



**HAL**  
open science

# Étude des pratiques des médecins généralistes de Provence-Alpes-Côte d'Azur en matière d'anticoagulation orale

Marc Ferrand

► **To cite this version:**

Marc Ferrand. Étude des pratiques des médecins généralistes de Provence-Alpes-Côte d'Azur en matière d'anticoagulation orale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03043557

**HAL Id: dumas-03043557**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043557v1>**

Submitted on 7 Dec 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.



**Etude des pratiques des médecins généralistes de Provence-Alpes-Côte  
d'Azur en matière d'anticoagulation orale.**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 22 Octobre 2020**

**Par Monsieur Marc FERRAND**

**Né le 17 avril 1979 à Saint-Affrique (12)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck**

**Président**

**Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BARGIER Jacques**

**Directeur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

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

## PROFESSEURS HONORAIRES

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

## EMERITAT

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

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

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

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

### 2014

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

### 2015

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

## EMERITAT

### 2016

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

### 2017

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

### 2018

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

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

---

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

## PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

## PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

## PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

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

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

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

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

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

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

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

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

#### BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

#### CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

#### CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

#### CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

#### CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

#### CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

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

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

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

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

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

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

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

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

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

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)



GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

#### NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

#### PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

## PHYSIOLOGIE 4402

## PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

## PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

## PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

## PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

## RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

## RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

## THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

## REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

## UROLOGIE 5204

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

**A mon président de jury, le Professeur Franck PAGANELLI**

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude sincère et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Pierre AMBROSI**

Pour sa gentillesse et pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Pierre Emmanuel MORANGE**

Pour l'intérêt porté à mon travail et pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

**A mon directeur de thèse, le Docteur Jacques BARGIER**

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ta patience, pour ton amitié.

Le stage dans ton cabinet à Mouriès fut un vrai moment de bonheur pour moi.

Tu as toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Merci beaucoup !

**A mes parents Christian et Marie Paule**, qui m'ont accompagné pendant ces longues années d'étude d'abord en pharmacie puis en médecine et m'ont toujours soutenu dans mes choix.

**A ma grand-mère Paulette**, qui a su m'accueillir et me conseiller dans les moments difficiles de ma vie. Je compte sur toi pour de nombreuses années encore.

**A mes grands-pères Paul et Maurice et à ma grand-mère Marie-Rose** aujourd'hui tous décédés et qui doivent me regarder de là-haut avec fierté.

**A Katee**, ma compagne, pour le bonheur qu'elle m'apporte au quotidien malgré son fougueux caractère.

**A ma sœur Isabelle et à son mari Michael, à mon frère Bruno et à sa femme Aurore, à mon frère Olivier** merci pour votre soutien pendant ces longues années d'études.

**A mes neveux et nièces Gabriel, Joseph, Julia, Clémence et Pauline**

**A mon oncle Jean Marie**

**A mes cousins Jérôme et Alex**

**A mon cousin Pierre-Thomas et aux cousins de Saint André de Sangonis**

**A mes potes Maxime et Pierre** : mon internat fut un vrai plaisir grâce à vous et c'est toujours une joie de venir à Marseille ou à Arles faire la fête ensemble.

# **TABLES DES MATIERES**

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	4
<b>1. LA COAGULATION</b> .....	4
1.1 L'hémostase.....	4
1.1.1 Temps de réaction vasculaire.....	4
1.1.2 Temps plaquettaire.....	4
1.1.3 La cascade de la coagulation.....	4
1.1.3.1 La trois voies de la coagulation.....	4
1.1.3.2 Importance de la voie extrinsèque.....	5
1.1.3.3 Facteurs de coagulation vitamine K dépendants.....	6
1.1.3.4 Les inhibiteurs de la coagulation.....	6
1.2 La fibrinolyse.....	7
<b>2. LES ANTICOAGULANTS</b> .....	8
2.1 Les anticoagulants injectables.....	8
2.1.1 Les héparines non fractionnées.....	8
2.1.2 Les héparines de bas poids moléculaire.....	9
2.1.3 Les anti Xa : fondaparinux et danaparoiide.....	9
2.1.4 Les inhibiteurs direct de la thrombine.....	10
2.2 Les anticoagulants oraux de type AVK.....	11
2.2.1 Histoire des AVK.....	11
2.2.2 Pharmacologie des AVK.....	12
2.2.3 Interactions médicamenteuses et non médicamenteuses.....	14
2.2.3.1 Les médicaments formellement contre-indiquées.....	14
2.2.3.2 Les médicaments à utiliser avec précaution.....	15
2.2.3.3 Autres facteurs pouvant interférer avec la prise d'AVK.....	15
2.2.4 Indications des AVK.....	16
2.2.4.1 Prévention et traitement de la TVP et de l'EP.....	16
2.2.4.2 Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme (fibrillation atriale, flutter), certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires.....	16
2.2.4.3 Prévention des complications thromboemboliques des SCA compliqués.....	17
2.2.5 Contre-indications des AVK.....	17
2.2.6 Effets indésirables des AVK.....	17
2.2.7 Suivi du patient sous AVK par mesure de l'INR.....	18
2.3 Les anticoagulants oraux de type AOD.....	18
2.3.1 Histoire des AOD.....	18
2.3.1.1 Les inhibiteurs de la thrombine (IIa).....	18
2.3.1.2 Les inhibiteurs du facteur Xa.....	19
2.3.1.3 Les différents AOD disponibles sur le marché en France.....	20
2.3.2 Le dabigatran (PRADAXA®).....	20
2.3.2.1 Pharmacologie du dabigatran.....	21
2.3.2.2 Indications du dabigatran.....	21
2.3.2.3 Contre-indications du dabigatran.....	22
2.3.2.4 Effets indésirables du dabigatran.....	22
2.3.2.5 Suivi du patient sous dabigatran.....	22

2.3.3 Les anti-Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban .....	23
2.3.3.1 Pharmacologie des anti -Xa.....	23
2.3.3.2 Indications des anti-Xa.....	24
2.3.3.3 Contre-indications des anti-Xa.....	25
2.3.3.4 Effets indésirables des anti-Xa .....	26
2.3.3.5 Suivi du patient sous anti-Xa .....	26
<b>3. LES ANTICOAGULANTS ORAUX EN MEDECINE GENERALE.....</b>	<b>27</b>
3.1 Evaluer de la balance bénéfiques / risques d'un traitement anticoagulant.....	27
3.2 Les recommandations de bonnes pratiques en matière d'anticoagulation orale.....	28
<b><u>MATERIEL ET METHODE.....</u></b>	<b>29</b>
<b>1. TYPE D'ETUDE.....</b>	<b>29</b>
<b>2. LE QUESTIONNAIRE.....</b>	<b>29</b>
2.1. Population de l'étude.....	29
2.2. Les pratiques des médecins généralistes en matière d'anticoagulation orale.....	29
<b>3. RECUEIL DES DONNEES.....</b>	<b>30</b>
<b>4. L'ECHANTILLON.....</b>	<b>30</b>
4.1 Constitution de l'échantillon.....	30
4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	31
<b>5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>31</b>
<b><u>RESULTATS.....</u></b>	<b>32</b>
<b>1. POPULATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>33</b>
1.1 Répartition par groupe d'âge.....	33
1.2 Répartition selon le lieu d'exercice.....	33
1.3 Répartition par mode d'exercice.....	34
1.4 Suivi régulier d'une formation médicale continue.....	34
<b>2. LES PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES EN MATIERE D'ANTICOAGULATION ORALE.....</b>	<b>35</b>
2.1 Connaissance du score CHA2DS2-VASc.....	35
2.2 Connaissance des scores HAS-BLED et HEMORR2HAGES.....	35
2.3 Prescription d'un bilan biologique lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant oral .....	36
2.4 Les traitements anticoagulants oraux dans la FA.....	36
2.4.1 FANV isolée sans facteurs de risque thromboembolique.....	36
2.4.2 FANV avec facteurs de risque thromboembolique.....	38
2.4.3 FAV.....	40
2.4.4 Remplacement d'un AVK par une AOD.....	41
2.5 Les traitements anticoagulants oraux dans les thromboses veineuses.....	42
2.5.1 En cas de TVP proximale isolée.....	42
2.5.2 En cas de TVS.....	42
2.6 Les différences de perception entre AOD et AVK .....	43

2.6.1 Relais héparine /anticoagulants oraux.....	43
2.6.2 Les complications hémorragiques.....	44
2.6.3 Le suivi du niveau d'anticoagulation.....	44
2.6.4 L'absence d'antidote en cas d'hémorragie grave.....	45
2.7 L'information du patient.....	45
<b><u>DISCUSSION</u></b> .....	47
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	51
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	52
<b><u>ANNEXES</u></b> .....	60
<b><u>ABREVIATIONS</u></b> .....	67

# INTRODUCTION

---

## 1. LA COAGULATION

### 1.1 L'hémostase

L'hémostase désigne l'ensemble des phénomènes physiologiques permettant l'arrêt du saignement à la suite d'une blessure vasculaire.

On distingue l'hémostase primaire composée du temps de réaction vasculaire et du temps plaquettaire et l'hémostase secondaire encore appelée coagulation (1).

Après réparation de la paroi du vaisseau, la fibrinolyse permet la dissolution du caillot et le retour du flux sanguin (2).

#### 1.1.1 Temps de réaction vasculaire

La lésion du vaisseau entraîne une vasoconstriction réflexe de 15 à 60 secondes qui diminue le débit sanguin et ralentit la perte sanguine au niveau de la blessure.

La brèche vasculaire provoque la libération du sous - endothélium et la liaison des plaquettes par l'intermédiaire du facteur de Von Willebrand (VWF) et du récepteur membranaire plaquettaire GP Ib (3).

#### 1.1.2 Temps plaquettaire

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium déclenche leur activation, ce qui leur permet de changer de forme et de libérer des substances favorisant l'agrégation (comme le thromboxane A<sub>2</sub> ou l'adénosine diphosphate (ADP)) et la vasoconstriction (adrénaline, noradrénaline) (4).

L'agrégation plaquettaire se fait par l'intermédiaire des récepteurs membranaires plaquettaires GP IIb / IIIa, du fibrinogène et du calcium. Elle aboutit à la formation du clou plaquettaire (5).

Les médicaments agissant sur cette phase de l'hémostase primaire sont les anti-agrégants plaquettaires qui bloquent l'adhésion des plaquettes au sous endothélium et donc leur activation.

#### 1.1.3 La cascade de la coagulation

##### 1.1.3.1 La trois voies de la coagulation

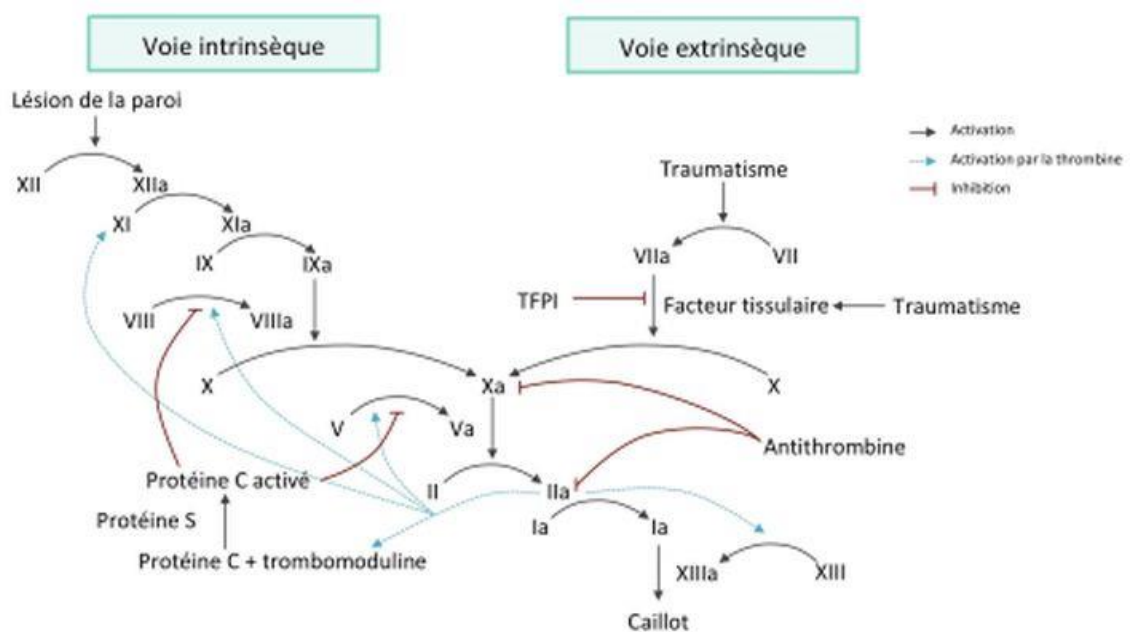
La voie extrinsèque (exogène) de la coagulation permet à la proconvertine activée (VIIa) complexée au facteur tissulaire de produire de grand quantité de thrombine (IIa) par l'intermédiaire des facteurs anti-hémophile B (IX) et Stuart-Prower (X) qu'elle active. La proconvertine (VII) est elle-même activée par la thrombine (IIa), les facteurs Stuart-Prower (X), Rosenthal (XI) et Hageman (XII).

La voie intrinsèque (endogène) de la coagulation fait intervenir la prékallicréine et le kininogène de haut poids moléculaire (HMWK), qui active en cascade les facteurs Hageman (XII), Rosenthal (XI), anti-hémophile B (IX) et Stuart-Prower (X) avec l'aide du facteur anti-hémophile A (VIII) et de la proaccéléline (V).

La voie finale commune comprend le complexe prothrombinase, composé du facteur Stuart-Prower activé (Xa), de la proaccéléline (Va), du calcium et d'un phospholipide membranaire plaquettaire qui permet la transformation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) (6).

La thrombine (IIa) permet à son tour la transformation du fibrinogène soluble (I) en fibrine (Ia) qui renforce le clou plaquettaire à l'aide du facteur stabilisateur de la fibrine (XIII) (7).

Figure 1 : La cascade de la coagulation (8).



L'exploration de la voie intrinsèque de la coagulation et de la voie finale commune s'effectue à l'aide d'un test biologique appelé temps de céphaline activateur (TCA) (9).

### 1.1.3.2 Importance de la voie extrinsèque

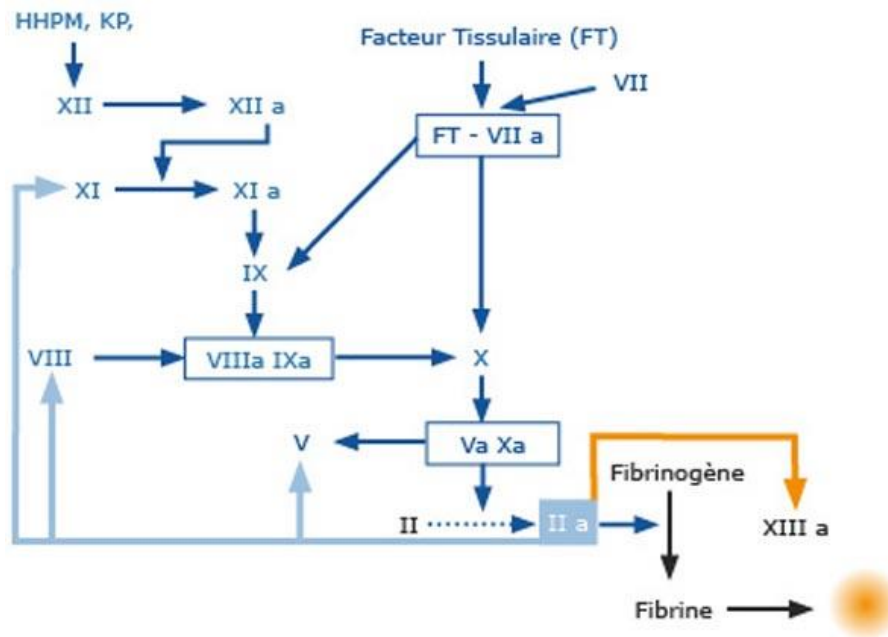
Lorsqu'on analyse précisément les mécanismes de la coagulation on s'aperçoit que celle-ci est initiée par le facteur tissulaire FT (encore appelé thromboplastine tissulaire) qui, aidé par le calcium, se complexe à la proconvertine (VII).

La proconvertine activée (VIIa) active à son tour le facteur Stuart-Prower (Xa) soit directement, soit indirectement par de la voie intrinsèque à l'aide du facteur anti-hémophile B (IXa) complexé au facteur anti-hémophile A (VIIIa).

La voie extrinsèque est donc la voie privilégiée pour produire rapidement et en grande quantité de la thrombine (IIa) par l'intermédiaire du complexe prothrombinase (10).



**Figure 2** : Schéma simplifié de la coagulation montrant le rôle de la thrombine et l'importance du VII (11).



L'exploration de la voie extrinsèque et de la voie finale commune s'effectue à l'aide du temps de Quick (TQ) qui est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqué après ajout de thromboplastine calcique (12).

Le TQ du patient est souvent exprimé en pourcentage par rapport à une droite étalon constituée des mesures du TQ d'un plasma témoin à différentes dilutions. On parle alors de taux de prothrombine (TP). Le TP normal est compris entre 70 et 130 % (9).

Le rapport TQ patient /TQ témoin corrigé de l'indice de sensibilité internationale du réactif (ISI) est appelé International Normalized Ratio (INR). Il permet de suivre le niveau d'anticoagulation d'un patient sous antivitamines K (AVK) (12).

### 1.1.3.3 Facteurs de coagulation vitamine K dépendants

La synthèse des facteurs de coagulation est principalement hépatique. La vitamine K permet la carboxylation qui est le processus chimique indispensable à l'activation de quatre facteurs pro-coagulants (la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur anti-hémophile B (IX) et le facteur Stuart-Prower (X)). Elle permet aussi la synthèse de 2 protéines à action anticoagulante impliquées dans la régulation du processus de coagulation : la protéine C et la protéine S (13).

Le mode d'action de la vitamine K explique donc l'action anticoagulante des AVK qui agissent par l'inhibition de la synthèse des facteurs de coagulation.

### 1.1.3.4 Les inhibiteurs de la coagulation

Leur rôle essentiel est de limiter la synthèse de thrombine (IIa) en cas d'activation pathologique ou d'emballage de la coagulation.

On distingue :

- l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) qui inhibe la proconvertine activée (VIIa) (14).
- l'antithrombine III (AT III) est le principal inhibiteur de la coagulation. En plus d'inhiber la thrombine (IIa), elle agit aussi sur la proconvertine activée (VIIa), le facteur anti-hémophile B activé (IXa), le facteur Stuart-Prower activé (Xa) (10).
- la protéine C, qui pour s'activer a besoin de ses deux cofacteurs (la thrombomoduline et la protéine S), inhibe sélectivement la proaccéléline (V) et le facteur anti-hémophile A (VIII) (15).

## **1.2 La fibrinolyse**

La fibrine fixe de façon spécifique le plasminogène et le convertit en plasmine aidée par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). La plasmine entraîne la protéolyse de la fibrine en produits de dégradation de la fibrine.

Le réseau fibrineux entre plaquettes est ainsi dégradé et le caillot disparaît progressivement. A noter qu'il existe des systèmes inhibiteurs de la fibrinolyse, notamment l' $\alpha_2$  antiplasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) (16).

## **2. LES ANTICOAGULANTS**

### **2.1 Les anticoagulants injectables**

Une molécule anticoagulante est une substance utilisée pour réduire ou stopper la coagulation du sang (17).

Les principes actifs comme l'aspirine, le clopidogrel, le prasugrel ou le ticagrelor ne sont pas considérés comme des anticoagulants au sens strict mais comme des anti-agrégants plaquettaires et sont utilisés comme tels dans le traitement des syndromes coronariens aigus (SCA) (18). Ce travail de thèse s'intéressant uniquement aux anticoagulants oraux, il ne parlera donc pas des anti-agrégants plaquettaires.

#### **2.1.1 Les héparines non fractionnées**

L'histoire des anticoagulants débute en 1916 lorsque Jay Mac Lean, étudiant en deuxième année de médecine à la Johns Hopkins School of Medicine de Baltimore (Maryland, USA), isole un anticoagulant liposoluble.

Il travaille dans le laboratoire du docteur William Henry Howell sur l'effet pro-coagulant des céphalines qu'il produit à partir de cerveaux de chiens et recherche d'autres phospholipides ayant les mêmes propriétés. Lors d'une expérimentation, il a l'idée d'extraire de la céphaline du foie de chien et s'aperçoit alors que cette « céphaline hépatique » rallonge le temps de coagulation. Il la nomme heparphosphatide (du grec hepar désignant le foie) (19).

Mac Lean obtient son diplôme en 1919 et quitte l'université de Baltimore en 1924 pour sa Californie natale où il devient instructeur en chirurgie. Howell, son ancien professeur poursuit alors les recherches à Baltimore avec L. Emmett Holt Jr. et finit par isoler un mucopolysaccharide soluble dans l'eau qu'il nomme héparine (20).

Malgré les effets secondaires importants provoqués par les premières préparations injectables, les recherches se poursuivent et Erik Jorpes, un chercheur suédois, met au point l'héparine purifiée en 1935 (21). L'industrie pharmaceutique crée ensuite un procédé d'extraction d'héparine à partir de muqueuse intestinale de porc et permet ainsi la production de masse de ce traitement anticoagulant (22).

Les essais cliniques d'évaluation de l'efficacité des héparines sur les maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique débutent dès la fin des années trente (22). Au fil des études, les médecins s'aperçoivent que de faibles doses d'héparine par voie intraveineuse (IV) permettent de prévenir la MTEV au prix d'effets secondaires modérés pour le patient et se mettent à les utiliser en prophylaxie des thromboses postopératoires (23). L'indication des héparines s'étend ensuite au traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire au cours des années quarante et cinquante (24).

En pratique courante, les héparines non fractionnées (HNF) présentent une grande variabilité d'action inter et intra individuelle ainsi qu'une mauvaise biodisponibilité. Une surveillance biologique systématique et quotidienne par détermination du TCA ou de l'activité anti-Xa est donc nécessaire pour adapter le traitement (25).

Les HNF sont longtemps restées les seules héparines utilisables chez l'insuffisant rénal (26).

### **2.1.2 Les héparines de bas poids moléculaire**

Les progrès de la biologie moléculaire permettent la découverte des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) au début des années quatre-vingt (22).

Contrairement aux HNF qui inhibent facteur X et facteur II dans les mêmes proportions, les HBPM inhibent préférentiellement le facteur X (27). Elles ont une excellente biodisponibilité voisine de 100% (25).

Les HBPM se prescrivent en fonction du poids et s'injectent par voie sous cutanée (SC). Elles ont les mêmes indications que les HNF mais ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique par dosage de l'activité anti-Xa (25) sauf en cas d'insuffisance rénale (27), d'obésité et chez la femme enceinte (28).

Le traitement par HBPM entraîne un risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) inférieur à celui d'un traitement par HNF (29). Les recommandations sur la surveillance biologique par numération plaquettaire des patients traités par HBPM ont évolué depuis peu et ne préconisent plus de surveillance plaquettaire systématique chez les patients non à risque hors contexte chirurgical ou traumatique (30).

Les HBPM permettent donc faciliter la prescription et la surveillance des thérapeutiques par anticoagulants injectables en médecine de ville (31).

### **2.1.3 Les anti-Xa : fondaparinux et danaparoïde**

- Le fondaparinux (ARIXTRA®), un pentasaccharide extrait de l'héparine, est découvert au début des années deux mille. Il se lie sélectivement à l'antithrombine et multiplie par trois cent son action inhibitrice naturelle sur facteur Xa (32).

Comme les HBPM, il est administré par voie SC et sa biodisponibilité est voisine de 100 %. Sa longue demi-vie facilitant son administration, une seule injection par jour est nécessaire (25). Il est contre indiqué chez l'insuffisant rénal sévère. La surveillance biologique de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée en pratique courante sauf en cas de situation exceptionnelle (28).

Le fondaparinux est aujourd'hui utilisé comme les héparines dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et superficielles (TVS), de l'embolie pulmonaire (EP), de certaines formes de SCA et d'angor instable ainsi qu'en prévention des événements thromboemboliques veineux post opératoire en chirurgie orthopédique ou digestive (33).

L'avantage notable du fondaparinux par rapport aux HBPM est la rareté de survenue des thrombopénies. On ne recommande donc aucune surveillance plaquettaire (25).

- La danaparoïde (ORGARAN) est une molécule apparentée à l'héparine composée de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale de porc. Il se caractérise par une très forte activité anti-Xa (34).

Il est indiqué dans le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique, dans le traitement préventif et curatif des manifestations thrombo-embolique chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH et nécessitant un traitement préventif ou curatif (35) ainsi que dans le traitement curatif de la TIH aigue (36).

#### **2.1.4 Les inhibiteurs directs de la thrombine**

L'hirudine est isolée en 1884 à partir de la salive de sangsue par Haycraft. Elle possède une puissante activité anticoagulante déjà connu des anciens qui utilisaient les sangsues comme médicaments de purge jusqu'au milieu du dix-neuvième siècle et décédaient parfois d'hémorragies secondaires à leur mésusage (37).

Plusieurs dérivés de l'hirudine sont aujourd'hui utilisés en thérapeutique notamment pour prévenir le risque thromboembolique en cas de de thrombopénie induite par l'héparine : la lépirudine (REFLUDAN®), la désirudine (REVASC®) et la bivalirudine (ANGIOX®). On utilise aussi un dérivé de l'arginine appelé argatroban et possédant une action voisine de celle des dérivés de l'hirudine (38).

Ces médicaments sont utilisés dans un cadre hospitalier et sous surveillance médicale stricte en raison du risque hémorragique majeur qu'ils présentent et de l'absence d'antidote efficace. (38)

## 2.2 Les anticoagulants oraux de type AVK

### 2.2.1 Histoire des AVK

L'histoire des AVK commence dans les années vingt, lorsqu'une mystérieuse maladie se déclare au sein du bétail des fermiers de l'Alberta. Les vaches deviennent apathiques et présentent de grosses tuméfactions noirâtres des hanches, du cou et des mamelons. Les épisodes hémorragiques s'enchaînent notamment au niveau des narines et de l'anus et aboutissent au décès de l'animal au bout d'une cinquantaine de jours (37) (39).

En 1921, le vétérinaire Schofield établit que cette maladie hémorragique du bétail est provoquée par la consommation d'un fourrage avarié à base de trèfle rouge et de mélilot (39) (40).

En 1939 Karl Link, un chercheur de l'université du Wisconsin isole le dicoumarol dans le mélilot avarié (41). Il comprend que cet anticoagulant provient de la dicoumarine présente dans le mélilot sain (22) et agit en inhibant la vitamine K, découverte en 1935 par un chercheur danois (42).

Progressivement testé chez le rat, le chat, le chien puis chez l'homme, le dicoumarol fait l'objet de nombreuses publications de 1941 à 1944 (39). Le Dr Nichol, un pionnier de l'anticoagulation par AVK, le prescrit dans traitement de l'infarctus du myocarde en 1942, et publie les premiers résultats de ses études en 1946 (43). Les premières études sur le traitement de la TVP par le dicoumarol paraissent en 1948 (22).

En 1948 Karl Link synthétise un nouveau composé anticoagulant qu'il nomme warfarine (acronyme de « Wisconsin Alumni Research Foundation » adjoint au suffixe -arine se référant à la coumarine). La warfarine synthétisée est dans un premier temps utilisée comme rodenticide (44). En 1952, après le suicide raté d'un soldat américain par ingestion massive de warfarine, on comprend que celle-ci n'est pas toxique pour l'homme et que son effet anticoagulant prolongé est aussi réversible. Elle est donc testée chez des volontaires sains en 1953 et commercialisée en 1954 aux Etats-Unis sous le nom de COUMADINE® (37).

En 1960 l'étude de Barritt et Jordan démontre que le traitement par héparine suivi d'un relais par AVK est le traitement le plus efficace dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire et la prévention et de sa récurrence (45).

Les indications des AVK s'étendent ensuite au fil des années à la prévention des complications thromboemboliques chez les patients porteurs d'une FA (46) ou d'une prothèse valvulaire.

Jusqu'à la fin des années deux mille et l'arrivée des AOD, les AVK sont le traitement de référence de nombreuses pathologies et la seule famille de produit de la classe des anticoagulants oraux. Malgré leur iatrogénie importante et les contraintes liées à la surveillance du traitement, les AVK restent encore très prescrits.

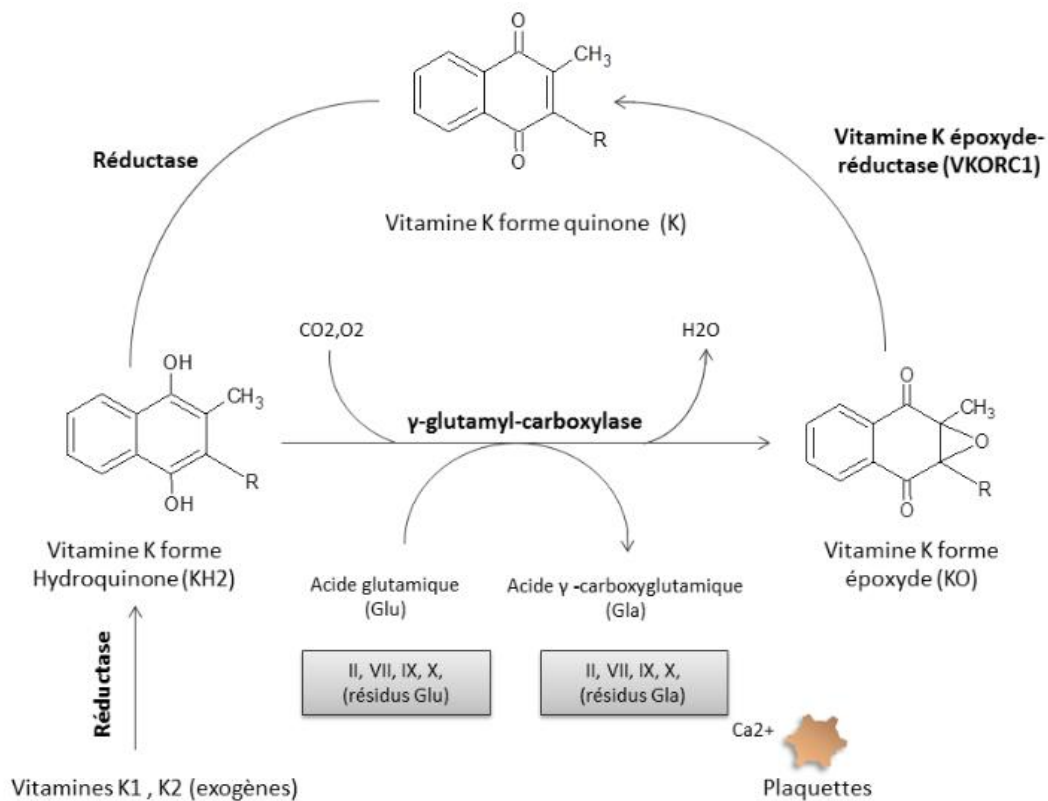
La warfarine (COUMADINE®), l'acenocoumarol (MINI SINTRON® et SINTROM®) et la fluindione (PREVISCAN®) sont les trois seuls AVK disponibles sur le marché en France (47).

## 2.2.2 Pharmacologie des AVK

Au niveau de l'hépatocyte, les AVK inhibent de façon non sélective l'une des sous-unités du complexe enzymatique vitamine K époxyde réductase (VKORC1) et la seconde enzyme réductase (47) qui transforment la vitamine K époxyde, absorbée au niveau intestinal, en vitamine K réduite (48).

L'arrêt du recyclage de la vitamine K réduite en vitamine K époxyde et entraîne l'inhibition de la  $\gamma$  carboxylation de certaines protéines dont les précurseurs de quatre facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X), de la protéine C et de la protéine S (49) (50). L'action des AVK entraîne la synthèse de précurseurs inactifs de la coagulation appelés protéines induite par l'absence de vitamine K ou par les antivitamines K (PIVKA) (48). Les AVK ne peuvent avoir qu'une action progressive et lente car la demi-vie des facteurs de coagulation est importante.

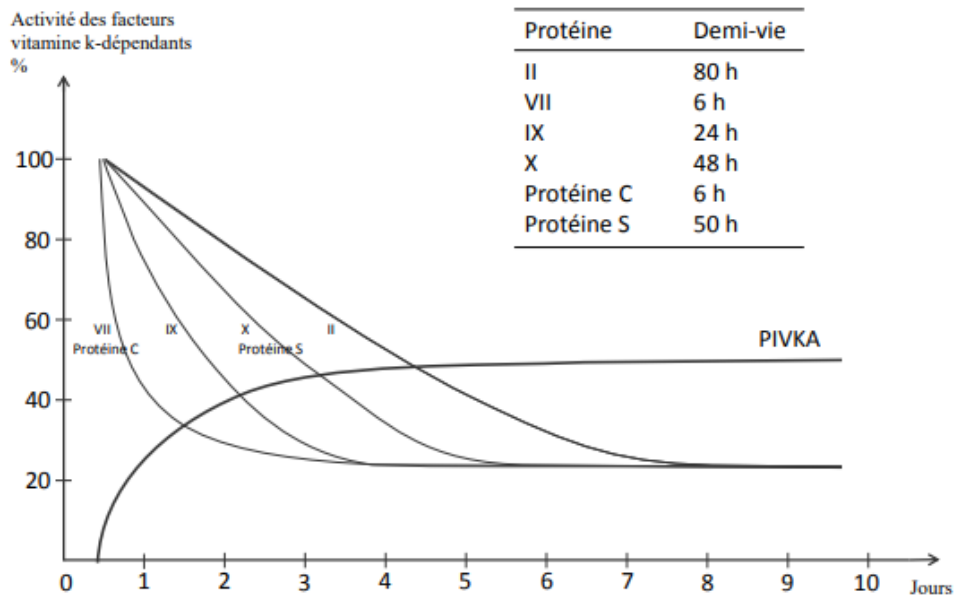
Figure 3 : Cycle de la vitamine K (47).



Lors de l'initiation d'un traitement par AVK l'équilibre du traitement est atteint au bout de 8 jours d'où l'obligation de pratiquer un dosage de l'INR dans les 36 à 48 heures suivant à la mise en place du traitement pour éviter sous-dosage ou surdosage (48).

Cette progressivité d'action entraîne aussi la nécessité d'utiliser, dans certaines situations aiguës, des HNF ou des HBPM qui agissent plus rapidement.

**Figure 4 :** Cinétique des protéines vitamine K-dépendantes à l'instauration d'un traitement par AVK (48).



Sur le plan pharmacocinétique, les AVK ont une bonne biodisponibilité (de l'ordre de 60% pour la warfarine) et sont rapidement absorbés au niveau de l'estomac et du jéjunum (50). Leur taux de liaison aux protéines plasmatiques étant très important (97 %), seul 3 % de la fraction biodisponible sera active (51).

La métabolisation des AVK est principalement hépatique et se fait grâce aux cytochromes p450 (CYP p450) comme CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4 (50).

**Figure 5 :** Pharmacocinétique des AVK (48).

Médicaments	Demi-vie (heures)	Durée d'action (jours)	Métabolisme hépatique des isomères	Fixation aux protéines plasmatiques
Acénocoumarol (Sintrom®)	8-11	2-3	S : CYP2C9 R : 1A2, 2C9, 2B19, 3A4	97 %
Fluindione (Préviscan®)	31	3-5	2C9 ?	97 % (albumine)
Warfarine (Coumadine®)	35-45	4-5	S : CYP2C9 R : 1A2, 2C19, 3A4	95 % (albumine)



Le grand polymorphisme génique, en particulier au niveau du gène de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) et des CYP CYP2C9, entraîne des variations importantes de réponse aux AVK selon les individus (52).

L'élimination se fait principalement par voie urinaire sous forme inchangée ou dégradée pour la warfarine et la fluindione. L'acenocoumarol est éliminé à 60% par voie urinaire et à 30% par voie fécale (48). Les AVK restent utilisables, dans certaines situations et sous surveillance médicale stricte en cas d'insuffisance rénale sévère (26).

La pharmacologie des AVK explique donc en très grande partie la complexité de leur maniement. En pratique, on peut constater que :

- les anticoagulant oraux de type AVK ne sont pas des médicaments de l'urgence. Leur initiation se fait souvent en relais d'une HNF ou d'une HBPM.
- les anticoagulant oraux de type AVK sont fortement liés aux protéines plasmatiques et métabolisés par des CYP p450, ce qui entraîne un nombre considérable d'interactions médicamenteuses et non médicamenteuses.
- la variabilité inter-individuelle de la réponse aux AVK est d'origine plurifactorielle avec une forte composante génétique.

La nécessité d'un suivi biologique régulier du niveau d'anticoagulation par INR apparaît donc comme une évidence au vu de la pharmacologie du produit.

### **2.2.3 Interactions médicamenteuses et non médicamenteuses**

Elles sont nombreuses et importantes à connaître, non seulement pour le prescripteur, mais aussi pour les patients sous AVK, car elles sont à l'origine de nombreuses complications parfois mortelles.

#### **2.2.3.1 Les médicaments formellement contre-indiqués (53) (54)**

Les médicaments entraînant une augmentation de l'effet anticoagulant des AVK et la survenue d'hémorragies graves et imprévisibles sont :

- l'acide acétylsalicylique à dose inflammatoire (1 gramme 3 fois par jour) ou antalgiques (500 mg 3 fois par jour) en cas antécédent d'ulcère gastro duodéal.
- les anti inflammatoires non stéroïdien (AINS).
- le miconazole (par voie locale ou par voie orale).

L'extrait de millepertuis (souvent utilisé dans les troubles du sommeil) entraîne une diminution importante de l'effet anticoagulant des AVK.

### **2.2.3.2 Les médicaments à utiliser avec précaution (53) (54)**

Les médicaments entraînant une augmentation de l'effet anticoagulant des AVK sont :

- les antalgiques comme le paracétamol, le diflunisal et le tramadol.
- l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques (500 mg 3 fois par jour) en l'absence d'antécédent ulcéreux et à doses antiagrégante (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent ulcéreux.
- les AINS.
- les glucocorticoïdes.
- les antiarythmiques comme l'amiodarone et la propafénone.
- les antibiotiques de type fluoroquinolones, cyclines ou macrolides, le sulfaméthoxazole, le sulfafurazole, le sulfaméthizol.
- les antifongiques azolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole, fluconazole, itraconazole).
- les antipaludéens : Proguanil (MALARONE®).
- les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline).
- les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone).
- les hypocholestérolémiants de type fibrates ou statines.
- la vitamine E  $\geq$  500 mg/j (alpha-tocophérol).
- les hormones thyroïdiennes.
- certaines chimiothérapies anti-cancéreuse (5-Fluoro-Uracile, tegafur et capecitabine).

Les médicaments entraînant une diminution de l'effet anticoagulant des AVK :

- l'aprepitant (un antiémétique).
- l'azathioprine (un immunosuppresseur).
- le bosentan (utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire).
- la colestyramine (un hypocholestérolémiant).
- la griseofulvine (un antifongique utilisé dans les dermatophytoses).
- la mercaptopurine (un antimétabolite utilisé dans le traitement de certaines leucémies).

### **2.2.3.3 Autres facteurs pouvant interférer avec la prise d'AVK**

L'apport alimentaire de vitamine K (asperges, haricots, laitue, poireaux, épinard, brocolis, choux...) doit être régulier pour éviter des déséquilibres de l'INR.

Certaines plantes comme le ginseng et le cranberry entraînent des déséquilibres de l'INR et doivent être consommées de façon modérée par les patients sous AVK (48).

## **2.2.4 Indication des traitements par AVK**

### **2.2.4.1 Prévention et traitement de la TVP et de l'EP**

Le dicoumarol est testé avec succès au cours des années quarante dans le traitement de la TVP (22) et en 1960 l'étude de Barritt et Jordan montre que le traitement le plus efficace dans la prise en charge de l'EP et la prévention de sa récurrence est l'héparinothérapie avec relais AVK (45). Le groupe de patient traité par héparine et AVK ne présentant aucun décès par rapport au groupe ne recevant aucun traitement, il est décidé d'interrompre prématurément l'étude et de traiter tous les patients (55). Les résultats de cette étude sont confirmés par d'autres et permettent aux AVK de devenir le traitement de référence de l'embolie pulmonaire pour plusieurs décennies.

Au début des années quatre-vingt, une étude montre la supériorité de la warfarine à dose ajustée sur les héparines à faible dose par voie sous cutanée dans la prévention des récurrences de TVP et ce malgré le risque hémorragique plus important de la warfarine (56). On codifie clairement le traitement de référence de la TVP dans les années quatre-vingt-dix, il comprend une anticoagulation par voie parentérale de 5 à 7 jours associée à une anticoagulation par AVK de 3 mois minimum (55) (56).

Dans la prévention des récurrences après un premier épisode de TVP, la durée du traitement par AVK fait encore débat. Les études suggèrent une durée de traitement supérieure à 3 mois minimum, sans arriver à déterminer avec certitude la durée optimale du traitement (57) (58).

Suite à une décision de l'agence nationale de santé et du médicament, les AVK n'ont plus d'indication en prévention des TVP et de l'EP en chirurgie de hanche en relais d'un traitement par HBPM (59).

Dans le traitement et la prévention de la TVP et de l'EP, l'initiation d'un traitement par AVK se fait toujours en relais d'une héparinothérapie.

### **2.2.4.2 Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme (fibrillation atriale, flutter), certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires**

Le lien entre fibrillation atriale (FA) et accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients atteints de FA valvulaire (FAV) est mis en évidence à la fin des années soixante (60) mais ce n'est qu'à la fin des années soixante-dix que les résultats d'analyse des études de cohorte de Framingham démontrent que tous les patients atteints de FA (FAV et FA non valvulaire (FANV)) sont à haut risque d'AVC (61). Une étude de suivi de 34 ans chez plus de 5000 patients démontre que le risque d'AVC apparaît doublé chez les hypertendus, triplé chez les coronariens, quadruplé chez les insuffisants cardiaques et quintuplé chez les patients atteints de FA (62).

On compare alors le traitement par warfarine à l'aspirine et au placebo avec l'étude « The Copenhagen AFASAK Study » qui montre que les complications thromboemboliques et la mortalité cardiovasculaire sont significativement plus basses sous warfarine que sous aspirine ou placebo chez les patients atteints de fibrillation atriale (63). La supériorité de la warfarine à dose ajustée sur l'aspirine est aussi confirmée chez le patient de plus de 75 ans par l'étude BAFTA et ce malgré le risque hémorragique majoré de ces patients (64).

Le rapport bénéfices / risques de la warfarine à dose ajustée est confirmé par de nombreuses autres études (65) et les AVK deviennent alors le traitement de référence dans la prévention des complications thromboemboliques des patients atteints de FA.

### **2.2.4.3 Prévention des complications thromboemboliques des SCA compliqués**

La warfarine est aussi utilisée dans les SCA compliqués d'une insuffisance cardiaque ou d'une dyskinésie emboligène.

C'est une indication marginale et « historique » des AVK réservée à certaines formes de SCA compliqués après avis spécialisé. Dans le traitement et la prévention des récurrences de SCA, seuls les anti-agrégants plaquettaires ont une indication validée.

### **2.2.5 Contre-indications des AVK**

Les AVK sont formellement contre-indiqués en cas d'hémorragie active (ulcère gastro-duodénal ou autres lésions hémorragiques), d'hypertension artérielle (HTA) maligne ou d'AVC récent ainsi qu'en cas d'intervention chirurgicale récente à haut risque hémorragique ou de ponction.

L'insuffisance hépatique sévère fait du patient cirrhotique un patient à haut risque de saignement par déficit de synthèse de certains facteurs de la coagulation. Elle contre indique donc un traitement par AVK (48).

L'insuffisance rénale sévère n'est pas une contre-indication formelle aux AVK y compris chez le patient dialysé. L'INR doit être régulièrement surveillé et le risque hémorragique soigneusement évalué (26).

Les AVK sont tératogènes et sont donc contre-indiqués en cas de grossesse. Il est recommandé d'instaurer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer recevant des AVK. Chez la femme allaitante, on peut utiliser la warfarine ou l'acenocoumarol alors que la fluindione est contre-indiquée (48).

### **2.2.6 Effets indésirables des AVK**

Les effets indésirables hémorragiques des AVK sont un problème majeur de santé publique. Les AVK sont la première cause iatrogénique d'hospitalisation et sont responsables de plus de 5000 décès annuel en France (66).

La mauvaise évaluation de la balance bénéfice/risque par le prescripteur, l'éducation thérapeutique imparfaite du patient, l'index thérapeutique étroit (48) et la grande variabilité de la réponse individuelle aux AVK (52), le temps moyen passé en zone thérapeutique trop faible (67) et les nombreuses interactions médicamenteuses (53) (54) expliquent en grande partie les effets iatrogéniques des AVK.

Une étude réalisée en 2020 montre que la prise en charge d'un surdosage en AVK n'est conforme aux recommandations que dans 58 % des cas malgré le grand recul d'utilisation des médecins sur ces molécules (68).

A noter l'existence d'effets indésirables propres à chaque famille d'AVK :

- La warfarine et l'acenocoumarol peuvent provoquer nausées, vomissements, épigastralgies et ulcérations buccales. Ils peuvent aussi être responsable d'une alopecie (48).

- Lors de l'initiation d'un traitement par fluindione, il existe un risque non négligeable de réaction immuno-allergique grave, notamment lors des six premiers mois de traitement.

Cette réaction immuno-allergique est susceptible d'entraîner une insuffisance rénale chronique ou d'aggraver une insuffisance rénale chronique préexistante. Elle peut aussi être responsable d'atteintes hépatique, hématologiques et cutanées (DRESS syndrome).

Si la réaction immuno-allergique régresse dans la plupart des cas après l'arrêt de la fluindione et l'instauration d'une corticothérapie, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) recommande tout de même, au vu de la balance bénéfices / risques défavorable du traitement par fluindione de privilégier la famille des coumariniques lors de l'initiation d'un traitement par AVK et de surveiller la fonction rénale très régulièrement pendant les 6 premiers mois de traitement (69).

### **2.2.7 Suivi du patient sous AVK par mesure de l'INR**

L'INR est à ce jour, le seul paramètre biologique validé permettant de suivre le niveau d'anticoagulation d'un patient sous AVK (12). La posologie des AVK doit être adaptée en fonction de l'INR (70). Il est donc indispensable de doser l'INR lors de l'initiation d'un traitement par AVK et de façon régulière chez un patient bien équilibré sous traitement AVK.

L'INR cible est en général compris entre 2 et 3, mais peut parfois être compris entre 2.5 et 3.5 dans certaines situations particulières (chez les patients porteurs d'une valve mécanique aortique à ailettes à haut risque thrombotique ou chez les patients porteurs d'un valve mécanique aortique à billes sans facteur de risque thrombotiques surajoutés) (71).

De nombreux facteurs physiologiques, alimentaires ou médicamenteux peuvent déséquilibrer l'INR (48) (53) (54) (70) et entraîner une majoration des risques thrombotiques et emboliques pour le patient.

Le paramètre le plus sensible permettant d'évaluer la qualité du contrôle de l'anticoagulation est le temps passé en zone thérapeutique (TTR de l'anglais « Time in Therapeutic Range ») qui est en moyenne de 65 % en France (57). Il n'existerait aucune différence de TTR entre les patients sous warfarine et ceux sous fluindione (72).

La conduite à tenir en cas de déséquilibre de l'INR consiste à administrer de la vitamine K par voie orale. Elle est codifiée de façon claire depuis plus de 10 ans (73), mais les recommandations ne seraient que partiellement suivies par les médecins (68).

En cas d'hémorragies graves sous AVK, on administre de façon urgente un concentré de facteurs de la coagulation.

## **2.3 Les anticoagulants oraux de type AOD**

### **2.3.1 Histoire des AOD**

#### **2.3.1.1 Les inhibiteurs de la thrombine (IIa)**

Le melagatran, administré par voie injectable, et son précurseur le ximelagatran, administré par voie orale, ont été les premières molécules inhibitrices de la thrombine (IIa) à avoir été mise sur le marché au début des années 2000.

La demi vie relativement courte (4 à 5 heures), l'absence d'interaction avec le CYP p450 et le faible niveau d'interactions médicamenteuses (74) de cette nouvelle famille d'anticoagulants oraux laissent déjà entrevoir à l'industrie pharmaceutique une alternative prometteuse aux AVK (75). Le ximelagatran était de plus utilisable à posologie réduite en cas d'insuffisance rénale sévère (76).

Plusieurs études de bon niveau de preuves avaient démontré l'efficacité du ximelagatran dans la prophylaxie des thromboses postopératoires chez le patient à haut risque dans le cadre d'une arthroplastie de la hanche ou du genou, dans la prévention et le traitement des TVP ou en prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients porteurs d'une FANV (75).

Finalement le melagatran et le ximelagatran sont retirés du marché en février 2006 par l'ANSM suite à la découverte d'un cas d'hépatite grave trois semaines après l'arrêt du traitement ayant été administré lors d'un essai clinique (77).

Le dabigatran etexilate, prodrogue du dabigatran, est un inhibiteur réversible de la thrombine et de l'agrégation plaquettaire induite par celle-ci. Il est comparé à l'énoxaparine en prophylaxie des thromboses postopératoires chez le patient à haut risque dans le cadre d'une arthroplastie du genou (78) ou de la hanche (79) dans lesquelles il démontre sa non infériorité et son profil de risque identique. Les indications du dabigatran s'étendent ensuite au vu des résultats positifs de différentes études.

#### **2.3.1.2 Les inhibiteurs du facteur Xa**

Les recherches sur les inhibiteurs du facteur Xa débutent dès la fin des années 80 par l'isolement du peptide anticoagulant des tiques (TAP) et l'antistasine à partir de tiques et de sangsues. Bien que actifs in vitro sur la thrombose artérielle, ils ne sont pas utilisés chez l'homme en raison de leur forte immunogénicité (75).

De nombreuses autres molécules sont testées jusqu'à l'apparition du razaxaban, une molécule de synthèse liant le facteur X avec une forte affinité et possédant un bon potentiel antithrombotique.

L'efficacité du razaxaban est constatée lors d'un essai clinique comparant plusieurs doses de razaxaban et d'énoxaparine en prophylaxie des thromboses postopératoires chez des patients ayant bénéficié d'une arthroplastie du genou (80).

En 2007, le rivaroxaban (XARELTO®), premier inhibiteur du facteur Xa efficace en une seule prise et ne nécessitant aucune surveillance biologique, confirme sa supériorité sur l'énoxaparine en prophylaxie des thromboses postopératoires chez des patients ayant bénéficié d'une arthroplastie du genou (81).

L'apixaban, une molécule voisine du rivaroxaban, arrive sur le marché à la fin des années 2000 et permet d'élargir un peu plus la famille des inhibiteurs du facteurs Xa.

Les indications des inhibiteurs du facteur Xa s'étendent ensuite dans les indications que nous leur connaissons aujourd'hui (prévention des évènements thromboemboliques chez les patients atteints de FANV, prévention et traitement de la TVP).

### **2.3.1.3 Les différents AOD disponibles sur le marché en France**

D'abord appelés nouveaux anticoagulants (NACO), les inhibiteurs du facteur IIa et du facteur Xa sont aujourd'hui dénommés anticoagulants oraux directs (AOD) et sont devenus des médicaments anticoagulants oraux de première importance au côté des AVK.

Le seul inhibiteur de la thrombine (IIa) par voie orale disponible sur le marché français reste le dabigatran (PRADAXA®).

Les trois inhibiteurs du facteur Xa par voie orale disponibles sur le marché français sont le rivaroxaban (XARELTO®), l'apixaban (ELIQUIS®) et l'edoxaban (LIXIANA®). Le betrixaban (BEVYXXA®) n'est pas commercialisé en France.

D'autres inhibiteurs du facteurs Xa comme l'otamixaban (actif par voie parentérale) et l'erixaban (actif par voie orale) sont en cours de développement.

## **2.3.2 Le dabigatran (PRADAXA®)**

### **2.3.2.1 Pharmacologie du dabigatran**

Le dabigatran etexilate est un inhibiteur direct, sélectif et réversible de la thrombine (82). Il a une faible biodisponibilité (6,5 %) et est rapidement absorbé au niveau du tractus digestif. Il est converti en dabigatran par les estérases hépatiques (83). Le pic plasmatique est atteint en moyenne au bout de deux heures (84).

La demi-vie du dabigatran est comprise entre 12 et 17 heures et l'équilibre des concentrations est en général atteint au bout de 2 à 3 jours. Le dabigatran s'administre 1 à 2 fois par jour en fonction des indications (83).

Le dabigatran se lie peu aux protéines plasmatiques (82). La métabolisation ne passe pas par les CYP p450 mais peut être modifiée en fonction de l'âge, du sexe et du poids du patient (82) (83) (84).

L'élimination du dabigatran se fait à 80 % par voie rénale et à 20 % par voie biliaire (85). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère mais ne nécessite aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale modérée sauf chez les patients à haut risque de saignements (83).

Une mutation génétique entraînant une diminution des taux sanguins de dabigatran (et donc une diminution des risques de saignements) serait présente dans un tiers de la population mondiale. L'efficacité du dabigatran resterait identique chez les patients porteurs de cette mutation (86).

Les interactions médicamenteuses du dabigatran sont peu nombreuses et ne nécessitent en général pas d'adaptation posologique. Le taux sérique de dabigatran est augmenté par l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil, le ketoconazole, le tacrolimus et diminué par la rifampicine et le millepertuis (84) (85).

Les interactions non médicamenteuses sont inexistantes. La métabolisation du dabigatran n'est pas modifiée par l'alimentation.

### **2.3.2.2 Indications du dabigatran**

#### **Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.**

La non infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) en post opératoire d'une chirurgie pour prothèse totale du genou est démontrée par les études RE- MODEL (87) et RE-MOBILIZE (88). Elle est aussi démontrée en post opératoire d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche par l'étude RE-NOVATE (89).

Le taux d'hémorragies majeures sous dabigatran et sous enoxaparine semble identique dans les deux groupes.

#### **Traitement des TVP et des EP et prévention de leurs récurrences chez l'adulte.**

En 2017, les études cliniques RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY comparant la warfarine et le dabigatran dans le traitement et la prévention des récurrences de TVP font l'objet d'une méta-analyse qui démontre un bénéfice clinique net plus important du dabigatran par rapport à la warfarine dans cette indication (90).

#### **Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.**

En 2009, l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) a comparé l'effet de deux différentes doses de dabigatran par rapport à la warfarine chez plus de 18 000 patients atteints de FANV.

Les résultats de cette étude ont démontré la supériorité du dabigatran à dose forte (150 mg en 2 prises journalières) sur la warfarine dans la prévention du risque thromboembolique sans excès d'hémorragies majeures (91).

A dose faible (110 mg en 2 prises journalières), le dabigatran réduit le nombre d'hémorragies majeures par rapport à la warfarine tout en conservant son efficacité sur la prévention des événements thromboemboliques.

Si le dabigatran (à dose faible et à dose forte) réduit le risque d'hémorragies intracrâniennes, il augmente néanmoins le risque d'hémorragies digestives par rapport à la warfarine. Le taux de mortalité globale reste identique pour les 2 traitements.



L'étude ENGEL 2 qui compare dabigatran et AVK chez une cohorte de patients atteints de FANV montre une incidence plus faible des événements thromboemboliques ou cérébro-hémorragiques à 1 an sous dabigatran ainsi qu'une absence de différence significative en termes d'hémorragies digestives entre dabigatran et AVK (92). Elle comporte néanmoins de nombreux biais statistiques qui empêchent sa prise en compte par les autorités de santé.

### **2.3.2.3 Contre-indications du dabigatran**

Le dabigatran est contre indiqué chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique car il augmente le risque thromboembolique et le risque de complications hémorragiques d'après les données de l'étude RE-ALIGN (93).

Le dabigatran est formellement contre-indiqué en cas d'hémorragie active (ulcère gastro duodénal ou autres lésions hémorragiques), d'hypertension artérielle (HTA) maligne ou d'AVC récent ainsi qu'en cas d'intervention chirurgicale récente à haut risque hémorragique ou de ponction.

L'insuffisance hépatique sévère fait du patient cirrhotique un patient à haut risque de saignement par déficit de synthèse de certains facteurs de la coagulation. Elle contre indique donc un traitement par dabigatran.

Le dabigatran est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (83).

Le dabigatran est tératogène chez l'animal. Le risque tératogène étant inconnu chez la femme enceinte, il ne doit pas être utilisé chez celle-ci sauf en cas de nécessité absolue. Chez la femme allaitante, au vu de l'absence de données il ne doit pas être utilisé (94).

### **2.3.2.4 Effets indésirables du dabigatran**

En plus des effets indésirables hémorragiques parfois graves, on peut aussi noter la présence de troubles digestifs (dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhées), de réactions allergiques cutanées ainsi qu'une élévation transitoire des transaminases (95).

### **2.3.2.5 Suivi du patient sous dabigatran**

Contrairement aux AVK, le dabigatran ne nécessite aucune adaptation posologique en cours de traitement et aucun paramètre biologique n'est nécessaire pour le suivi du patient.

Le dabigatran est le seul AOD pour qui il existe un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND®) utilisable en cas d'hémorragie grave menaçant le pronostic vital ou d'intervention chirurgicale urgente. Il n'a aucun effet prouvé sur la morbi-mortalité dans ces 2 situations cliniques (96).

## 2.3.3 Les anti-Xa : rivaroxaban (XARELTO®), apixaban (ELIQUIS®), edoxaban (LIXIANA®)

### 2.3.3.1 Pharmacologie des anti-Xa

Figure 6 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de facteur Xa (97).

	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban	Betrixaban
Mécanisme d'action	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Délai d'action	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate
Biodisponibilité	80-100 %	50 %	45 %	35 %
Pic - Cmax	2-4 h	3-4 h	1-2 h	3-4 h
Élimination	Rénale (40 %) et hépatique/fécale (60 %)	Rénale (27 %) et hépatique <sup>a</sup> /fécale	Rénale (35 %)	Rénale (10 %)
Demi-vie d'élimination	5-11 h <sup>b</sup>	10-14 h	9-11 h	36 h
Transporteur P-gp et cytochrome : influence sur le métabolisme	P-gp + CytP3A4	P-gp + CytP3A4	P-gp + CytP3A4	

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont des inhibiteurs directs, sélectifs et réversibles du facteur Xa.

La biodisponibilité de ces molécules est variable (de 45 % pour l'edoxaban à plus de 80% pour le rivaroxaban) et leur délai d'action immédiat. Le pic de concentration est en général atteint en 2 à 4 heures.

L'élimination du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'edoxaban se fait principalement par les fèces et le rein. Ils doivent donc être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance hépatique, en particulier le rivaroxaban (98).

Une méta-analyse d'essais randomisés sur les inhibiteurs du facteur Xa utilisés à doses recommandées chez l'insuffisant rénal montre leur non infériorité par rapport à la warfarine et leur grande sécurité d'emploi (99).

Utilisables à doses réduites en cas d'insuffisance rénale sévère et sous surveillance du débit de filtration glomérulaire (DFG), ils restent contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale en raison du risque de saignements élevés (100).

La métabolisation du rivaroxaban et de l'apixaban passe par le CYP p450 3A4. Elle est donc modifiée par les molécules inhibitrices de ce cytochrome comme le ketonazole, la rifampicine, le ritronavir et les antiprotéases (101).

Le millepertuis, la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital diminuent l'efficacité du rivaroxaban par diminution de sa concentration plasmatique (97).

Les inhibiteurs du facteur Xa interagissent aussi avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P tel que le verapamil, la clarithromycine et la quinidine (97) (101).

Les interactions non médicamenteuses sont inexistantes et la métabolisation des inhibiteurs du facteur Xa n'est pas modifiée par l'alimentation.

### **2.3.3.2 Indications des anti-Xa**

#### **Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.**

Les études Record effectuées chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée de la hanche (102) ou du genou (81) montrent une efficacité légèrement supérieure du rivaroxaban sur l'énoxaparine sans majoration significative du nombre de saignements ou d'hémorragies graves.

Les études ADVANCE-2 (103) ADVANCE-3 (104) démontrent l'efficacité supérieure de l'apixaban sur l'énoxaparine en cas de chirurgie programmée du genou ou de la hanche sans majoration significative du nombre de saignements.

#### **Traitement des TVP et de l'EP et prévention de leurs récurrences chez l'adulte.**

Le rivaroxaban s'est avéré aussi efficace et aussi bien toléré que le traitement de référence par HBPM et warfarine en phase aiguë de la TVP au cours de l'étude Einstein DVP. L'étude s'est poursuivie après l'arrêt du traitement par l'étude Einstein-extension qui a comparé rivaroxaban et placebo et a montré la supériorité du rivaroxaban sur le placebo en termes de prévention des récurrences (105).

Le rivaroxaban s'est aussi avéré non inférieur à la warfarine dans le traitement de EP symptomatique au cours de l'étude Einstein-PE tout en diminuant les risques de saignement majeur (106).

L'apixaban a été comparé à l'énoxaparine chez les patients ayant une thrombose veineuse symptomatique aiguë ou une EP par l'étude Amplify et s'est avéré aussi efficace que celle-ci. L'étude Amplify-extension qui a suivi montre que l'apixaban réduit la fréquence des récurrences par rapport au placebo, sans augmentation du nombre de saignements (98) (107).

Un méta-analyse effectuée en 2016 montre que les AOD sont des traitements préventifs efficaces de la TVP et diminuent la mortalité par EP mais que l'apixaban est l'AOD entraînant le moins de saignements (108).

## **Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.**

L'étude Rocket-AF est une étude ouverte et randomisée qui a comparé l'administration d'une dose fixe de 20 mg de rivaroxaban à celle d'une dose ajustée de warfarine (INR compris entre 2 et 3) chez plus de 14 000 patients porteurs de FANV à risque modéré ou élevé d'AVC.

Les résultats de cette étude ont démontré la non infériorité du rivaroxaban sur la warfarine en termes d'efficacité ainsi qu'un taux d'hémorragies intracrâniennes moins élevé sous rivaroxaban que sous warfarine. Les hémorragies digestives semblaient plus fréquentes sous rivaroxaban que sous warfarine (97) (109).

L'étude Averroes est une étude en double aveugle comparant l'apixaban avec l'aspirine à différentes doses chez les patients atteints de fibrillation atriale à haut risque thromboembolique (110) et montre que l'apixaban réduit significativement le risque d'AVC sans augmenter significativement le risque de saignements majeur ou d'hémorragies intracrâniennes (110). Les résultats favorables obtenus sous apixaban ont entraîné une interruption prématurée de l'étude.

L'étude Aristotle démontre la supériorité de l'apixaban sur la warfarine en termes de prévention des événements thromboemboliques avec une réduction du risque d'AVC de 55 % et une diminution de la mortalité globale. La fréquence des saignements majeurs est plus faible sous apixaban que sous warfarine (111).

On peut aussi constater que la sévérité des malades dans l'étude Aristotle, estimée à partir du score CHADS2, était identique à celle des malades de l'étude RE-LY, mais moins importante que celle des malades inclus dans l'étude Rocket (97).

### **2.3.2.3 Contre-indications des anti-Xa**

Les contre-indications des anti-Xa sont identiques à celle du rivaroxaban évoquées en page 22 de ce travail de thèse :

- les anti-Xa ne sont pas utilisables en cas de FAV
- Les anti-Xa sont formellement contre-indiqués en cas d'hémorragie active (ulcère gastro duodéal ou autres lésions hémorragiques), d'hypertension artérielle (HTA) maligne ou d'AVC récent ainsi qu'en cas d'intervention chirurgicale récente à haut risque hémorragique ou de ponction.
- L'insuffisance hépatique sévère contre indique le traitement par anti-Xa.
- Les anti-Xa sont utilisés en cas d'insuffisance rénale chronique modérée au prix d'une adaptation posologique (100).

Les anti-Xa et le dabigatran restent contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique terminale (100) en raison d'une majoration importante du risque hémorragique.

- Les anti-Xa ne sont utilisables ni chez la femme enceinte, ni chez la femme allaitante.

#### **2.3.2.4 Effets indésirables des anti-Xa**

Les effets indésirables digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements...) du dabigatran sont aussi retrouvés chez les anti-Xa (112) (113).

#### **2.3.2.5 Suivi des patients anti-Xa**

Les anti-Xa ne nécessitent aucune adaptation posologique en cours de traitement et aucun paramètre biologique n'est nécessaire pour le suivi du patient.

### **3. LES ANTICOAGULANTS ORAUX EN MEDECINE GENERALE**

Les anticoagulants oraux sont aujourd'hui largement utilisés en médecine générale dans la prise en charge de nombreuses pathologies comme la fibrillation auriculaire ou la MTEV.

Les AOD, utilisés depuis plus de 10 ans pour traiter ces pathologies remplacent petit à petit les AVK et les dépassent en nombre de prescriptions dans la plupart des pays comme c'est le cas au Royaume-Uni depuis 2017 (114).

Si la non infériorité ou la supériorité des AOD sur les AVK a été démontrée par des nombreuses études de bon niveau de preuves et dans de nombreuses indications (87) (88) (89) (90) (91) (92) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111), l'arrivée des AOD a néanmoins entraîné de nombreuses controverses notamment sur leur sécurité d'emploi, l'absence de suivi régulier du niveau d'anticoagulation, l'absence d'antidote en cas d'hémorragies graves et leur faible recul d'utilisation (115) (116).

Réputés plus faciles de maniement pour le prescripteur et plus facile d'utilisation pour le patient, les AOD se heurtent encore à une franche hostilité de la part de certains praticiens (117) (118).

Sur le plan de la santé publique, on remarque que malgré la révolution qu'a constitué l'arrivée des AOD sur le marché, de nombreux patients porteurs d'un FANV ne bénéficient pas à l'heure actuelle d'une anticoagulation optimale (119).

#### **3.1 Evaluer la balance bénéfiques / risques d'un traitement anticoagulant**

Lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant oral ou du suivi d'un patient sous anticoagulant oral le médecin généraliste doit soigneusement stratifier risque embolique et risque hémorragique avant d'évaluer la balance bénéfiques /risques du traitement dans le but de prévenir efficacement les complications emboliques de la pathologie sans majorer le risque de complications hémorragiques inhérent à tout traitement anticoagulant et parfois létal pour le patient (120).

Les scores de risque embolique (Landefeld, CHA2DS2-VASc) ou hémorragique (HAS-BLED, HEMORR2HAGES) ont été réalisés à partir d'études cliniques de grande ampleur pour aider le prescripteur d'anticoagulants oraux dans sa démarche thérapeutique. Bien qu'imparfaits ils sont néanmoins utilisables très facilement sur le terrain et permettent souvent de se faire une idée un peu plus précise des niveaux de risque et participent donc à l'amélioration des pratiques de soins des médecins généralistes prescripteurs d'anticoagulants (121) (122).

#### **3.2 Les recommandations de bonnes pratiques en matière d'anticoagulation orale (123)**

Le respect des bonnes pratiques de soins est la clé de voute d'une prise en charge réussie, surtout en matière d'anticoagulation orale, et permet d'améliorer la compliance et l'observance du patient tout en diminuant le mésusage et les effets secondaires des traitements anticoagulants oraux.

En matière d'anticoagulants oraux, cela passe par :

- une bonne évaluation de la balance bénéfices / risques du traitement anticoagulant lors de l'initiation et du suivi du patient.
- un respect des indications de prescription recommandées par les autorités de santé surtout chez les patients à risques (patient âgé, insuffisants rénaux).
- une information claire, loyale et appropriée du patient sur les risques des traitements prescrits.
- un suivi régulier du patient

# MATERIEL ET METHODE

---

## 1. TYPE D'ETUDE

Une étude épidémiologique **observationnelle, descriptive** et **transversale** auprès d'un échantillon de médecins généralistes de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur a été réalisée.

**Son objectif était d'étudier les pratiques de ces médecins en matière d'anticoagulation orale.**

## 2. LE QUESTIONNAIRE

Un questionnaire standardisé et anonyme intitulé « Etude des pratiques des médecins généralistes en matière d'anticoagulation orale » a été élaboré via l'interface « Google Forms » à partir des recommandations les plus récentes de la haute autorité de santé (HAS) et validé par le directeur de thèse (123).

Le questionnaire comprend 19 questions à variables qualitatives.

Il est divisé en 2 parties :

- La première partie définit les caractéristiques de la population de l'étude.
- La deuxième partie s'intéresse aux pratiques des médecins généralistes en matière d'anticoagulation orale.

### 2.1. Population de l'étude

- Groupe d'âge du médecin (moins de 40 ans, de 40 à 60 ans, plus de 60 ans).
- Lieu d'exercice (rural, semi rural, urbain).
- Mode d'exercice (en cabinet, à l'hôpital ou en clinique, mixte).
- Suivi d'une formation médicale continue.

### 2.2. Les pratiques des médecins généralistes en matière d'anticoagulation orale

- Connaissance du score de risque embolique CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2.
- Connaissance des scores de risque hémorragique HAS-BLED et HEMORR<sub>2</sub>HAGES.
- Déterminer si un bilan biologique est systématiquement prescrit avant l'initiation d'un traitement anticoagulant oral.



- Quel est le traitement anticoagulant oral prescrit en première intention chez un patient atteint de FA ? (3 questions).
- Les médecins généralistes remplacent ils les AVK par des AOD chez un patient atteint de FANV correctement équilibré sous AVK ?
- Quel est le traitement prescrit en première intention chez un patient atteint de TVP proximale isolée ou de TVS isolée ? (2 questions).
- Déterminer si le relais heparine / anticoagulants oraux est plus facile avec les AOD ou les AVK
- Déterminer si les AOD sont perçus comme plus à risque d'hémorragies que les AVK.
- Evaluer si l'absence de suivi régulier du niveau d'anticoagulation par INR dans le cadre d'un traitement par AOD freine la prescription d'AOD.
- Evaluer si l'absence d'antidote en cas d'hémorragie grave sous traitement AOD freine la prescription d'AOD.
- Déterminer si une information sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie est donnée est au patient sous anticoagulant oral.
- Déterminer si la « carte anticoagulant » est systématiquement remise lors de l'initiation d'un traitement par anticoagulants oraux.

### **3. RECUEIL DES DONNEES**

Le recueil des données s'est déroulé du 15 mars 2020 au 15 juillet 2020 sur une période de 4 mois.

Le questionnaire a été élaboré à l'aide du programme « Google Forms » et envoyé par voie électronique aux différents participants de l'étude. L'envoi initial a été effectué le 15 mars 2020, les deux rappels ont été effectués le 01 mai 2020 et le 01 juin 2020.

### **4. L'ECHANTILLON**

#### **4.1 Constitution de l'échantillon**

L'échantillon a été constitué à partir de plusieurs sources :

- Une liste de maitres de stage universitaires (MSU) en médecine générale de la faculté de médecine de Marseille.
- Une liste de maitres de MSU en médecine générale de la faculté de médecine de Nice.
- Une liste de médecins généralistes agréés par l'ARS de la région PACA

- Une liste de médecins généralistes adhérents d'une association de formation médicale continue de Marseille.
- Une liste de médecins généralistes adhérents d'une association de formation médicale continue de Salon de Provence.
- Une liste de médecins généralistes adhérents d'une association de formation médicale continue du secteur d'Arles.
- Une liste de médecins généralistes adhérents d'une association de formation médicale continue d'Avignon.
- Une liste de médecins généralistes remplaçants de la région PACA.

## **4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Critères d'inclusion :

- Médecins généralistes de la région PACA exerçant en libéral, à l'hôpital ou en clinique.
- Médecins généralistes remplaçants thésés exerçant en région PACA.
- Internes en médecine générale non thésés exerçant comme remplaçants en région PACA.

Critères d'exclusion :

- Médecins généralistes ou spécialistes n'exerçant pas en région PACA.
- Médecins spécialistes de la région PACA exerçant en libéral, à l'hôpital ou en clinique.
- Médecins généralistes ou spécialistes retraités.
- Internes en médecine spécialisé.

## **5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Le questionnaire a été constitué à partir des recommandations les plus récentes de la haute autorité de santé sur la prise en charge des patients sous anticoagulants oraux (123).

## RESULTATS

---

Le recueil des données s'est déroulé sur une période de **4 mois** du 15 mars 2020 au 15 juillet 2020.

Au cours de cette période, 512 médecins ont été contacté au moins trois fois par e-mail, parmi lesquels :

- 242 maitres de stage universitaire en médecine générale des facultés de médecine de Marseille ou de Nice.

- 144 médecins généralistes adhérents à des associations de formation continue des Bouches-du Rhône.

- 90 médecins agréés par l'ARS de la région PACA.

- 36 médecins remplaçants extrait de la liste des médecins remplaçant transmise par l'Ordre des médecins des Bouches-du Rhône.

**Sur 512 questionnaires envoyés, le taux de réponse a été de 18.94 % avec 97 réponses obtenues.**

**Sur 97 réponses obtenues seules 81 ont été incluses dans l'analyse statistique.**

Sur 16 réponses exclues :

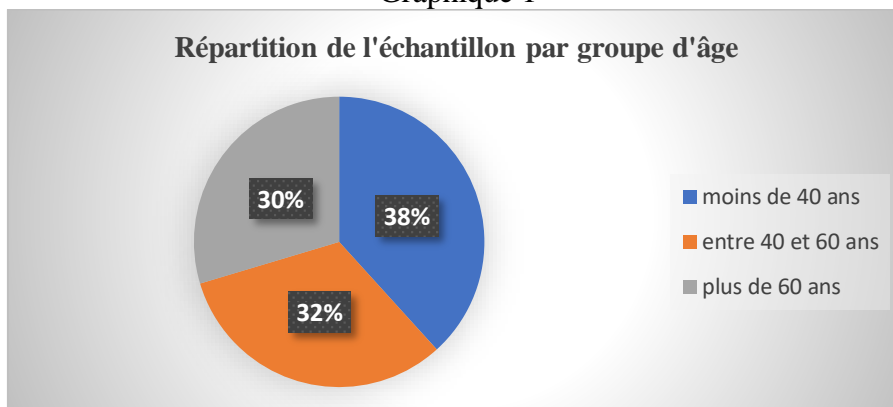
- 6 l'ont été pour réponse incomplète (au moins une réponse manquante dans le questionnaire).

- 10 pour réponse inappropriée (réponse à une question auquel le participant n'était pas censé répondre).

# 1. POPULATION DE L'ETUDE

## 1.1 Répartition par groupe d'âge

Graphique 1



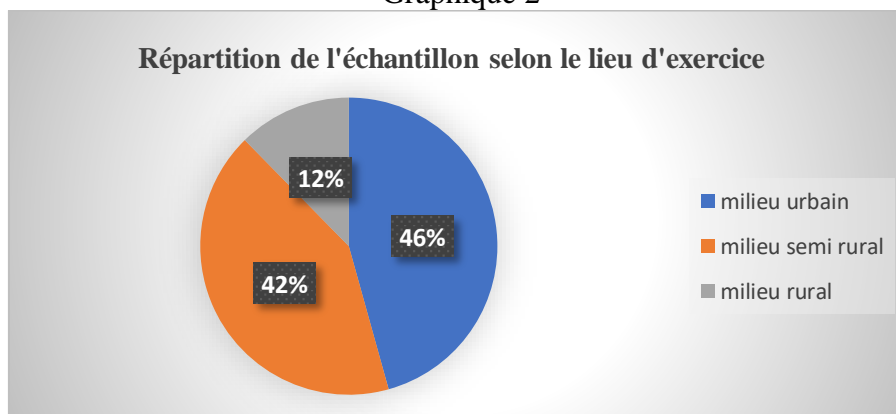
- 38 % des médecins de l'étude ont moins de 40 ans
- 32 % ont entre 40 et 60 ans
- 30 % ont plus de 60 ans

On peut constater que le groupe d'âge des plus de 60 ans représente presque un tiers des effectifs de l'étude.

Ces données sont superposables avec celles des atlas démographiques de la région PACA publiées par le conseil de l'Ordre des médecins (124).

## 1.2 Répartition selon le lieu d'exercice

Graphique 2

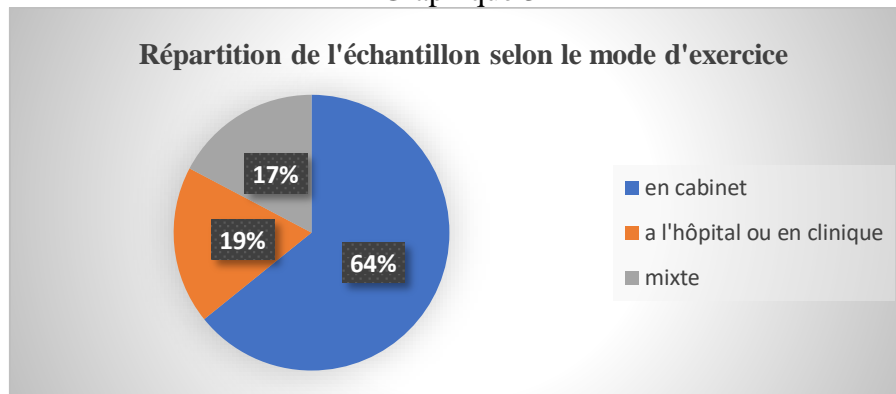


L'exercice en milieu urbain (46 %) ou en milieu semi rural (42 %) sont les deux modes d'exercice prédominants. Seul 12 % des médecins de l'étude exercent en milieu rural.

Le lieu d'exercice des médecins de l'étude est donc superposable aux lieux d'habitation des habitants de PACA qui vivent à 88 % en milieu urbain ou semi rural et à 12 % en milieu rural (125).

### 1.3 Répartition par mode d'exercice

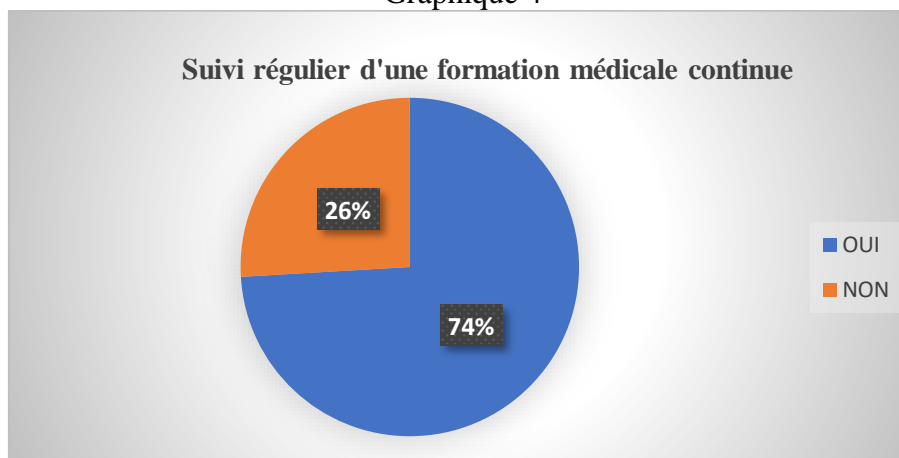
Graphique 3



L'exercice exclusif en cabinet médical est le mode d'exercice majoritaire de la population d'étude (64 %). L'exercice hospitalier ou en clinique reste minoritaire (19%), tout comme l'exercice mixte (17%). Ces données sont superposables avec celles des atlas démographiques de la région PACA publiées par le conseil de l'Ordre des médecins (124).

### 1.4 Suivi régulier d'une formation médicale continue

Graphique 4



Une formation médicale continue régulièrement suivie est obligatoire pour tous les médecins en exercice.

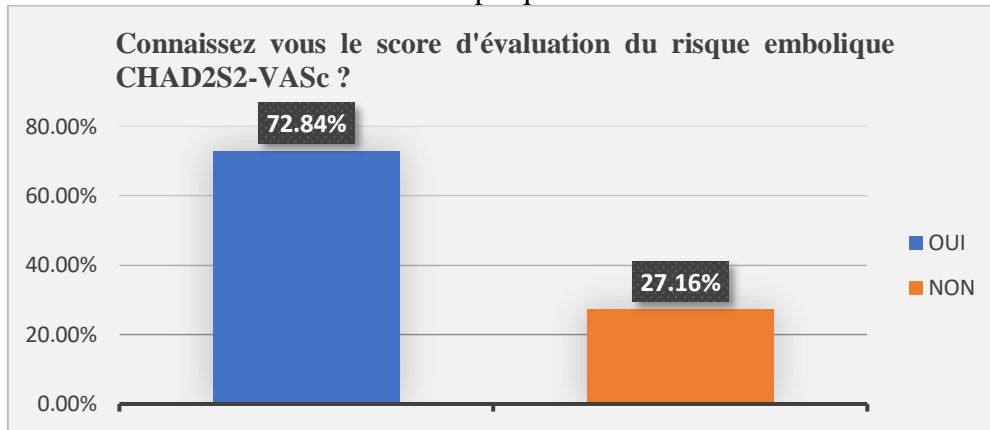
La grande majorité des participants de l'étude (74%) suivent une formation médicale continue de façon régulière.

Seul 26 % des participants de l'étude suivent une formation médicale continue irrégulièrement ou n'en suivent pas du tout.

## 2. LES PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES EN MATIERE D'ANTICOAGULATION ORALE

### 2.1 Connaissance du score CHA2DS2-VASc

Graphique 5



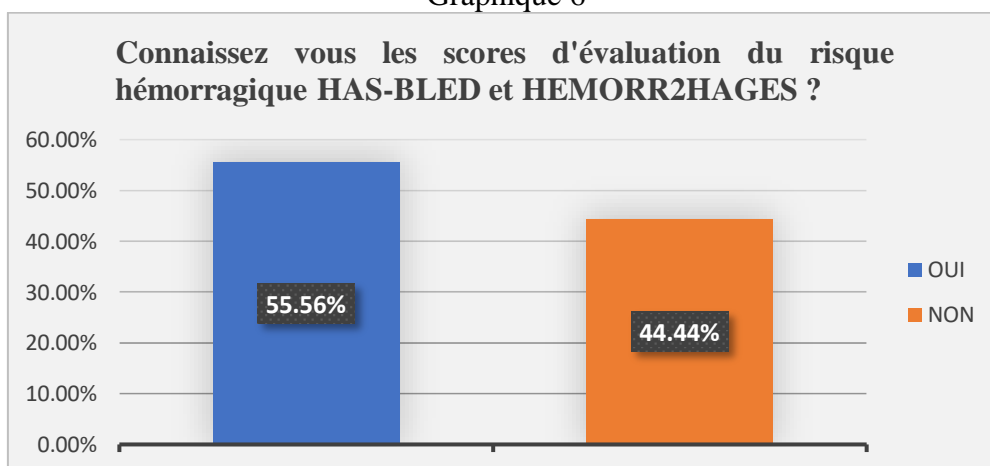
L'utilisation systématique du score de risque embolique CHAD2S2-VASc est recommandée chez les patients atteints de FANV pour stratifier le risque embolique et déterminer la nécessité d'une anticoagulation orale par AOD ou AVK.

- 72.84 % des médecins généralistes de l'étude connaissent le score de risque embolique CHAD2S2-VASc.

- 27,16 % ne le connaissent pas.

### 2.2 Connaissance des scores HAS-BLED et HEMORR2HAGES

Graphique 6



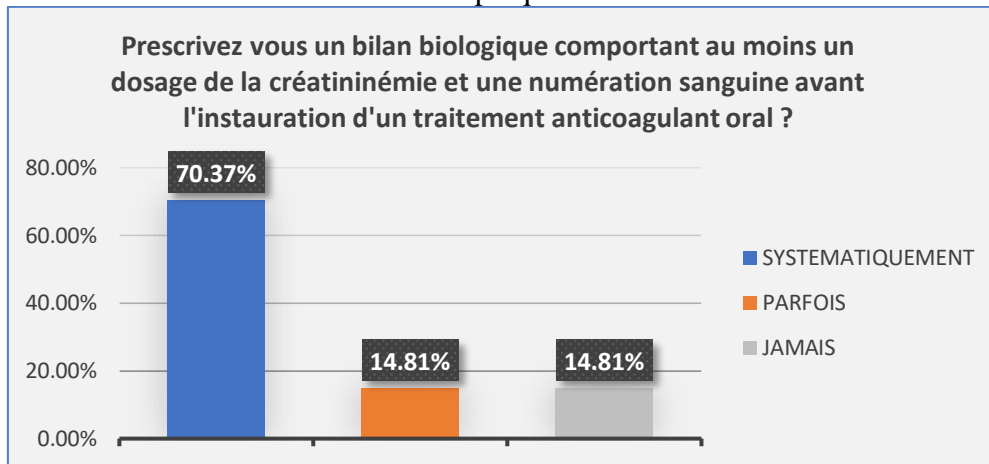
La HAS recommande l'utilisation d'un score de risque hémorragique pour évaluer correctement la balance bénéfices / risques d'un traitement anticoagulant lors de son initiation et incite à réévaluer régulièrement le risque hémorragique du patient tout au long de son suivi.

- **55.56 % des praticiens interrogés connaissent les scores HAS-BLED et HEMMORR2HAGES.**

- 44,44 % ne le connaissent pas.

### 2.3 Prescription d'un bilan biologique lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant oral

Graphique 7



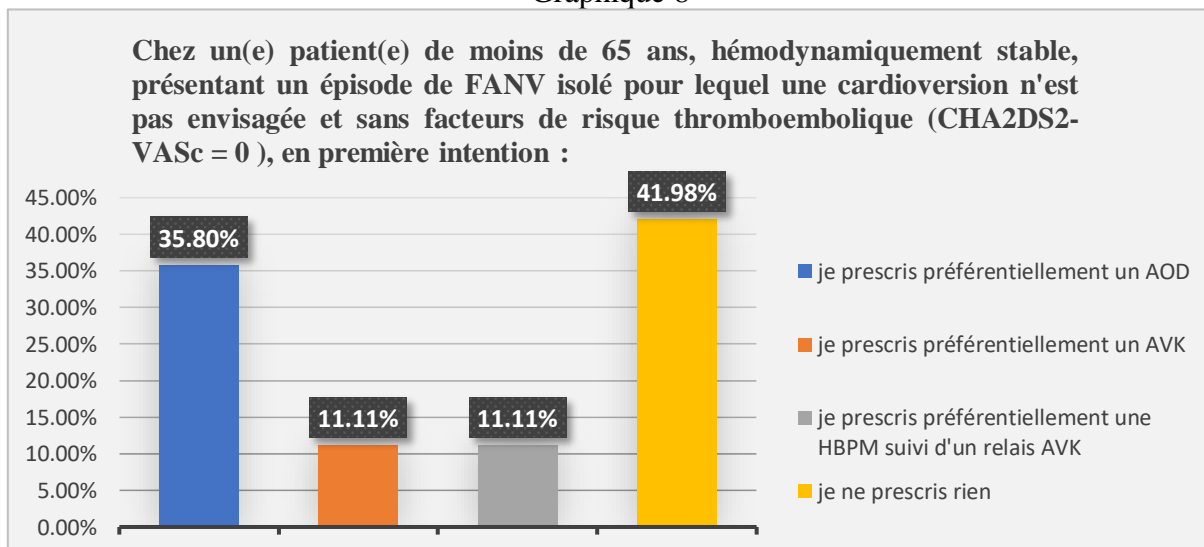
La prescription d'un bilan biologique comportant au moins une numération sanguine et un dosage de la créatininémie est **systematique chez 70.37 % des sondés.**

Les 29.63 % restant prescrivent un bilan biologique de façon occasionnelle ou n'en prescrivent pas.

### 2.4 Les traitements anticoagulants oraux dans la FA

#### 2.4.1 FANV isolée sans facteurs de risque thromboembolique

Graphique 8



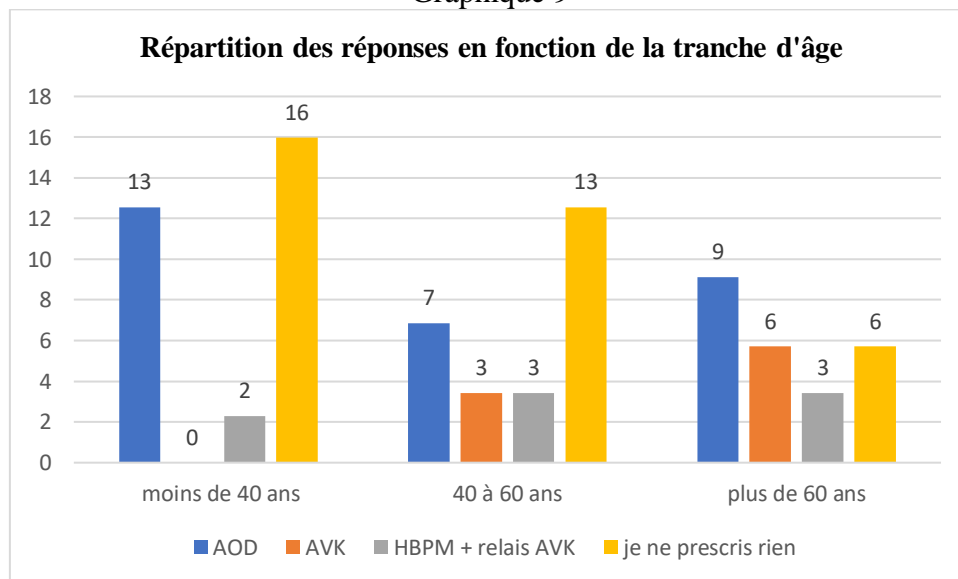
Chez un(e) patient(e) présentant un épisode de FANV isolé bien toléré sur le plan hémodynamique et non éligible à une cardioversion, la décision d'une anticoagulation repose en première intention sur le score de risque thromboembolique CHA2DS2-VASc.

En cas de score CHA2DS2-VASc égal à 0, la prescription d'un anticoagulant oral augmente le risque hémorragique du patient sans lui apporter de bénéfices en termes de complications thromboemboliques.

Dans notre étude :

- **41.98 % des sondés ne prescrivent pas d'anticoagulation orale.**
- 35.80 % des sondés prescrivent un AOD.
- 11,11 % des sondés prescrivent un AVK.
- 11,11 % des sondés prescrivent une HBPM suivie d'un relais AVK.

Graphique 9

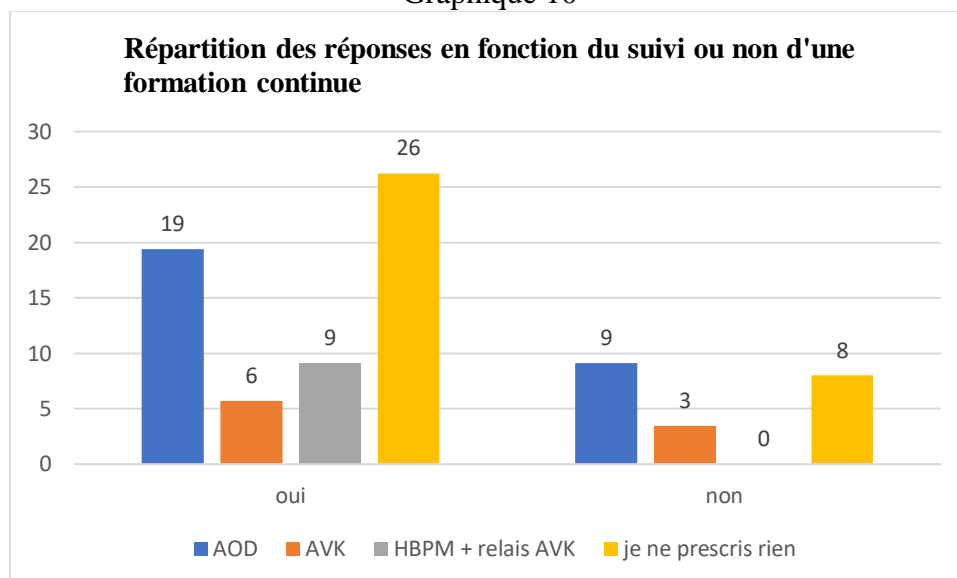


Il existe de grandes différences au niveau de la non prescription d'un traitement en fonction des tranches d'âge :

- **51.85 % des moins de 40 ans et 47.82 % des 40 à 60 ans ne prescrivent aucun traitement.**
- 76.19 % des plus de 60 ans prescrivent un traitement.



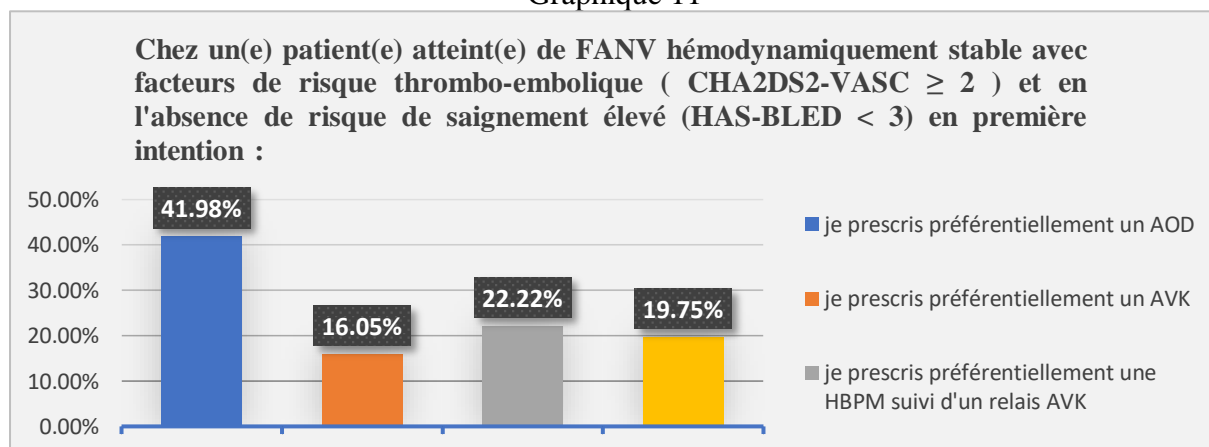
Graphique 10



43.39 % des répondants ayant suivi une formation continue ne prescrivent rien et 38.89 % des répondant n'en ayant pas suivi font la même chose.

## 2.4.2 FANV avec facteurs de risque thromboembolique

Graphique 11

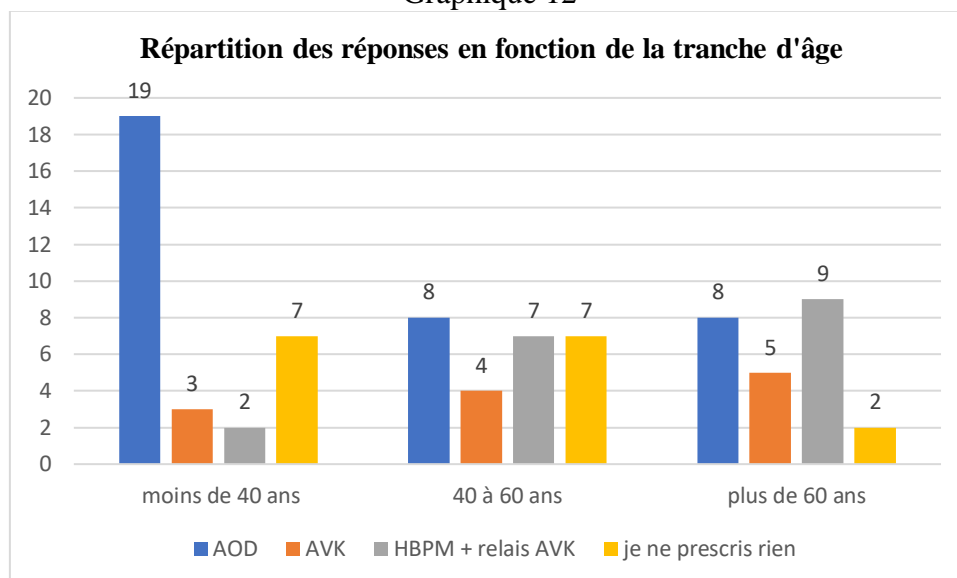


Chez un(e) patient(e) présentant un épisode de FANV bien toléré sur le plan hémodynamique avec facteurs de risque thromboemboliques (CHA2DS2-VASc ≥ 2) et en l'absence de risque de saignements élevés (HAS-BLED < 3), la prescription d'un anticoagulant oral (AOD ou AVK) apporte un bénéfice en termes de complications thromboemboliques sans augmenter de façon trop importante le risque de saignements.

Dans notre étude :

- 20 % des sondés ne prescrivent pas d'anticoagulation orale.
- **42 % des sondés prescrivent un AOD.**
- **16 % des sondés prescrivent un AVK.**
- 22 % des sondés prescrivent une HBPM suivie d'un relais AVK.

Graphique 12

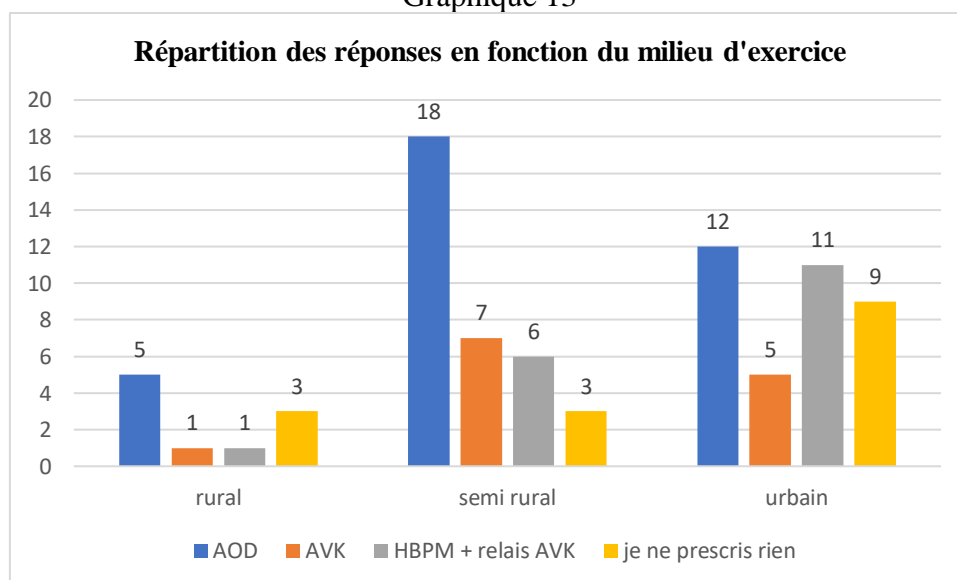


- Les moins de 40 ans prescrivent à 61.29% un AOD dans cette indication, alors que dans les autres tranches d'âge environ 30 % des praticiens en prescrivent un.

- 38.09 % des plus de 60 ans prescrivent une HBPM avec un relais AVK alors que cette prescription n'est retrouvée que chez 6.45 % des moins de 40 ans.

-22.58 % des moins de 40 ans et 26.92 % des 40 – 60 ans ne prescrivent rien dans cette indication contre seulement 9.52 % des plus de 60 ans.

Graphique 13

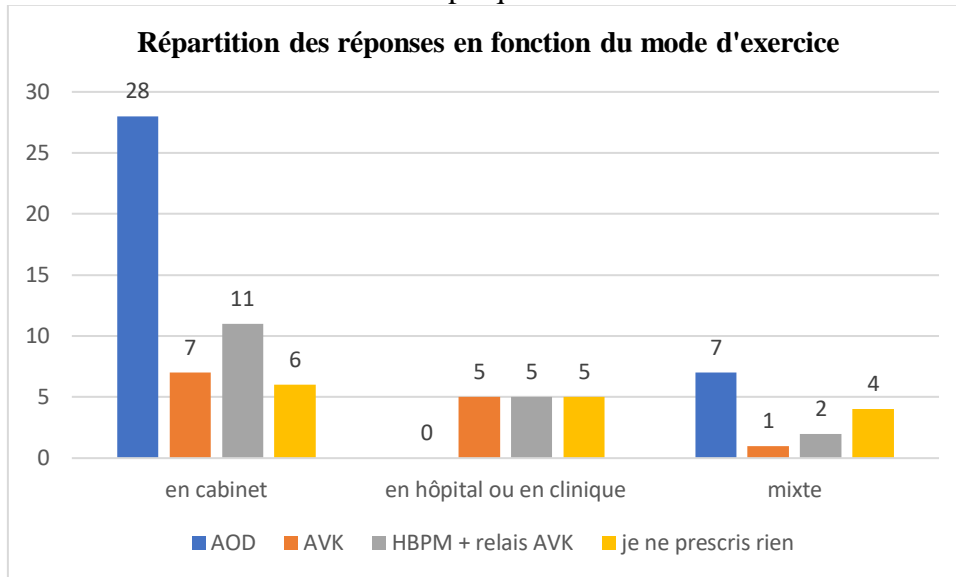


Les AOD sont majoritairement prescrits dans cette indication par :

- 50 % des praticiens exerçant en milieu rural et 52.94 % des praticiens exerçant en milieu semi rural.

- 32.43 % des praticiens exerçant en milieu urbain

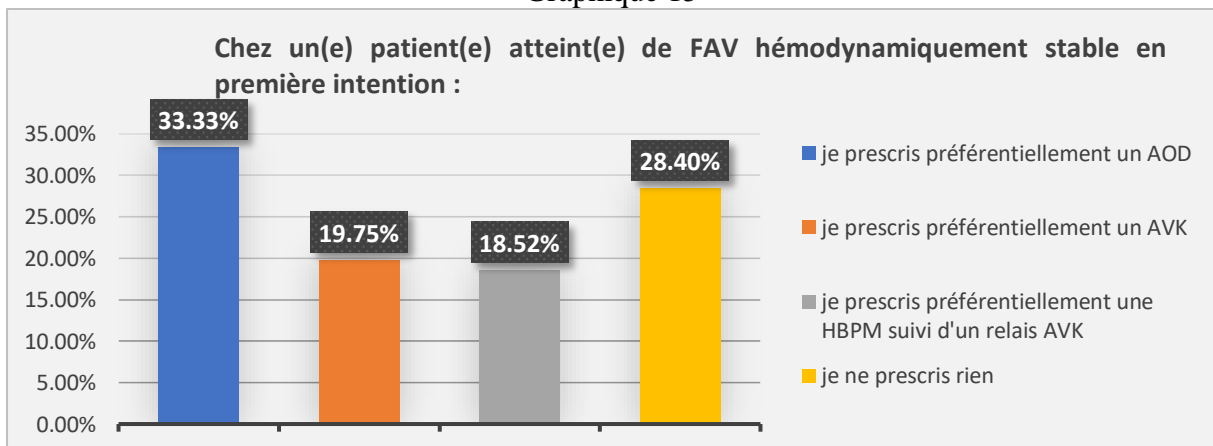
Graphique 14



Le pourcentage de prescriptions des AOD dans cette indication est de 53.84 % chez les praticiens exerçant en libéral, 50 % chez ceux à exercice mixte et de 0 % chez les praticiens exerçant en hôpital ou en clinique.

### 2.4.3 FAV

Graphique 15

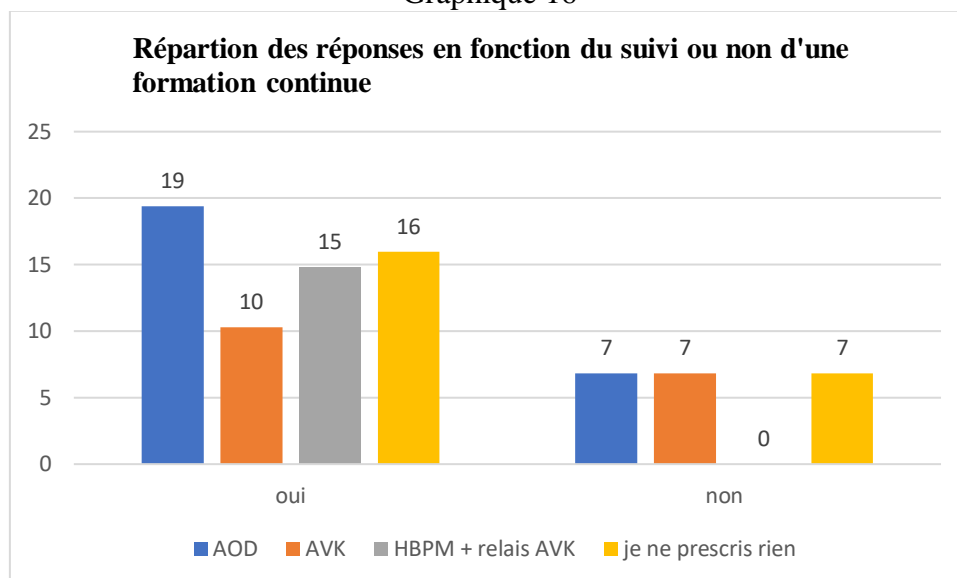


Le patient porteur d'un FAV est considéré comme un patient à haut risque thromboembolique et doit être mis d'emblée sous traitement AVK.

Dans notre étude :

- 28 % des sondés ne prescrivent pas d'anticoagulation orale.
- 33 % des sondés prescrivent un AOD.
- **20 % des sondés prescrivent un AVK.**
- 19 % des sondés prescrivent une HBPM suivie d'un relais AVK.

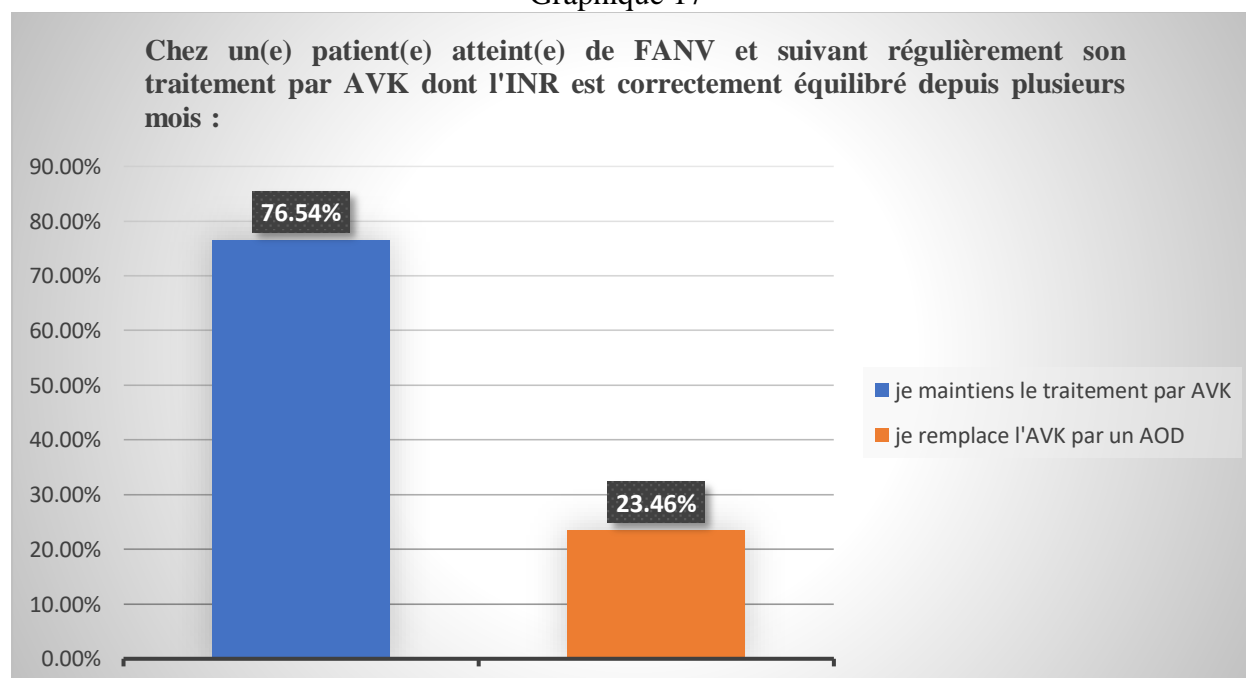
Graphique 16



Les praticiens suivant une formation continue utilisent plus souvent les AVK (associés ou non à des HBPM) que ceux n'en ayant pas suivi (41.50% contre 33.33%).

#### 2.4.4 Remplacement d'un AVK par une AOD

Graphique 17



Chez un patient porteur d'une FANV et dont l'INR est stable, il n'est pas recommandé de remplacer le traitement AVK par un AOD.

**76.54 % des médecins de l'étude maintiennent le traitement par AVK** alors que 23 % le remplacent par un traitement AOD.

## 2.5 Les traitements anticoagulants oraux dans les thromboses veineuses

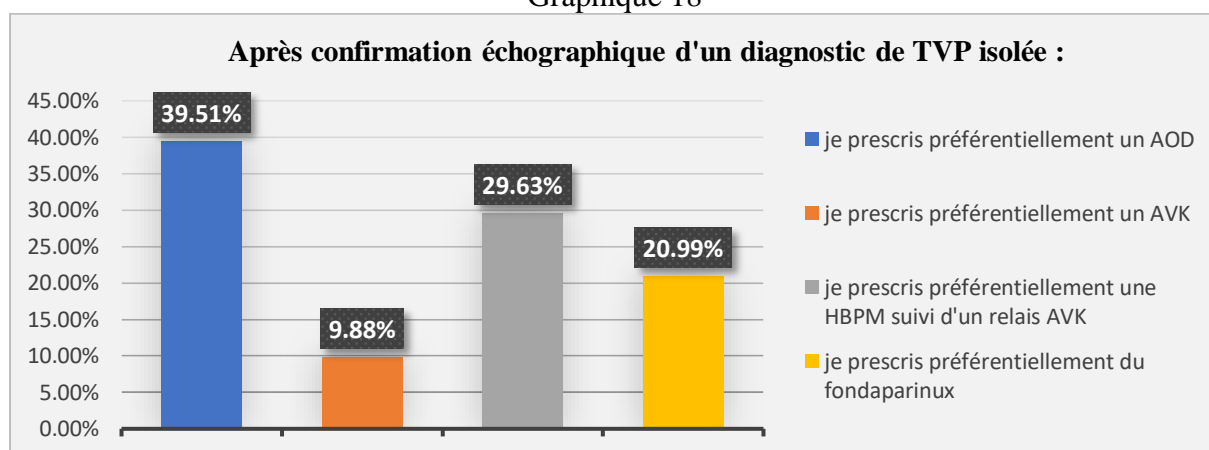
### 2.5.1 En cas de TVP proximale isolée

Après diagnostic de certitude échographique d'une TVP proximale isolée, le médecin généraliste peut indifféremment prescrire :

- une anticoagulation orale par AOD.
- une anticoagulation injectable par HBPM ou fondaparinux suivie d'un relais AVK.

La prescription d'un AVK sans anticoagulation préalable par HBPM ou fondaparinux n'est pas recommandée.

Graphique 18



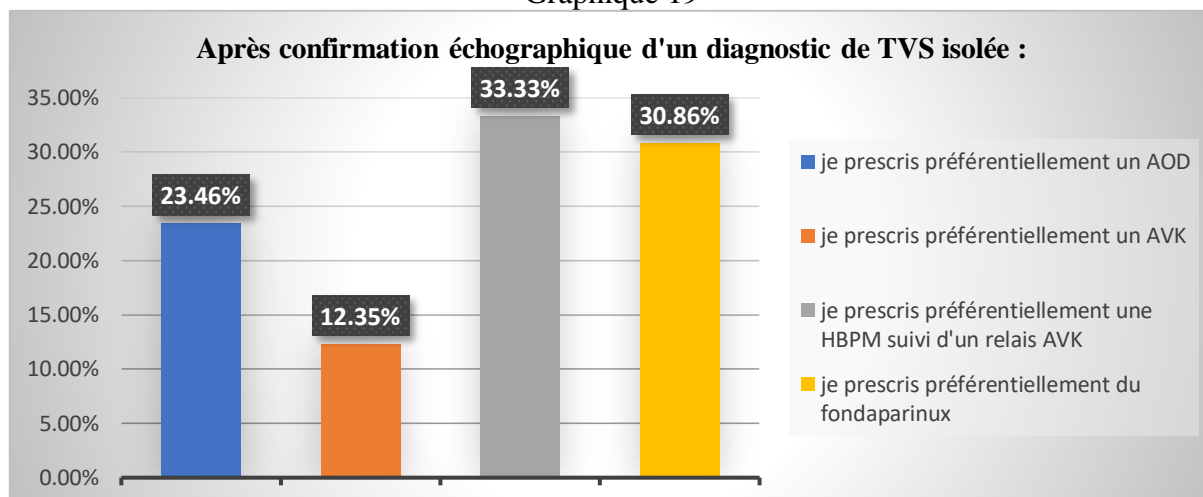
**Plus de la moitié des médecins (50.63 %) continuent à privilégier la prescription d'une anticoagulation par voie injectable (HBPM ou fondaparinux).**

Seul 39.51 % des médecins prescrivent des AOD et 9.88 % des AVK sans anticoagulation injectable préalable.

### 2.5.2 En cas de TVS

Après diagnostic de certitude échographique d'une TVS isolée, il est recommandé de prescrire une HBPM ou du fondaparinux à dose préventive, aucune anticoagulation orale n'est recommandée.

Graphique 19

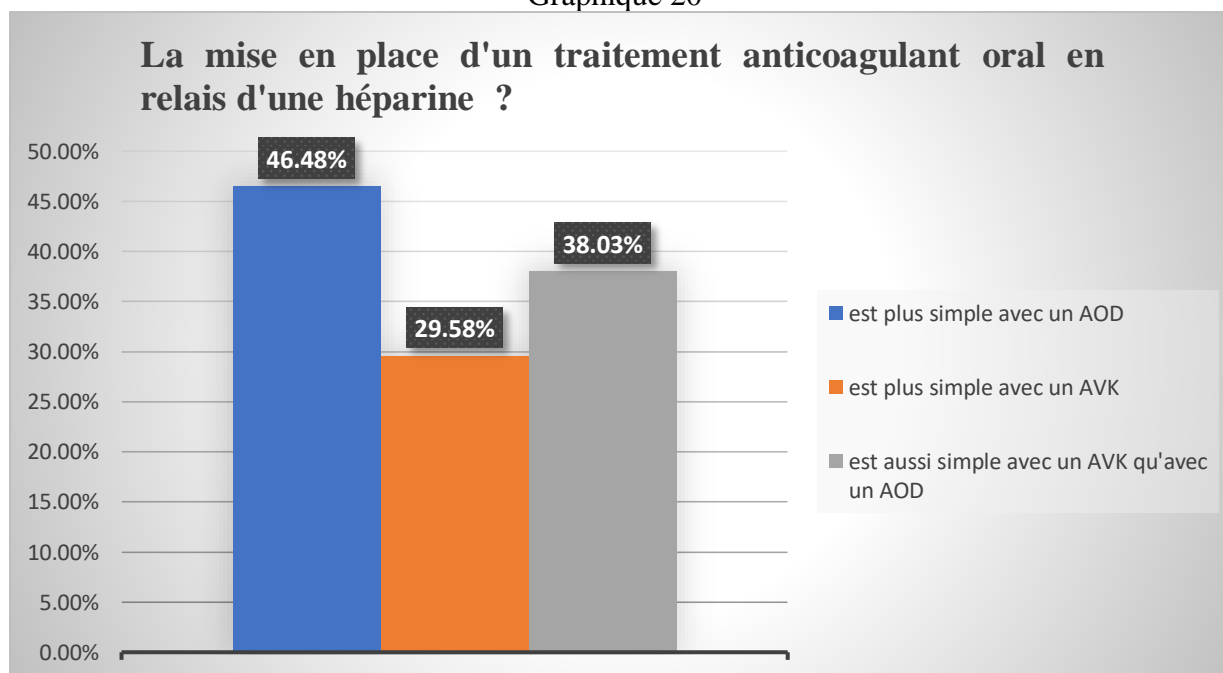


**64,19 % des sondés prescrivent une anticoagulation par voie parentérale, alors que seul 35.81 % des sondés prescrivent une anticoagulation par voie orale.**

## 2.6 Les différences de perception entre AOD et AVK

### 2.6.1 Relais héparine /anticoagulants oraux

Graphique 20

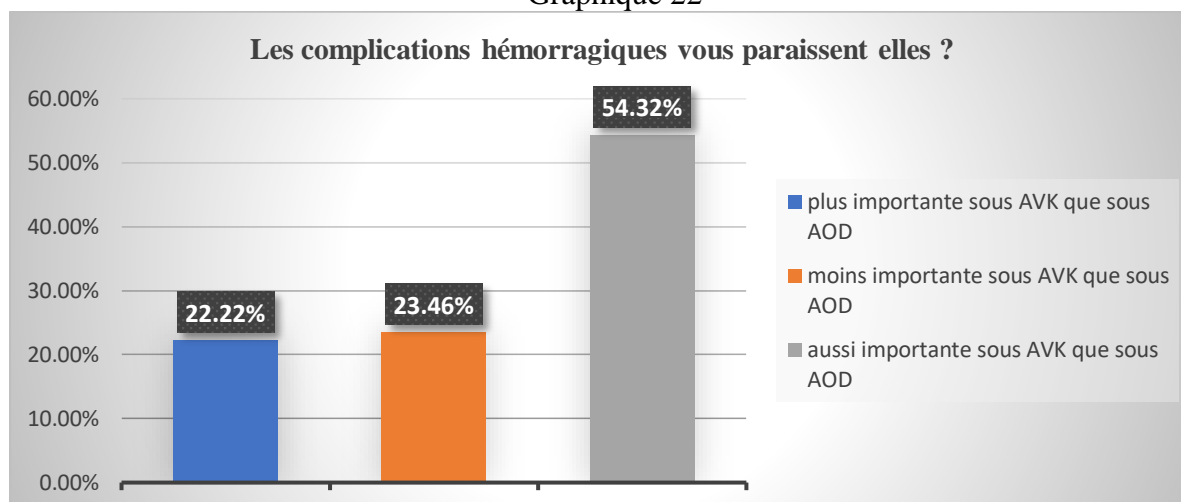


**76.06 % des sondés trouvent la mise en place d'un relais par anticoagulants oraux plus simple avec les AOD qu'avec les AVK.**

23.94 % des sondés trouve le relais plus simple avec les AVK

## 2.6.2 Les complications hémorragiques

Graphique 22



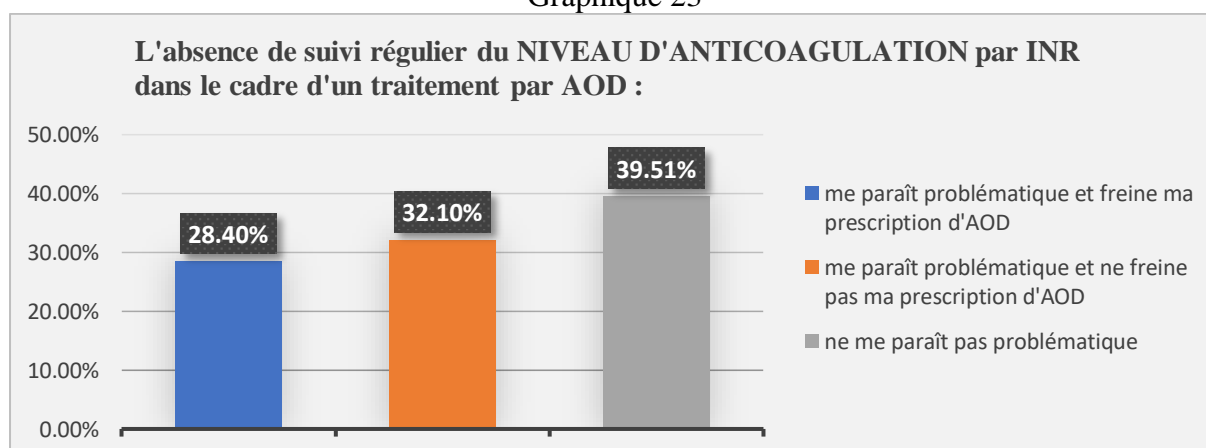
**54,32 % des médecins interrogés considèrent que les complications hémorragiques sont aussi importantes sous AVK que sous AOD.**

23,46 % des médecins interrogés considèrent que les complications hémorragiques sont moins importantes sous AVK que sous AOD.

22,22 % des médecins interrogés considèrent que les complications hémorragiques sont plus importantes sous AOD que sous AVK.

## 2.6.3 Le suivi du niveau d'anticoagulation

Graphique 23



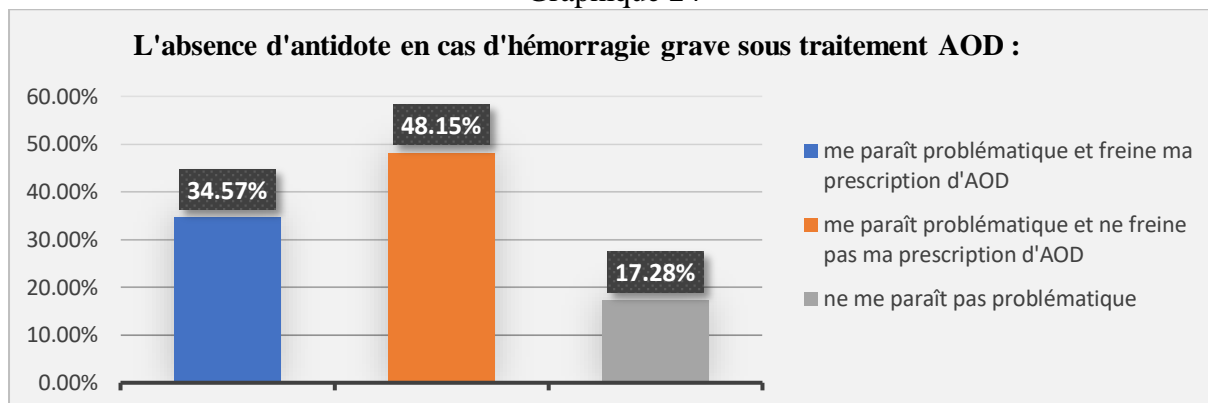
**L'absence de suivi du niveau d'anticoagulation du patient par contrôle de l'INR ne paraît pas problématique à 39,50 % des médecins.**

A contrario, elle **paraît problématique à 60,50 % des médecins** mais ne freine pas leurs prescriptions d'AOD pour 32,10 % d'entre eux.

Seul 28.40 % des sondés considèrent que l'absence de suivi par INR freine leurs prescriptions d'AOD.

## 2.6.4 L'absence d'antidote en cas d'hémorragie grave

Graphique 24



L'absence d'antidote utilisable en cas d'hémorragie grave sous AOD ne paraît pas problématique à 17.28 % des médecins.

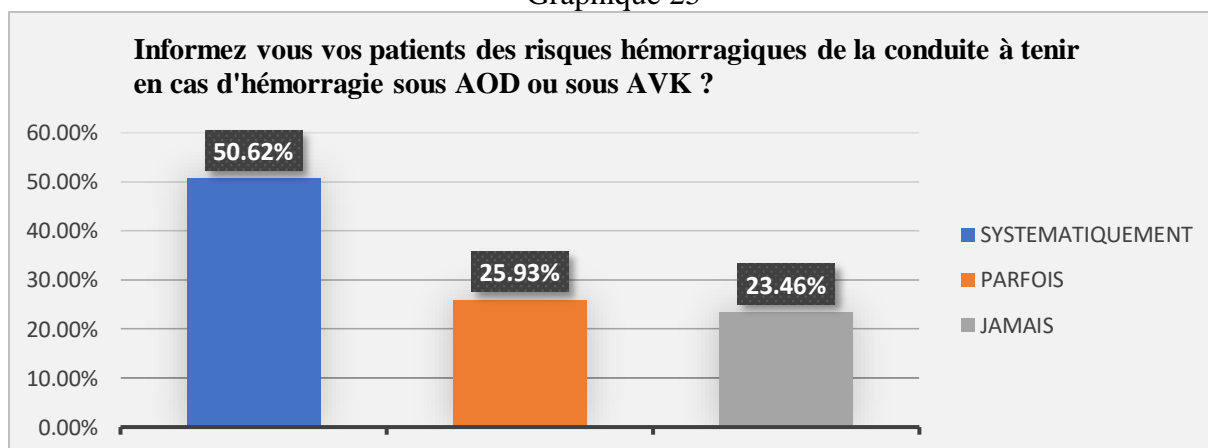
A contrario, elle paraît problématique à 82.72 % des médecins interrogés.

Parmi ceux-ci :

- 48.15 % des sondés considèrent que cela freine leurs prescriptions d'AOD.
- 34.57 % des sondés considèrent que cela ne freine pas leurs prescriptions d'AOD.

## 2.7 L'information du patient

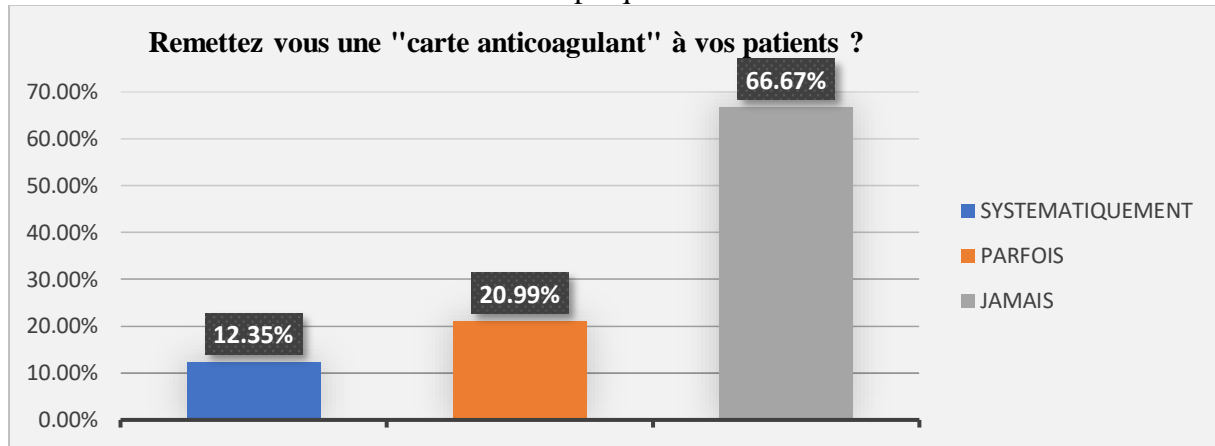
Graphique 25



Une information sur les risques hémorragiques et la conduite à tenir en cas d'hémorragie sous anticoagulants oraux est donnée aux patients dans 76.55 % des cas (50.62 % de façon systématique, 25.93 % de façon irrégulière).



Graphique 26



**La remise d'une « carte anticoagulant » au patient n'est effectué de manière systématique que dans 12.35 % des cas.**

## DISCUSSION

---

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les pratiques des médecins généralistes de PACA en matière d'anticoagulation orale.

Après analyse des résultats, quatre axes de discussion apparaissent :

### **Sur l'évaluation du risque thromboembolique**

Le score de stratification de risque embolique CHA2DS2-VASc est connu par les trois-quarts des médecins de l'étude, et les scores de risque hémorragique HAS-BLED ou HEMMORR2HAGES par plus de la moitié.

L'étude ne questionne pas les médecins sur leur utilisation en pratique courante et les raisons de leur non-utilisation. Quelques pistes d'explications peuvent cependant être évoquées comme le manque de temps lors des consultations, la difficulté d'accès à certains paramètres ou la trop grande complexité de ces scores.

Le pourcentage de médecins connaissant ces scores est peut-être surestimé car :

- un nombre important de praticiens de l'étude suivent régulièrement une formation continue et sont probablement mieux formés sur ces questions.
- une part non négligeable de l'échantillon est constituée de MSU encadrant des internes donc mieux informés sur les recommandations.

### **Sur le respect des recommandations**

Si une majorité des médecins généralistes de l'étude respecte les recommandations sur la prescription systématique d'un bilan biologique lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant c'est qu'ils ont sans doute conscience des risques hémorragiques importants des anticoagulants oraux et des contre-indications de ceux-ci notamment en cas d'altération importante de la fonction rénale ou de maladies hématologiques sous-jacentes.

L'information du patient sur les risques hémorragiques des anticoagulants oraux et la conduite à tenir en cas d'hémorragie n'est donnée de manière systématique que dans la moitié des cas et seul une minorité des médecins de l'étude remettent aux patients une carte anticoagulant.

La France étant l'un des seuls pays industrialisé à ne pas encore avoir développé un système de dossier médical commun partagé entre professionnels de santé, la non-remise de cette carte au patient peut avoir des conséquences délétères notamment en situation d'urgence chez un patient avec des troubles cognitifs, de la conscience ou en cas de traumatisme crânien.

### **Sur le respect des indications de prescription**

Chez un patient porteur de FANV sans facteur de risque (CHA2DS2-VASc = 0), plus de la moitié des médecins de l'étude prescrivent une anticoagulation, le plus souvent par AOD, alors qu'aucune anticoagulation n'est recommandée.

Cette habitude semble plus ancrée chez les médecins âgés peut-être en raison d'une moindre adhésion au principe de la médecine basée sur les preuves (ou evidence based medicine (EBM)) ou d'une impression subjective d'une moindre efficacité des AOD par rapport aux AVK. La peur du risque d'AVC pour le patient et du risque médico-légal qui peut en découler est probablement un facteur important de prescription d'un anticoagulant chez tous les médecins prescripteurs dans ce cas de figure particulier.

Il est aussi intéressant de noter que le pourcentage de non-prescription d'un traitement anticoagulant est quasi identique chez les praticiens suivant régulièrement une formation continue et ceux n'en suivant pas (ou irrégulièrement).

**Chez les patients porteurs d'une FANV avec facteurs de risque thromboembolique**, la majorité des médecins respectent les recommandations en prescrivant une anticoagulation orale le plus souvent pas AOD. Les médecins les plus âgés prescrivent en général moins d'AOD que les jeunes médecins dans cette indication, et les libéraux beaucoup plus d'AOD que ceux exerçant en hôpital ou en clinique.

On remarque aussi que les AOD sont plus prescrits par les médecins exerçant en milieu rural ou semi rural et moins par les médecins exerçant en milieu urbain. On peut supposer que la plus grande difficulté à organiser le suivi par INR (et la gestion de leur déséquilibre) en milieu rural oriente le choix des prescripteurs sur un traitement par AOD.

**Chez les patients porteurs d'une FANV dont l'INR est correctement équilibré sous AVK**, la plupart des médecins de l'étude respectent les recommandations et ne modifient pas le traitement. Il aurait été intéressant d'analyser les réponses en fonction de l'âge ou du lieu d'exercice.

**Chez les patients porteurs d'une FAV**, les recommandations sont globalement très mal appliquées par les médecins généralistes. Près d'un prescripteur sur quatre ne prescrit aucun traitement et un tiers des prescripteurs prescrivent des AOD hors AMM.

Les médecins effectuant régulièrement une formation continue suivent mieux les recommandations que leurs confrères n'en effectuant pas et prescrivent plus souvent des AVK.

Les indications des héparines dans la FA semblent en général mal cernées par les praticiens qui les prescrivent souvent chez un patient hémodynamiquement stable et / ou chez qui une cardioversion urgente n'est pas indiquée. Malgré le nombre important de recommandations, il est difficile de trouver des recommandations claires et validées sur la place des héparines dans la FA. De nombreux patients bénéficient donc à tort d'une anticoagulation par héparines avec tous les risques que cela comporte.

**Dans le TVP proximale isolée**, les indications sont globalement bien respectées, et l'anticoagulation par voie parentérale occupe encore une place de choix malgré l'arrivée des AOD.

**Dans la TVS isolée**, seule la prescription de fondaparinux respecte l'AMM. Les autres traitements anticoagulants oraux et injectables sont donc prescrits hors AMM (AOD, AVK, héparines). Le problème le plus important dans cette pathologie est surtout l'absence de

traitements bien codifiés et de consensus clair sur sa prise en charge. Des études sont en cours et permettront probablement d'améliorer la situation dans les années à venir.

La multiplicité des recommandations et leur complexité est un facteur majeur de prescription hors AMM d'anticoagulants oraux.

En plus de faire courir des risques injustifiés au patient, elles font courir au prescripteur un risque médico-légal important qu'il convient de bien prendre en compte surtout dans le contexte actuel de judiciarisation croissante auquel sont soumis les médecins.

## **Sur les différences de perception entre AVK et des AOD qu'ont les prescripteurs.**

### **Au niveau du risque hémorragique.**

Plus de la moitié des prescripteurs perçoivent les AOD et les AVK comme ayant des risques hémorragiques identiques, mais l'autre moitié a la fausse conviction que l'une des familles a un surcroît d'effet indésirable hémorragique par rapport à l'autre.

Si l'on s'en tient aux données des études :

- les hémorragies graves sont aussi ou moins importantes sous AOD que sous AVK.
- les patients sous AOD présentent moins d'hémorragies cérébrales que ceux sous warfarine.
- les patients sous AOD présentent souvent plus d'hémorragies digestives que ceux sous warfarine.

Sur le plan pratique, une hémorragie cérébrale a souvent des conséquences bien plus importantes qu'une hémorragie digestive en raison de la différence de prise en charge. Le gastroentérologue peut prendre en charge une hémorragie digestive alors que le neurologue gère souvent les conséquences d'une hémorragie cérébrale.

### **Sur l'absence d'antidote**

L'absence d'antidote en cas d'hémorragie grave sous AOD ne semble pas être un frein à leur prescription. On peut penser en toute logique que au vu de la demi vie courte des AOD par rapport aux AVK, leur élimination par l'organisme est donc beaucoup plus rapide.

L'antidote du dabigatran, disponible depuis quelques années sur le marché, n'a de plus aucun effet prouvé sur la mortalité par hémorragie grave même administré de façon précoce.

### **Sur l'absence de suivi régulier par INR**

Ce n'est pas un facteur limitant la prescription d'AOD pour la plupart des médecins de l'étude.

Le relais d'un traitement par héparine est perçu par la majorité des médecins de l'étude comme plus facile sous AOD que sous AVK. Il est probable que l'absence de contrôle régulier de l'INR facilite grandement ce relais pour de nombreux prescripteurs.

## **Les limites de l'étude.**

- Environ 9 % des 5600 médecins généralistes que compte la région PACA ont été sollicités et malgré un taux de réponse acceptable de 18.94 %, la taille de l'échantillon limite considérablement la puissance statistique de cette étude.
- Beaucoup de participants à cette étude étaient des MSU ou des médecins adhérents à des organismes de formation professionnelle et sont donc plus à jour des recommandations de bonnes pratiques, ce qui induit un biais de sélection important qui aurait pu modifier de façon significative les résultats.
- Les études épidémiologiques descriptives transversales sont, du fait de leur nature même, des études de niveau 4 à faible niveau de preuves.
- Les anticoagulants oraux sont utilisés dans de nombreuses indications et certaines indications ont été volontairement exclues du questionnaire de l'étude car ne concernant pas à proprement parler la médecine générale (c'est le cas de l'embolie pulmonaire, de la prévention de la MTEV en post opératoire d'une chirurgie orthopédique à risque ou de l'anticoagulation chez les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique).

Au vu de ces éléments, on comprend aisément que l'extrapolation de l'étude est impossible et que ses résultats ne peuvent être en aucun cas généralisés à la population étudiée dans son ensemble.

## CONCLUSION

---

Les pratiques des médecins généralistes en matière d'anticoagulation orale, bien que limitées la plupart du temps à quelques pathologies bien précises (fibrillation atriale, thrombose veineuse profondes et thrombose veineuse superficielle) ont été considérablement modifiées ces dernières années par l'arrivée des anticoagulants oraux direct sur le marché du médicament.

Si l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments sont largement démontrées par de nombreuses études de bon niveau de preuves, les AOD restent des anticoagulants oraux et entraînent souvent, comme les antivitamines K, de nombreuses complications hémorragiques parfois graves pour le patient qu'il convient de prévenir en suivant les recommandations édictées par les autorités de santé.

La plupart des médecins de la région PACA connaissent les scores d'évaluation du risque thromboembolique et respectent les recommandations de prescription du bilan biologique pré traitement et celles de prise en charge des patients porteurs de FANV avec facteurs de risque ou atteint de TVP.

Les pratiques de soins pourraient néanmoins être améliorées chez les patients atteints de FANV indemnes de facteurs de risque, chez ceux atteint de FAV ou de TVS et en matière d'information du patient sur le risque hémorragique.

A l'instar de nombreux autres confrères, la perception qu'ont les généralistes de PACA des AOD s'est beaucoup modifiée au cours du temps. Ils sont aujourd'hui considérés comme des médicaments de première ligne et ont même tendance à supplanter les AVK ou certains anticoagulants injectables dans de nombreuses indications.

L'absence d'antidote en cas d'hémorragie grave et de suivi régulier du niveau d'anticoagulation par INR ne semble pas constituer un frein à la prescription pour la plupart des praticiens de la région.

Les données analysées en fonction de l'âge, du lieu d'exercice et du milieu d'exercice auraient tendance à montrer que le prescripteur d'AOD est plutôt un jeune praticien à exercice libéral. Les AOD semblent être plus prescrit en milieu rural ou semi-rural qu'en milieu urbain.

Le manque de puissance de l'étude et les nombreux biais statistiques de celle-ci ne permettent pas d'appliquer les résultats de cette étude à la population générale et appellent à la réalisation d'études complémentaires de meilleur niveau de preuves pour cerner de façon plus précise les pratiques de soins des médecins généralistes en matière d'anticoagulation orale.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Marlu R. Physiologie de l'hémostase. *Oxymag*. janv 2016;29(146):10-5.
2. Eledjam JJ, Schved JF, Bonnafoux J. Physiologie de l'hémostase. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 janv 1985;4(3):35A-42A.
3. Dubœuf S, Pillon F. L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2010;49(501):14-5.
4. de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dentisterie*. 1 févr 2004;1(1):71-81.
5. Charo IF, Nannizzi L, Phillips DR, Hsu MA, Scarborough RM. Inhibition of fibrinogen binding to GP IIb-IIIa by a GP IIIa peptide. *J Biol Chem*. 25 janv 1991;266(3):1415-21.
6. Dahlbäck B. Blood coagulation. *The Lancet*. 6 mai 2000;355(9215):1627-32.
7. Yeromonahos C. Nanostructure des fibres de fibrine [Internet] [phdthesis]. Université de Grenoble; 2011 [cité 22 sep 2019]. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00639435>
8. Cascade-de-la-coagulation.jpg (Image JPEG, 2048 × 1152 pixels) - Redimensionnée (63%) [Internet]. [cité 23 sep 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/images/Medicaments/Cascade-de-la-coagulation.jpg>
9. Hafian H, Furon V, Mauprivez C. Orientation diagnostique devant les anomalies du temps de saignement, du temps de céphaline activé, du temps de Quick et de l'international normalized ratio. *Med Buccale Chir Buccale*. 2003;9(3):185-90.
10. de Moerloose P, Reber G, Pugin J. Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? . *Réanimation*. 1 déc 2002;11(8):584-90.
11. Cours d'hématologie [Internet]. [cité 26 sep 2019]. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7\\_3.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7_3.html)
12. LAOUDY A, MARNIA C, NGUELE Anne P, Siguret V, Curis E, Nicolis I. Vérification de méthode : exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire d'hématologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO " STAR " : l'INR est-il un paramètre robuste ? *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis*. 2016;(1):15-21
13. El Minaoui N. les facteurs vitamino k dépendants : de la physiologie aux applications thérapeutiques [Internet] [Thesis]. 2016 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15255>
14. Maroney SA, Ellery PE, Wood JP, Ferrel JP, Martinez ND, Mast AE. Comparison of the inhibitory activities of human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) $\alpha$  and TFPI $\beta$ . *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(5):911-8.
15. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Samama M. La protéine C. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 1986;7(4):391-404.
16. Alessi MC. Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD. *Réanimation*. 1 déc 2002;11(8):591-8.
17. TUTIN C. ANTICOAGULANTS. In *Encyclopædia Universalis*; [cité 17 oct 2019]. Disponible sur : <http://www.universalis.edu.com/encyclopedie/anticoagulants/>
18. Lorgis L, Richard C, Zeller M, Gudjoncik A, Buffet P, L'Huillier I, et al. Les anti-agrégants plaquettaires au cours du syndrome coronarien aigu. *Données des grandes études*.

- <http://www.em-premium.com/data/revues/00033928/v59sS2/S000339281070010X/> [Internet]. 14 janv 2011 [cité 19 oct 2019]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/279059/>
19. Mclean Jay. The Discovery of Heparin. *Circulation*. 1 janv 1959;19(1):75-8.
  20. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*. 2008;141(6):757-63.
  21. Jorpes E. The chemistry of heparin. *Biochem J*. 1 août 1935;29(8):1817-30.
  22. Meyer G. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 oct 2011;28(8):951-3.
  23. Crafoord C. Heparin as a prophylactic against postoperative thrombosis. *Acta Medica Scandinavica*. 1941;107(2):116-22.
  24. Murley RS. Post-Operative Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism with particular reference to Current Methods of Treatment. *Ann R Coll Surg Engl*. mai 1950;6(5):283-322.
  25. Massignon D. Surveillance biologique des malades sous héparine ou sous fondaparinux. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 juin 2014;2014(463):29-35.
  26. Canaud B. Insuffisance rénale chronique et limites de l'anticoagulation. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/202549/data/revues/03980499/v34i2/S0398049908005738/> [Internet]. 4 mars 2009 [cité 25 oct 2019].
  27. Javot L. Etude in vitro et in vivo de deux héparines de bas poids moléculaire microencapsulées de rapports anti-Xa/anti-IIa différents: la nadroparine et la tinzaparine. :292.
  28. Netgen. Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 27 oct 2019].  
Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-313/Surveillance-biologique-des-heparines-et-du-fondaparinux>
  29. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 [cité 22 oct 2019];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007557.pub3/full>
  30. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 20.11.2019). Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire, [en ligne]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/58af9a851799004cfc1317baf34a70c9.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58af9a851799004cfc1317baf34a70c9.pdf)
  31. Nicolaidis AN, Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A, et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin, Administered Primarily at Home, with Unfractionated Heparin, Administered in Hospital, and Subcutaneous Heparin, Administered at Home for Deep-Vein Thrombosis. *Angiology*. oct 1999;50(10):781-7.
  32. Lassen MR, Bauer KA. Le fondaparinux plus efficace que les HBPM dans la maladie thromboembolique. *Revue Française des Laboratoires*. 1 déc 2002;2002(348):14.
  33. Airoidi G, Campanini M. Fondaparinux. *Italian Journal of Medicine*. 2008;44-52.
  34. Joppin S. Stratégies thérapeutiques dans le traitement des thrombopénies induites par les héparines. [Thèse de doctorat d'Etat, Pharmacie]. Nancy: Université Henri Poincaré – faculté de pharmacie;2000,110p.
  35. VIDAL - ORGARAN 750 UI anti-Xa/0,6 ml sol inj en ampoule - Indications [Internet]. [cité 26 avril 2020]. Disponible sur:



<https://www.vidal.fr/Medicament/orgaran-12385-indications.htm>

36. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost.* 2006;95(06):967-81.
37. Lévesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. *La Revue de Médecine Interne.* 1 sept 2004;25:S315-7.
38. Meddahi S, Samama MM. Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. *Journal des Maladies Vasculaires.* févr 2011;36(1):24-32.
39. Monsuez J-J. Les anti-vitamines K : une histoire rurale. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique.* 1 avr 2016;2016(247):33-5.
40. Schofield FW. A Brief Account of a Disease in Cattle Simulating Hemorrhagic Septicaemia due to Feeding Sweet Clover. *Can Vet J.* déc 1984;25(12):453-5.
41. Link KP. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. *Circulation.* janv 1959;19(1):97-107.
42. Dam H. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J.* juin 1935;29(6):1273-85.
43. Nichol ES, Page SW. Dicumarol therapy in acute coronary thrombosis; results in fifty attacks; with review of data on embolic complications and immediate mortality in myocardial infarction. *J Fla Med Assoc.* janv 1946;32:365-70.
44. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology.* 2008;141(6):757-63.
45. Barritt DW, Jordan SC. ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM: A CONTROLLED TRIAL. *The Lancet.* 18 juin 1960;275(7138):1309-12.
46. Blin P, Dureau-Pournin C, Lassalle R, Abouelfath A, Droz-Perroteau C, Moore N. Bénéfice-risque des AVK dans la fibrillation auriculaire avant l'arrivée des anticoagulants oraux directs : résultats d'une étude de cohorte à partir de l'EGB. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 oct 2016;64:S272-3.
47. Poujade J. Les antivitamines K: entretiens pharmaceutiques, conseils et prise en charge du patient à l'officine. [Thèse de doctorat d'Etat, Pharmacie]. Bordeaux : Université de Bordeaux – UFR de sciences pharmaceutiques;2016,149p.
48. Antivitamines K. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 mars 2013;52(524):57-61.
49. Modification post traductionnel carboxylation vitamine K Relation structure fonction proteine protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Université Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTtraduc/7Carboxylation/1Carboxylation.htm>
50. Scaglione F. New Oral Anticoagulants: Comparative Pharmacology with Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 1 févr 2013;52(2):69-82.
51. De Vries JX, Völker U. Determination of the plasma protein binding of the coumarin anticoagulants phenprocoumon and its metabolites, warfarin and acenocoumarol, by ultrafiltration and high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications.* 1 janv 1990;529:479-85.
52. Aubignat M, Canaple S, Lamy C, Arnoux A, Leclercq C, Godefroy O. Hypersensibilité d'origine génétique aux traitements anti-vitamine K. *La Revue de Médecine Interne.* 1 déc 2018;39:A193-4.
53. Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadriséable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2020].

Disponible sur:  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R>

54. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2020].  
Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
55. Combe S, Büller H-R. Nouveaux traitements de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Journal des Maladies Vasculaires*. 1 déc 2011;36:S16-9.
56. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin Sodium versus Low-Dose Heparin in the Long-Term Treatment of Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 18 oct 1979;301(16):855-8.
57. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 25 mars 1999;340(12):901-7.
58. Couturaud F, Pernod G, Pison C, Mismetti P, Sanchez O, Meyer G, et al. Prolongation d'un traitement par antivitamine K pendant dix-huit mois versus placebo au décours d'un premier épisode d'embolie pulmonaire idiopathique traité six mois : un essai randomisé multicentrique en double aveugle. Essai « PADIS-EP ». *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 sept 2008;25(7):885-93.
59. HAS, Haute autorité de santé. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux 2018. [Internet]. [cité 10 jan 2020]. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport\\_reev\\_aco\\_cteval234.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf)
60. Friedman Gary D., Loveland Donald B., Ehrlich S. Paul. Relationship of Stroke to Other Cardiovascular Disease. *Circulation*. 1 sept 1968;38(3):533-41.
61. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology*. 1 oct 1978;28(10):973-973.
62. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. août 1991;22(8):983-8.
63. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, Andersen E, Andersen B. PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMISED TRIAL OF WARFARIN AND ASPIRIN FOR PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION: The Copenhagen AFASAK Study. *The Lancet*. 28 janv 1989;333(8631):175-9.
64. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 11 août 2007;370(9586):493-503.
65. Singer DE. Randomized Trials of Warfarin for Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 12 nov 1992;327(20):1451-3.
66. Rapport thématique de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux et surveillance. Consulté en 2020. Disponible sur :  
[https://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport\\_NACOs-avril+2014.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf)
67. Croharé CP-V. Élaboration et évaluation d'un protocole de coopération pluriprofessionnel visant à améliorer la prise en charge des patients sous AVK dans un territoire donné. [Thèse de doctorat d'Etat, Médecine]. Paris : Université Paris Descartes – UFR de Médecine ;2016,108p.

68. Yannoutsos A, Zemouri A, Lin F, Mourad JJ, Beaussier H, Emmerich J, et al. Exploitation d'une base de données numériques hospitalière : l'exemple du surdosage en AVK. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 1 mars 2020;45:S43-4.
69. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 janvier 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>
70. Chevrier T. Étude rétrospective observationnelle de certains facteurs pouvant influencer l'équilibre de l'INR chez 374 patients ambulatoires à Neufchâtel-en-Bray. [Thèse de doctorat d'Etat, Medecine]. Rouen : Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen – UFR de Médecine ; 12 janv 2017,59p.
71. Indication des anticoagulants chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque [Internet]. *Réalités Cardiologiques*. 2010 [cité 15 janvier 2020]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2010/06/30/indication-des-anticoagulants-chez-les-patients-porteurs-de-prothese-valvulaire-cardiaque/>
72. Lemaire M. Comparaison du TTR (Time in Therapeutic Range) des INR des patients traités par warfarine versus fluindione. [Thèse de doctorat d'Etat, Medecine]. Clermont- Ferrand : Faculté de médecine Clermont-Auvergne ; 18 oct 2018,40p.
73. Haute Autorité de Santé. 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. 2008 avr. [cité 15 janvier 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage\\_en\\_avk\\_situations\\_a\\_risque\\_et\\_accidents\\_hemorragiques\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf)
74. Bredberg E, Andersson TB, Frison L, Thuresson A, Johansson S, Eriksson-Lepkowska M, et al. Ximelagatran, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Has a Low Potential for Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 1 juill 2003;42(8):765-77.
75. Bates SM, Weitz JI. New anticoagulants: beyond heparin, low-molecular-weight heparin and warfarin. *Br J Pharmacol*. avr 2005;144(8):1017-28.
76. Eriksson UG, Johansson S, Attman P-O, Mulec H, Frison L, Vager G, et al. Influence of Severe Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Ximelagatran and Subcutaneous Melagatran. *Clin Pharmacokinet*. 1 juill 2003;42(8):743-53.
77. Retrait de tous les lots d'EXANTA 24mg et MELAGATRAN ASTRA ZENECA 3mg/0,3ml - ASTRA ZENECA - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Retrait-de-tous-les-lots-d-EXANTA-24mg-et-MELAGATRAN-ASTRA-ZENECA-3mg-0-3ml-ASTRA-ZENECA>
78. Friedman RJ, Caprini JA, Comp PC, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin in preventing venous thromboembolism following total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2007;5:Suppl 1-Suppl 1
79. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956
80. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. A phase II randomized, double-blind, five-arm, parallel-group, dose-response study of a new oral directly-acting factor Xa inhibitor, razaxaban, for the prevention of deep vein thrombosis in knee replacement surgery. *Blood* 2003;102:15a-15a
81. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *New England Journal of Medicine*. 26 juin 2008;358(26):2776-86.

82. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran EteXilate. *Drugs*. 1 août 2008;68(12):1699-709.
83. Meddahi S, Samama MM. Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. *Journal des Maladies Vasculaires*. 1 févr 2011;36(1):24-32.
84. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2007;64(3):292-303.
85. Hankey Graeme J., Eikelboom John W. Dabigatran EteXilate. *Circulation*. 5 avr 2011;123(13):1436-50.
86. Paré Guillaume, Eriksson Niclas, Lehr Thorsten, Connolly Stuart, Eikelboom John, Ezekowitz Michael D., et al. Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding. *Circulation*. 2 avr 2013;127(13):1404-12.
87. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Dijk CNV, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(11):2178-85.
88. Writing Committee RE-MOBILIZE, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Thrombin Inhibitor Dabigatran EteXilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *The Journal of Arthroplasty*. 1 janv 2009;24(1):1-9.
89. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 15 sept 2007;370(9591):949-56.
90. Feuring M, Schulman S, Eriksson H, Kakkar AJ, Schellong S, Hantel S, et al. Net clinical benefit of dabigatran vs. warfarin in venous thromboembolism: analyses from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *J Thromb Thrombolysis*. 1 mai 2017;43(4):484-9.
91. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
92. Blin P, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Lassalle R, Bénichou J, Cottin Y, et al. Bénéfice–risque des anticoagulants oraux directs comparés aux antivitamines K dans la fibrillation auriculaire non valvulaire : cohorte ENGEL de plus de 100 000 patients issus du Sniiram. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 juin 2017;65:S111.
93. VIDAL - PRADAXA 150 mg gél - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196-fertilite\\_grossesse\\_allaitement.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196-fertilite_grossesse_allaitement.htm)
94. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *New England Journal of Medicine*. 26 sept 2013;369(13):1206-14.
95. Fiche info - PRADAXA 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63484283#>
96. PRAXBIND (idarucizumab), antidote du dabigatran [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2635757/fr/praxbind-idarucizumab-antidote-du-dabigatran](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2635757/fr/praxbind-idarucizumab-antidote-du-dabigatran)

97. Meddahi S, Samama M-M. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. *Journal des Maladies Vasculaires*. 1 mai 2014;39(3):183-94.
98. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2013;76(1):89-98.
99. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel Oral Anticoagulants in Patients With Renal Insufficiency: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Canadian Journal of Cardiology*. 1 août 2014;30(8):888-97.
100. Krzesinski J-M. Nouveaux AntiCoagulants Oraux et risques liés à l'insuffisance rénale et à des interactions médicamenteuses. 16 déc 2014 [cité 6 juin 2020]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/176669>.
101. Gross PL, Weitz JI. New Antithrombotic Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;86(2):139-46.
102. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *New England Journal of Medicine*. 26 juin 2008;358(26):2765-75.
103. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet*. 6 mars 2010;375(9717):807-15.
104. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *New England Journal of Medicine*. 23 déc 2010;363(26):2487-98.
105. Buller HR. Oral Rivaroxaban for the Acute and Continued Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. the Einstein-DVT and Einstein-Extension Study. *Blood*. 19 nov 2010;116(21):187-187.
106. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 5 avr 2012;366(14):1287-97.
107. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism | NEJM [Internet]. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1302507>
108. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horblyuk R, et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 1 janv 2016;11(8):e0160064.
109. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
110. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 3 mars 2011;364(9):806-17.
111. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
112. Fiche info - ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61902218#>

113. Fiche info - XARELTO 20 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67071218>
114. Loo SY, Dell’Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2017;83(9):2096-106.
115. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *Annales de Cardiologie et d’Angéiologie.* 1 avr 2015;64(2):68-75.
116. Caucanas C, Sfeir D, Blas-Châtelain C, Priollet P. Les médecins généralistes d’Île-de-France se méfient-ils des anticoagulants oraux directs ? *JMV-Journal de Médecine Vasculaire.* 1 mai 2017;42(3):133-40.
117. Rosier F. Le mirage des nouveaux anticoagulants. *Le Monde. Le Monde et tecno.* 2013
118. Un syndicat de biologistes alerte sur les dangers des nouveaux anticoagulants. *Le Monde.fr* [Internet]. 20 sept 2013 [cité 8 juin 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/20/un-syndicat-de-biologistes-alerte-sur-les-dangers-des-nouveaux-anticoagulants\\_3482081\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/20/un-syndicat-de-biologistes-alerte-sur-les-dangers-des-nouveaux-anticoagulants_3482081_1651302.html)
119. FA : l’anticoagulation orale reste sous-optimale en France après l’introduction des AOD [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Fibrillation-atriale-anticoagulation-orale-sous-optimale-France-apres-introduction-AOD>
120. Babuty D, Gorin L, Zannad N, Fauchier L. Enjeux cliniques morbi-mortalité, risques thromboemboliques. *Annales de Cardiologie et d’Angéiologie.* déc 2009;58:S11-3.
121. Bosson J-L, Pernod G. Évaluation du risque hémorragique chez les patients traités pour maladie thromboembolique veineuse: À propos des données de l’étude Optimev. *Journal des Maladies Vasculaires.* 1 mars 2008;33:S26-7.
122. Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2 -VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. *Thromb Haemost.* 2013;110(11):1074-9.
123. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux)
124. La démographie médicale [Internet]. Conseil National de l’Ordre des Médecins. 2019 [cité 16 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/demographie-medicale>
125. Des territoires ruraux peu peuplés mais dynamiques - Insee Analyses Provence-Alpes-Côte d’Azur - 22 [Internet]. [cité 16 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1379802>
126. *etat\_des\_lieux\_niveau\_preuve\_gradation.pdf* [Internet]. [cité 11 aout 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)

## **ANNEXE : QUESTIONNAIRE DE THESE**

### « Etude des pratiques des médecins généralistes en matière d'anticoagulation orale »

Chers futurs confrères, consoeurs

Ce questionnaire de thèse est destiné aux médecins généralistes en exercice de la région PACA et à leurs remplaçants (thésés ou non thésés). Il vous prendra moins de 3 minutes à remplir et a pour but de décrire les pratiques de soins en matière d'anticoagulation orale.

Les réponses seront bien sûr anonymes et aucun spam ou publicité ne sera envoyé à votre adresse mail.

Merci de votre participation !

Marc Ferrand  
[marfer7979@gmail.com](mailto:marfer7979@gmail.com)

Vous avez :

- moins de 40 ans
- entre 40 et 60 ans
- plus de 60 ans

Vous exercez :

- en milieu urbain
- en milieu semi rural
- en milieu rural

Quel est votre type d'exercice ?

- en cabinet
- à l'hôpital ou en clinique
- mixte

Suivez vous régulièrement une formation médicale continue (FMC) ?

- oui
- non

Connaissez vous le score d'évaluation du risque embolique CHA2DS2-VASc ?

- oui
- non

Connaissez vous les scores d'évaluation du risque hémorragique HAS-BLED et HEMORR2HAGES ?

- oui
- Non



Prescrivez vous un bilan biologique comportant au moins un dosage de la créatininémie et une numération sanguine avant l'instauration d'un traitement anticoagulant oral ?

- systématiquement
- parfois
- jamais

Chez un(e) patient(e) de moins de 65 ans, hémodynamiquement stable, présentant un épisode de FANV isolé pour lequel une cardioversion n'est pas envisagée et sans facteurs de risque thromboembolique (CHA2DS2-VASc = 0), en première intention :

- je prescris préférentiellement un AOD
- je prescris préférentiellement un AVK
- je prescris préférentiellement une HBPM suivie d'un relais par AVK
- je ne prescris rien

Chez un(e) patient(e) atteint(e) de FANV hémodynamiquement stable avec facteurs de risque thrombo-embolique (CHA2DS2-VASc  $\geq$  2) et en l'absence de risque de saignement élevé (HAS-BLED  $<$  3) en première intention :

- je prescris préférentiellement un AOD
- je prescris préférentiellement un AVK
- je prescris préférentiellement une HBPM suivie d'un relais par AVK
- je ne prescris rien

Chez un(e) patient(e) atteint(e) de FAV hémodynamiquement stable en première intention :

- je prescris préférentiellement un AOD
- je prescris préférentiellement un AVK
- je prescris préférentiellement une HBPM suivie d'un relais par AVK
- je ne prescris rien

Chez un(e) patient(e) atteint(e) de FANV et suivant régulièrement son traitement par AVK dont l'INR est correctement équilibré depuis plusieurs mois :

- je maintiens le traitement par AVK
- je remplace le traitement AVK par un traitement AOD

Après confirmation échographique d'un diagnostic de TVP isolée :

- je prescris préférentiellement un AOD
- je prescris préférentiellement un AVK
- je prescris préférentiellement une HBPM
- je prescris préférentiellement du fondaparinux

Après confirmation échographique d'un diagnostic de TVS isolée :

- je prescris préférentiellement un AOD
- je prescris préférentiellement un AVK
- je prescris préférentiellement une HBPM
- je prescris préférentiellement du fondaparinux

La mise en place d'un traitement anticoagulant oral en relais d'une héparine ?

- est plus simple avec les AVK
- est plus simple avec les AOD
- est aussi simple avec un AVK qu'avec un AOD

Les complications hémorragiques vous paraissent ?

- plus importantes sous AVK que sous AOD
- aussi importantes sous AVK que sous AOD
- moins importantes sous AVK que sous AOD

L'absence de suivi régulier du NIVEAU D'ANTICOAGULATION par INR dans le cadre d'un traitement par AOD :

- me parait problématique et freine ma prescription d'AOD
- me parait problématique mais ne freine pas ma prescription d'AOD
- ne me parait pas problématique

L'absence d'antidote en cas d'hémorragie grave sous traitement AOD :

- me parait problématique et freine ma prescription d'AOD
- me parait problématique mais ne freine pas ma prescription d'AOD
- ne me parait pas problématique

Informez vous vos patients de la conduite à tenir en cas d'hémorragie sous AOD ou sous AVK ?

- systématiquement
- parfois
- jamais

Remettez vous une "carte anticoagulant" à vos patients ?

- systématiquement
- parfois
- jamais

## **ABBREVIATIONS**

---

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ADP : Adénosine di phosphate

AOD : anticoagulants oraux direct

AT III : Antithrombine III

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamines K

CYP p450 : cytochromes p450

DFG : débit de filtration glomérulaire

EBM : evidence-based medicine (médecine basée sur les preuves)

ECG : électrocardiogramme

EP : Embolie pulmonaire

ES : embolie systémique

ETEV : évènements thromboemboliques veineux

HBPM : héparines de bas poids moléculaire

HMWK : Kininogène de haut poids moléculaire

FA : fibrillation atriale

FANV : fibrillation atriale non valvulaire

FAV : fibrillation atriale valvulaire

FMC : formation médicale continue

FT : Facteur tissulaire

HAS : Haute autorité de santé

HNF : héparines non fractionnées

ISI : Indice de sensibilité internationale du réactif

INR : International Normalized Ratio

IV : intraveineuse

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

MSU : maitre de stage universitaire

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

PIVKA : proteines induites par l'absence de vitamine K ou par les antivitamines K

SCA : Syndrome coronarien *aiguë*

TCA : Temps de céphaline plus activateur

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

TP : Taux de prothrombine

TTR : Time in therapeutic range

TVP : Thrombose veineuse profonde

TVS : Thrombose veineuse superficielle

TQ : Temps de Quick

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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