chaque visite:

1. Adhérence au traitement (le patient devrait vous montrer son traitement restant)
2. Événements thromboemboliques
3. Événements de saignements
4. Tout autre effet secondaire
5. Médicaments concomitants (y compris médicaments de comptoir)
6. Nécessité de prise de sang
7. Facteurs de risque modifiables
8. Choix du NOAC idéal et adéquation du dosage

(Plus d'information www.NOACforAF.eu)

Médicaments concomitants

Nom:	Dose:

Médicaments antiplaquettaires: type / indication / début et fin de traitement:

Information pour les professionnels de santé

Suivi biologique

Prise de sang:

- Un suivi en routine du niveau d'anticoagulation n'est pas nécessaire
- **Annuellement:** Hb, fonction rénale et hépatique
- **Si âge ≥ 75 ans (surtout avec dabigatran et edoxaban), ou patient fragile:** fonction rénale tous les 6 mois
- **Si clairance de créatinine ≤ 60 ml/min:** fonction rénale à intervalles de ClCr :10 (p. ex., tous les 4 mois si ClCr = 40)
- **En cas de circonstance intercurrente qui puisse influencer la fonction rénale ou hépatique**

Date	Créat sérique	Clairance de créatinine	Hémo-globine	Fct hépatique

Visites programmées ou non programmées

Date, site (médecin généraliste, cardiologue, pharmacien, hôpital,...), choses à faire, événements

Fibrillation auriculaire

Carte d'anticoagulation orale pour les anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K (NOACs)

Nom du patient: _____

Date de naissance: _____

Adresse: _____



Anticoagulant oral: _____

Dosage: _____

Prise: _____

Avec ou sans nourriture: _____

Début du traitement: _____

Plus d'information: www.NOACforAF.eu • www.noacforaf.eu

ÉTUDE DE PRATIQUE CONCERNANT LA GESTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS PAR LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES PICARDS EN CABINET

Introduction : Les Anticoagulants oraux directs (AOD) se sont imposés dans l'arsenal thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse et de la fibrillation atriale non valvulaires. Ils sont entrés dans les habitudes de prescription des médecins généralistes (MG) qui les manipulaient quotidiennement. Bien que leur utilisation semblait plus aisée par rapport aux anti-vitamines K (AVK), ils possédaient des particularités que les MG devaient maîtriser. L'objectif principal était d'étudier la gestion des AOD par les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne afin de savoir si elle était en accord avec les recommandations.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude quantitative de pratique à travers un questionnaire composé de cas cliniques reflétant des situations quotidiennes, et portant sur la gestion des AOD, au sein des cabinets des MG picards.

Résultats : 91 MG ont répondu à notre questionnaire. Sur les 10 cas cliniques présentés lors de ce questionnaire, 9 cas possédaient une majorité de médecins ayant choisi une réponse en accord avec les recommandations. 7 questions sur 10 comprenaient un taux de bonnes réponses entre 50 et 65 %.

Discussion : Même s'il y avait une majorité de réponses en accord avec les recommandations, il convenait de parfaire la formation sur certains thèmes tels que les gestes techniques à faible risque hémorragique, les interactions médicamenteuses, la conduite à tenir en cas d'oubli de prise, l'insuffisance rénale, le relais des AOD par les AVK, la survenue d'un cancer.

Conclusion : La gestion des AOD par les MG était maîtrisée et en accord avec les recommandations la plupart du temps.

Mots clés : anticoagulants oraux directs, gestion, pratique, cas clinique, médecin généraliste

STUDY OF PRACTICE ON THE MANAGEMENT OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS BY GENERAL PRACTITIONERS IN PICARDY

Introduction : Direct oral anticoagulants (DOACs) became important in the therapeutic armamentarium of venous thromboembolism and non-valvular atrial fibrillation. They became part of the prescribing habits of general practitioners (GPs) who handled them daily. Although their use appeared to be easier than vitamin K antagonists (VKA), they had characteristics that GPs had to master. The main objective was to study the management of DOAC by GPs in their daily practice, in order to know if they were in agreement with the recommendations.

Methods : We carried out a quantitative practice study using a questionnaire composed of clinical cases reflecting daily situations, and dealing with the management of DOACs, within the GPs' offices in Picardy.

Results : 91 GP responded to our questionnaire. Of the 10 clinical cases in the questionnaire, 9 had a majority of physicians who had chosen a response in accordance with the recommendations. 7 out of 10 questions included a rate of correct answers between 50 and 65 %.

Discussion : While there were a majority of responses in agreement with the recommendations, further training was needed on such topics as low-risk bleeding procedures, interactions, what to do about a missed dose, renal failure, switching DOAC to VKA, cancer-associated thrombosis.

Conclusion : The management of DOAC by GP was mastered and in accordance with the recommendations most of the time.

Keywords : direct oral anticoagulants, management, practice, clinical cases, general practitioners