

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées en médecine générale

Par

Monsieur MÉAR François-Xavier
Né le 24 Février 1985, à Rennes (35)

Présentée et soutenue publiquement
Le 16/06/2014

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX EN MÉDECINE GÉNÉRALE : MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET PERCEPTION PAR LES GÉNÉRALISTES.

Président de jury : Monsieur le Professeur Rémy SENAND
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent BARREAU

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées en médecine générale

Par

Monsieur MÉAR François-Xavier
Né le 24 Février 1985, à Rennes (35)

Présentée et soutenue publiquement
Le 16/06/2014

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX EN MÉDECINE GÉNÉRALE : MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET PERCEPTION PAR LES GÉNÉRALISTES.

Président de jury : Monsieur le Professeur Rémy SENAND
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent BARREAU

Composition du jury

Président de jury :

Monsieur le Professeur Rémy SENAND

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Monsieur le Docteur Laurent BARREAU

Monsieur le Docteur Franck GRIMAUD

Remerciements

A Monsieur le Docteur Laurent BARREAU, Docteur en médecine générale,

Merci de t'être proposé comme directeur de thèse avant même que je ne te le demande, merci pour ta simplicité, pour ce que tu m'as transmis sur le plan de l'enseignement théorique, pratique mais également sur le plan humain.

A Monsieur le Professeur Rémy SENAND, Professeur en médecine générale,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU, Professeur en médecine interne,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter votre expertise.

A Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU, Professeur en cardiologie et maladies vasculaires,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter votre expertise.

A Monsieur le Docteur Franck GRIMAUD, Docteur en médecine générale,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci également pour tout ce que tu m'as appris et pour ce recul et cette clairvoyance dont tu fais preuve sur l'exercice de la médecine.

A mes anciens maîtres de stage, les Docteurs Michelle VERCOUTERE, Thierry LEGALEZE et Patrick BREZAC,

Merci de m'avoir communiqué votre passion pour la médecine générale, chacun à votre manière, pour votre enseignement, et surtout pour vos qualités humaines. J'espère réussir à exercer la médecine aussi bien que vous le faites.

A la Société Française de Médecine Générale (SFMG),

Merci d'avoir accepté de diffuser mon questionnaire, sans quoi cette thèse n'aurait pas pu étudier un échantillon aussi large. Merci tout particulièrement au Docteur DUHOT qui a veillé au bon déroulement du recueil de données.

A Cécile,

Merci pour tout ton soutien, ta bonne humeur, ton énergie, pour tout ton amour.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix, de m'avoir toujours fait confiance. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, pour votre simplicité.

A Jean-Baptiste et Raphaële,

Parce que vous êtes les meilleurs frangins/frangines, parce que je sais que je pourrai toujours compter sur vous, merci.

A Noëlle, Loïc et Estelle,

Merci pour votre écoute toujours attentive, votre présence et votre soutien.

A mes grands-parents,

Merci pour votre gentillesse, toutes vos petites attentions, votre soutien.

A Damien,

Parce qu'on s'est toujours connus, parce que tu es le plus grand philanthrope que je connaisse.

A mes amis de la fac : Maël, Camille, Mathieu, Gabriel, Marie et Pierre,

Merci pour toutes ces années de rigolades, les soirées, les vacances de folies, pourvu que ça dure !

A tous mes amis,

Abréviations

AAS	Acide Acétylsalicylique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antagoniste de la Vitamine K
CCP	Concentré de Complexe Prothrombinique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CICr	Clairance de la Créatinine
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
COX-2	Cyclo-Oxygénase 2
cp	comprimé
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation des Statistiques
EP	Embolie Pulmonaire
EMA	European Medicines Agency = Agence Européenne des Médicaments
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FA	Fibrillation Atriale
FMC	Formation Médicale Continue
g	gramme
HAS	Haute Autorité de Santé

HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
HTA	Hypertension Artérielle
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la santé
INR	International Normalized Ratio
kg	kilogramme
MEP	Mode d'Exercice Particulier
mg	milligramme
mL/min	millilitre par minute
MTEV	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NACO	Nouveaux Anticoagulants Oraux
ng/mL	nanogramme par millilitre
PGR	Plan de Gestion du Risque
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SFMG	Société Française de Médecine générale
SNIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TCA	Temps de Céphaline Activée
TP	Taux de Prothrombine
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

Plan

Introduction.	9
1. Revue de la littérature :	10
1.1. Les anticoagulants oraux disponibles en France	10
1.2. Surveillance et suivi biologique des traitements anticoagulants oraux	18
1.3. Conduite à tenir en cas de chirurgie ou d'accident hémorragique sous traitement anticoagulant oral	20
1.4. Coûts et épidémiologie de l'utilisation des anticoagulants oraux	23
1.5. Données comparatives des bénéfices et des risques des NACO vis-à-vis des AVK	25
2. Matériel et méthode :	38
2.1. Type d'enquête	38
2.2. Objectifs de l'étude	38
2.3. Population étudiée	38
2.4. Recueil des données	38
2.5. Méthode d'analyse des résultats	41
3. Résultats :	42
3.1. Caractéristiques de la population source et taux de participation	42
3.2. Données sociodémographiques des médecins répondants	42
3.3. Nombre de patients sous NACO	44
3.4. Modalités de prescription des NACO	45
3.5. Effets indésirables et problèmes de tolérance	48
3.6. Facteurs influençant la prescription des NACO	50
3.7. Analyse des pratiques par sous-groupes	54
4. Discussion :	55
4.1. Représentativité de l'échantillon	55
4.2. Limites de l'étude	56
4.3. Modalités de prescription des NACO par les généralistes	57

4.4. Effets indésirables et problèmes de tolérance rencontrés par les généralistes	60
4.5. Perception des NACO par les généralistes	62
4.6. Paradoxe entre les réserves montrées par les généralistes vis-à-vis des NACO et l'importante dynamique de prescription	67
Conclusion.	68
Annexes.	69
Listes des tableaux et des figures.	73
Bibliographie.	75
Statistiques.	81

Introduction

Les anticoagulants oraux occupent une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du médecin, leurs indications sont nombreuses comme le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires ou bien encore la prophylaxie des événements thrombo-emboliques chez les patients atteints de fibrillation atriale ou porteur de prothèse valvulaire.

Jusqu'à présent les anticoagulants administrables par voie orale étaient uniquement représentés par les antagonistes de la vitamine K (AVK), dont l'efficacité a été largement démontrée par des données cliniques robustes, mais dont les effets indésirables, notamment hémorragiques, sont importants, en raison de leur marge thérapeutique étroite et de leurs nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Ainsi on estime qu'en France les AVK sont responsables chaque année de 17000 hospitalisations et de 5000 à 6000 décès [1]. Le médecin généraliste est donc fortement impliqué dans la surveillance de ce type de traitement, notamment via l'équilibration de l'INR, paramètre sanguin reflétant le niveau d'anticoagulation et dont le dosage doit être réalisé au minimum chaque mois.

C'est dans ce contexte que font leur apparition, depuis quelques années, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO), annoncés comme révolutionnaires dans la prise en charge des patients sous traitement anticoagulant du fait de leur délai d'action rapide, de leurs posologies fixes et de l'absence de nécessité de suivi biologique.

Dans cette étude, réalisée à un peu plus de deux ans de l'utilisation à grande échelle des NACO, nous avons cherché à décrire les modalités de prescription de ces nouvelles molécules par les généralistes : nombre de patients sous NACO dans les patientèles, indications les plus représentées, effets indésirables et problèmes de tolérance rencontrés, ainsi qu'à recueillir l'opinion et le ressenti des médecins généralistes vis-à-vis de ces nouvelles molécules.

1. Revue de la littérature

1.1 Les anticoagulants oraux disponibles en France :

1.1.1 Les antagonistes de la vitamine K (AVK) :

1.1.1.1 Mode d'action : [2,3]

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte pour bloquer le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K, diminuant ainsi les quantités de vitamine K réduite, cofacteur indispensable à l'activation des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation.

L'absence des formes actives de ces quatre facteurs entraîne donc un blocage complet de la cascade de la coagulation.

Le délai d'action des AVK est prolongé en raison de leur action indirecte : il faut compter entre 24 et 48 heures. L'inhibition étant irréversible, l'effet des AVK persiste 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement, jusqu'à ce que de nouveaux facteurs de la coagulation soient synthétisés par les hépatocytes sous une forme fonctionnelle.

1.1.1.2 Molécules disponibles :

Trois molécules sont commercialisées en France : l'acénocoumarol, la fluindione et la warfarine. [2]

Tableau 1 - Les molécules anti-vitamine K commercialisés en France.

Dénomination commune	Nom commercial	Présentation	Demi-vie
Acénocoumarol	Sintrom [®]	comprimé quadrisécable 4 mg	8 heures
	Minisintrom [®]	comprimé 1 mg	
Fluindione	Préviscan [®]	comprimé quadrisécable 20 mg	30 heures
Warfarine	Coumadine [®]	comprimé sécable 2 mg ou 5 mg	35 à 45 heures

1.1.1.3 Posologies : [3,4]

- Rythme d'administration :

La fluindione et la warfarine s'administrent en une prise unique quotidienne, l'acénocoumarol en une ou deux prises par jour à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique, il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats du test biologique de contrôle du niveau d'anticoagulation : l'INR (International Normalized Ratio).

- Choix de la dose :

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie des AVK est strictement individuelle. La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 4 mg pour l'Acénocoumarol, 20 mg pour la Fluindione et 5 mg pour la Warfarine.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible : 1/2 à 3/4 de la dose de référence.

L'ajustement de la posologie est fonction des résultats biologiques, elle s'effectue par paliers : paliers de 1 mg pour l'Acénocoumarol, de 5 mg (1/4 de comprimé) pour la Fluindione et de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg) pour la Warfarine.

1.1.1.4 Indications :

Les anticoagulants de la famille des AVK sont indiqués dans :

- **Les cardiopathies emboligènes** : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires en particulier mécaniques.
- **Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués** : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène.
- **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP) et la prévention de leur récurrence.**
- **Prévention des thromboses sur cathéter.** [5]

1.1.1.5 Contre-indications : [3,6]

Les contre-indications résultent principalement du risque hémorragique, ce sont les suivantes :

- antécédents d'accidents graves sous AVK (agranulocytose, nécrose cutanée, syndrome néphrotique...),
- altération grave de l'hémostase constitutionnelle ou acquise,
- insuffisance hépatique sévère,
- lésion hémorragique évolutive ou à risque de l'être (ex : intervention chirurgicale récente),
- antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique,
- hypertension artérielle (HTA) maligne,
- grossesse.

1.1.1.6 Interactions médicamenteuses et alimentaires : [2,7]

Les apports alimentaires en vitamine K des patients traités peuvent déséquilibrer le traitement avec un risque de sous-dosage, il convient donc de conseiller aux patients d'avoir une alimentation équilibrée sans variation importante de la consommation des aliments riches en vitamine K. Il s'agit principalement des légumes verts, surtout les choux, les brocolis, les épinards et les asperges.

De très nombreux médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques interagissent avec les AVK, l'INR doit être surveillé étroitement après arrêt, introduction ou modification de la posologie de tout médicament. Parmi les interactions les plus importantes :

- Association contre-indiquée avec:
 - l'Acide acétylsalicylique: à dose anti-inflammatoire (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) voire à dose antalgique ou antipyrétique ($\geq 0,5$ g/prise ou < 3 g/jour) chez un patient ayant un antécédent d'ulcère gastroduodéal.
 - le Miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal.
 - le Millepertuis (beaucoup utilisé en phytothérapie).
- Association déconseillée avec:
 - tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'Acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique, voire à dose

antiagrégante (50mg à 375mg/jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal récent ou non.

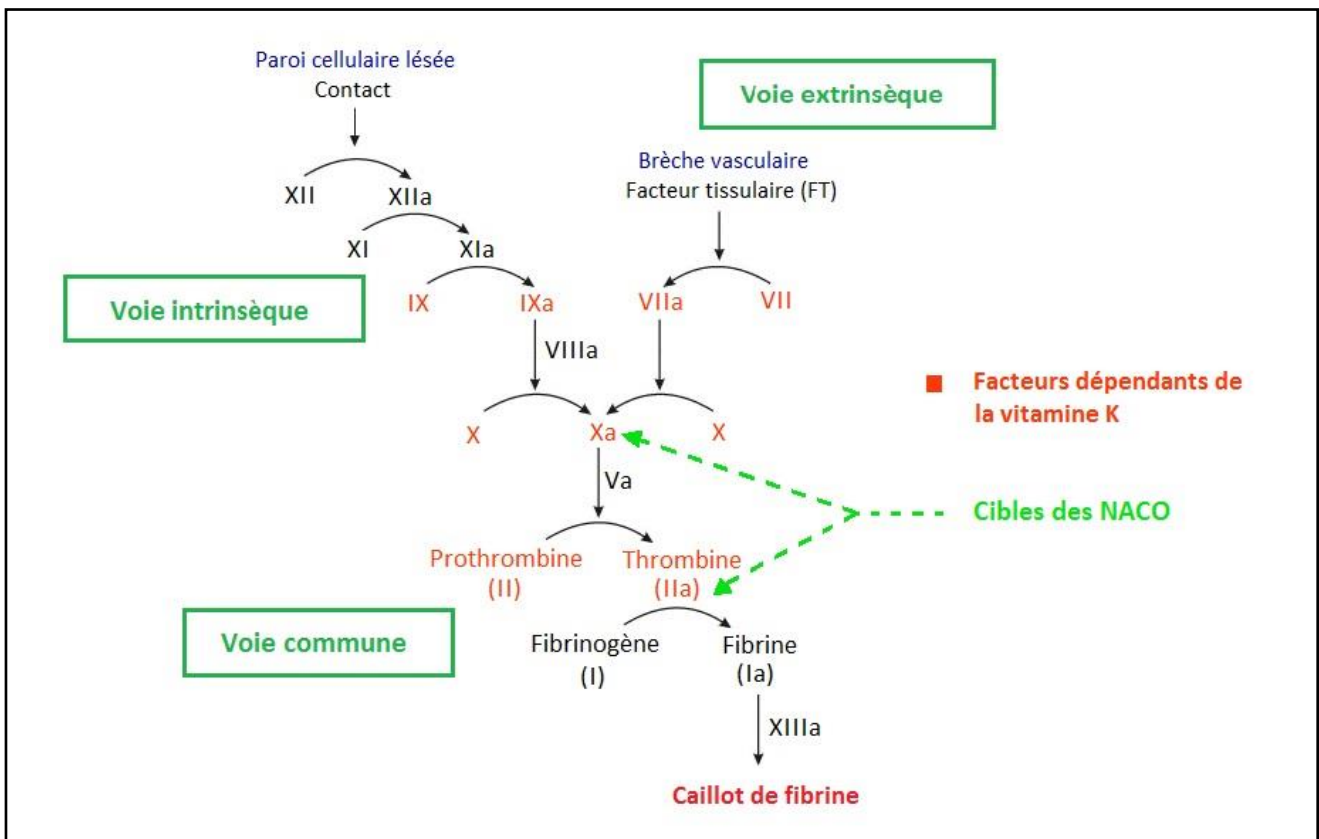
1.1.2 Les Nouveaux Anticoagulants oraux (NACO) :

1.1.2.1 Mécanisme d'action :

Contrairement aux AVK, les NACO inactivent de manière sélective un seul et unique facteur de la coagulation. Ils inhibent de façon directe, réversible et spécifique soit le facteur Xa soit le facteur IIa (ou prothrombine). [2]

Ils interviennent donc au carrefour des deux voies de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque) permettant ainsi un blocage complet de la cascade de la coagulation.

Figure 1 : Cascade de la coagulation et sites d'action des anticoagulants oraux :



1.1.2.2 Molécules disponibles :

En France, en 2013, trois molécules anticoagulantes sélectives par voie orale sont commercialisées : [5]

- Le rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]) qui inhibent le facteur Xa.
- Le dabigatran (Pradaxa[®]) qui inhibe le facteur IIa (prothrombine).

Tableau 2 - Les molécules de la famille des NACO commercialisées en France.

Famille pharmacologique	Dénomination commune	Non commercial	Présentation
Inhibiteur direct du facteur IIa	Dabigatran	Pradaxa [®]	Comprimés de 75, 110 ou 150 mg
Inhibiteurs directs du facteur Xa	Rivaroxaban	Xarelto [®]	Comprimés de 10, 15 ou 20 mg
	Apixaban	Eliquis [®]	Comprimé de 2,5 mg

1.1.2.3 Indications et posologies:

1.1.2.3.1 Indications communes: [8,9]

Les trois anticoagulants oraux commercialisés en France (rivaroxaban, apixaban et dabigatran) sont indiqués dans les cas suivants :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risques, c'est-à-dire ayant un score de CHA₂DS₂-VASc \geq 1 (Tableau 3).

Tableau 3 - Le score de CHA₂DS₂-VASc.

	Facteurs de risque	Points par item
C	Insuffisance cardiaque congestive/ Dysfonction ventriculaire gauche	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Age ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S*	Antécédent d'AVC/ AIT/ Embolie systémique	2
V	Pathologie Vasculaire**	1
A	Age entre 65 et 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

* S pour « Stroke ».

** Antécédent d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique, athérome.

La haute autorité de santé (HAS) précise néanmoins que les AVK restent les anticoagulants de référence dans la fibrillation atriale (FA) et que les NACO sont une alternative dont la prescription dans la FA est limitée aux cas suivants :

- chez les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte,
- ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

1.1.2.3.2 Indications spécifiques au rivaroxaban (Xarelto®) :

Le rivaroxaban est le seul des NACO à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP) et dans la prévention de leur récurrence chez l'adulte. Dans le cas du traitement des embolies pulmonaires, la population cible n'englobe que les patients adultes, ayant une EP non hémodynamiquement instable ou non susceptible de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire. [10]

Il est également le seul des NACO utilisable dans la prévention des événements athéromotiques suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine. [11]

1.1.2.3.3 Posologies des NACO :

Les posologies des NACO sont complexes, elles varient en fonction des molécules et des indications, mais également en fonction des facteurs de risque de saignement des patients traités. Ainsi l'âge avancé, l'insuffisance rénale, le faible poids corporel ou certaines interactions médicamenteuses entraînent la nécessité de réduire les posologies [Annexe 1]. [11]

Tableau 4 - Posologies des NACO en l'absence de facteurs de risque de saignement.

Indications	Posologie habituelle du dabigatran (Pradaxa®)	Posologie habituelle du rivaroxaban (Xarelto®)	Posologie habituelle de l'apixaban (Eliquis®)
Anticoagulation après chirurgie de hanche ou de genou	2 cp de 110 mg 1 fois/jour	1 cp de 10 mg 1 fois/jour	1 cp de 2,5mg 2 fois/jour
FA non valvulaire	1 cp de 150 mg 2 fois/jour	1 cp de 20 mg 1 fois/jour	2 cp de 2,5 mg 2 fois/jour
Traitement des TVP, EP et prévention des récurrences	-	2 cp de 15 mg 1 fois/jour pendant 3 semaines, puis 1 cp de 20 mg 1 fois/jour	-

1.1.2.4 Contre-indications : [3,12]

- Contre-indications communes :

- Saignement, trouble de l'hémostase ou lésion organique susceptible de saigner (intervention récente, ulcération gastro-intestinale...).
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou à un risque hémorragique (dont les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C).
- Traitement concomitant avec un autre médicament anticoagulant oral ou parentéral sauf dans le cadre d'un relais de thérapeutique anticoagulante.
- Femme enceinte ou allaitante.

- **Contre-indications spécifiques au dabigatran (Pradaxa®) :**
 - insuffisance rénale sévère (Clairance de la Créatinine < 30 mL/min),
 - traitement concomitant par un antifongique (kétoconazole par voie systémique, itraconazole), la ciclosporine, le tacrolimus ou la dronédarone.

- **Contre-indication spécifique au rivaroxaban (Xarelto®) et à l'apixaban (Eliquis®) :**
 - insuffisance rénale terminale (Clairance de la Créatinine < 15 mL/min).

1.1.2.5 Interactions médicamenteuses et alimentaires : [7,12]

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'interaction alimentaire connue avec les NACO.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Elles se font avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants d'enzymes intervenant dans l'absorption, la sécrétion ou le métabolisme du médicament comme la P-glycoprotéine ou le cytochrome P450 3A4.

Ces interactions ont pour effet soit de majorer le risque hémorragique soit de diminuer l'efficacité des NACO. Elles concernent des médicaments d'usage courant notamment en médecine générale et en cardiologie et qui, pour certains, sont disponibles en automédication.

▪ **Principales interactions médicamenteuses communes à tous les NACO:**

- agents antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...
- AINS : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac,...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...),
- aspirine : quelle que soit l'indication et la dose,
- antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole,
- anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital,
- antibactériens : rifampicine, clarithromycine,
- millepertuis.

▪ **Principales interactions médicamenteuses spécifiques au dabigatran :**

- antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil,
- médicaments immunosuppresseurs, anti-rejets : ciclosporine, tacrolimus.

1.1.2.6 Relais AVK vers NACO et NACO vers AVK :

Tableau 5 - Modalités du relais des AVK par un NACO. [8,12]

Le traitement par AVK doit être interrompu, le traitement par NACO peut débuter dès que :

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
INR<2 la première prise d'anticoagulant non AVK est possible sans délai.	INR<3 la première prise d'anticoagulant non AVK est possible sans délai.	INR<2 la première prise d'anticoagulant non AVK est possible sans délai.
2≤INR<2,5 la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK.		2≤INR<2,5 la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK.

Tableau 6 - Modalités du relais d'un NACO par un AVK. [8,12]

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<p>ClCr ≥ 50mL/min → les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran.</p> <p>30mL/min ≤ ClCr < 50mL/min → les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran</p>	<p>→ La prise du rivaroxaban ou de l'apixaban doit être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2</p>	
<p>→ L'INR doit être remesuré 24h après la dernière prise de NACO (c'est-à-dire au début du traitement par AVK seul) pour s'assurer d'une anticoagulation adéquate.</p>	<p>→ Le résultat d'INR pouvant être perturbé par la prise de NACO, il est recommandé d'effectuer le prélèvement pour la mesure de l'INR à distance maximale de la dernière prise, soit juste avant la prise suivante du NACO.</p>	

1.2 Surveillance et suivi biologique des traitements anticoagulants oraux :

1.2.1 Suivi d'un traitement par AVK :

1.2.1.1 Surveillance clinique :

Elle repose essentiellement sur la recherche de signes de saignement extériorisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur,

hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine, etc.). [4]

1.2.1.2 Surveillance biologique : [2,4]

Le test biologique adapté à la surveillance des AVK est l'INR.

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test. Il s'augmente lorsque le temps de Quick s'allonge et a l'avantage de ne pas être laboratoire-dépendant.

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est inférieur ou égal à 1,2. Dans la majorité des situations thérapeutiques, un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5,
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante,
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation et donc un risque hémorragique.

Dans quelques cas l'INR cible peut être supérieur notamment chez les porteurs de prothèse mécanique en position mitrale ou en position aortique avec facteur de risque.

1.2.2. Suivi d'un traitement par NACO :

1.2.2.1. Surveillance clinique :

Elle repose principalement sur la recherche de signes de mauvaise tolérance (notamment dyspepsie, diarrhée, nausée) et sur la recherche de signes cliniques d'hémorragie extériorisée ou non, en particulier chez les sujets à risque (âge > 75 ans, insuffisant rénal, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique). [12]

1.2.2.2. Surveillance biologique :

L'utilisation des NACO ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante, il n'existe d'ailleurs pas de test biologique de routine validé ce jour.

Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettent d'approcher le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes : [12]

- situation d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie,
- nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant,
- risque hémorragique élevé,
- suspicion de surdosage.

Les recommandations de la HAS concernant le suivi biologique d'un traitement par NACO sont les suivantes : [8]

- Avant la mise en route du traitement : évaluer la fonction rénale, la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent: évaluer la fonction rénale, la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- La fonction rénale sera surveillée de manière plus rapprochée chez les patients à risque: tous les 6 mois chez les sujets de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg ou dont la clairance initiale était comprise entre 30 et 60 mL/min, tous les 3 mois si la clairance initiale était inférieure à 30 mL/min.

1.3 Conduite à tenir en cas de chirurgie ou d'accident hémorragique sous traitement anticoagulant oral :

1.3.1 Chirurgie ou acte invasif programmé :

1.3.1.1 Chirurgie ou acte invasif programmé sous AVK : [13]

La HAS a établi des recommandations précises sur la conduite à tenir en cas de chirurgie ou d'acte invasif programmé chez les patients sous AVK. Elles sont fonction à la fois de l'indication des AVK et du risque hémorragique de l'intervention.

Ainsi certains actes responsables de saignements minimes peuvent être réalisés chez des patients traités par un AVK dans la zone thérapeutique usuelle (INR compris entre 2 et 3) comme les soins dentaires courants par exemple. Dans les autres cas, l'arrêt des AVK est recommandé avant l'intervention avec relais pré et postopératoire ou non par une héparine (HNF ou HBPM) en fonction du risque thromboembolique qui découle de l'indication des AVK.

1.3.1.2 Chirurgie ou acte invasif programmé sous NACO :

La conduite à tenir en cas de chirurgie ou d'acte interventionnel programmé est mal définie. Par accord professionnel, il est proposé de réaliser une fenêtre thérapeutique au moment du geste selon les modalités suivantes : [14]

- **Risque hémorragique faible** : arrêt 24 heures avant le geste et reprise 24 heures après.
- **Risque hémorragique modéré ou élevé** : arrêt 5 jours avant l'intervention, reprise lorsque le risque hémorragique est contrôlé.

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine (héparine non fractionnée [HNF] ou héparine de bas poids moléculaire [HBPM]) sera réalisé ou non suivant l'importance du risque thrombotique individuel qui découle de l'indication initiale du traitement anticoagulant.

1.3.2 Chirurgie ou acte invasif urgent :

1.3.2.1 Chirurgie ou acte invasif urgent sous AVK : [15,16]

Lorsque l'acte relève de l'urgence vitale immédiate, c'est-à-dire que sa réalisation est indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5) par la seule utilisation de vitamine K, l'administration de concentré de complexes prothrombiniques (CCP) et de vitamine K de manière concomitante est recommandée.

L'administration de CCP sera répétée en cas d'INR de contrôle insuffisamment corrigé afin d'obtenir un niveau de coagulation compatible avec la chirurgie.

Lorsque l'acte peut être réalisé dans un délai compatible avec la réversion par la seule vitamine K (6 à 24 heures suivant le niveau de l'INR) :

- l'administration de CCP n'est pas nécessaire,
- la vitamine K est administrée à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale,
- la mesure de l'INR est répétée toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention.

1.3.2.2 Chirurgie ou acte invasif urgent sous NACO : [8,17]

L'anticoagulant oral doit être interrompu. Compte tenu de l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 12 heures minimum et au mieux 24 heures avant d'opérer afin que l'hémostase se normalise.

Il est proposé de doser le taux plasmatique du médicament afin de réaliser le geste chirurgical dès le seuil compatible avec une intervention atteint (taux plasmatique du NACO ≤ 30 ng/mL). Néanmoins ce type de dosage est long et n'est disponible que dans des laboratoires spécialisés. A défaut les tests de coagulation usuels (TP et TCA) peuvent être utilisés mais ne reflètent pas réellement ni la concentration du médicament ni le risque hémorragique qui en découle.

1.3.3 Accident hémorragique grave:

1.3.3.1 Accident hémorragique grave sous AVK : [16]

Il est recommandé de mesurer l'INR en urgence dès l'admission du patient. S'il ne peut être obtenu rapidement, la mise en route du traitement ne devra pas attendre le résultat de ce dosage.

La restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) devra être réalisée dans le délai le plus bref possible. Il est recommandé :

- d'arrêter l'AVK,
- d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K afin d'antagoniser les effets de l'AVK,
- et d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin...).

1.3.3.2 Accident hémorragique grave sous NACO : [8,17]

Il n'existe pas d'antidote spécifique aux NACO. Il est nécessaire de bien faire préciser au patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée, en effet la normalisation de l'hémostase sous NACO demande 12 à 24 heures et peut être retardée avec le dabigatran en cas d'insuffisance rénale associée.

La prise en charge thérapeutique repose donc sur les éléments suivants :

- arrêt du médicament anticoagulant oral,
- administration de charbon actif afin de limiter la résorption digestive du NACO (efficace uniquement si l'ingestion du médicament est récente),
- hémodialyse de l'anticoagulant (possible uniquement avec le dabigatran),
- mise en place de mesures locales d'hémostase,
- transfusion de culots globulaires, transfusion plaquettaire, remplissage vasculaire en fonction de l'abondance du saignement.

Contrairement aux hémorragies sous AVK, l'utilisation de facteurs de la coagulation est insuffisamment évaluée et est réservée aux situations critiques.

1.4 Coûts et épidémiologie de l'utilisation des anticoagulants oraux :

1.4.1 Coûts des traitements anticoagulants oraux (NACO et AVK) :

En France, les coûts des médicaments nécessaires pour un mois de traitement sont les suivants : [3]

- 6,75 euros pour la warfarine 5 mg,
- 3,85 euros pour la fluindione 20 mg,
- 75,78 euros pour le dabigatran 150 mg et 71,02 euros pour le rivaroxaban 20 mg.

Ils sont tous remboursés à 65% par la sécurité sociale dans les limites de leurs AMM.

Le coût d'un INR au laboratoire, prélèvement compris, est de 9,18 euros. [18]

La caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) évalue le coût du traitement par AVK, surveillance biologique comprise, dans une fourchette de 10 à 15 euros par patient et par mois contre 75 euros par patient et par mois pour les NACO. [19]

1.4.2 Epidémiologie de l'utilisation des anticoagulants oraux :

1.4.2.1 Chronologie des AMM des NACO en France : [10,20,21]

- Dans l'indication de thromboprophylaxie suite aux chirurgies de hanche ou de genou, le rivaroxaban et le dabigatran ont obtenu leur AMM en 2008, l'apixaban en 2011.
- Dans l'indication de la fibrillation atriale non valvulaire, le rivaroxaban et le dabigatran ont eu l'AMM en 2011, l'apixaban en 2012.
- Le rivaroxaban a bénéficié d'une extension d'indication au traitement des TVP en novembre 2012 et des EP en juin 2013.

1.4.2.2 Les effectifs de patients sous anticoagulants oraux :

En France, au 3^{ème} trimestre 2013, plus de 1 million de patients suivaient un traitement par AVK et 265000 un traitement par NACO, soit parmi la population sous anticoagulant oral : 80% de patients sous AVK et 20% sous NACO.

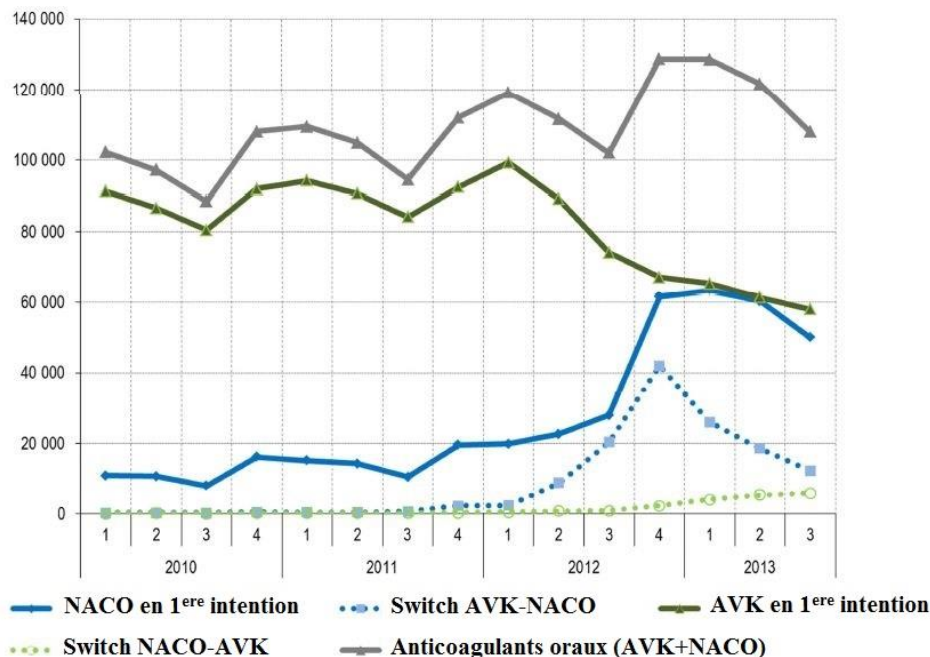
Les patients sous AVK étaient sensiblement plus âgés : 41,9% d'entre eux avaient 80 ans ou plus contre 33,8% des patients sous NACO. [19]

1.4.2.3 Dynamique de la prescription des NACO :

Il existe une forte dynamique de la prescription de NACO depuis le milieu de l'année 2012. En effet en moins d'un an, sur la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013, près de la moitié des patients (48%) débutant un traitement anticoagulant oral s'est vue prescrire un traitement par NACO. Sur la même période les changements de traitements AVK vers NACO ont représenté près de 100000 patients. [19]

Ces statistiques témoignent d'un recours très large aux NACO en 1^{ère} et 2^{ème} intention, néanmoins l'assurance maladie observe une inflexion de cette tendance depuis le printemps 2013, potentiellement en rapport avec les efforts de sensibilisation menés par la HAS, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et l'Assurance Maladie auprès des prescripteurs.

Figure 2 : Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par NACO ou AVK



1.4.2.4 Analyse par type de prescripteur :

Toujours selon les données de l'assurance maladie, sur la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013, lorsqu' un traitement anticoagulant oral était initié : 73% des cardiologues libéraux prescrivait un NACO en première intention contre 35% des médecins généralistes libéraux et 44% des médecins hospitaliers. [19]

1.5 Données comparatives des bénéfices et des risques des NACO vis-à-vis des AVK :

1.5.1 Bénéfices et risques du dabigatran (Pradaxa[®]) :

1.5.1.1 Dans la fibrillation atriale : [22]

La principale étude menée pour comparer le dabigatran aux AVK dans la fibrillation atriale est l'étude « RE-LY » [23]. Celle-ci a été réalisée entre décembre 2005 et mars 2009 avec une durée médiane de suivi de 2 ans, elle a permis l'inclusion de plus de 18000 patients dans 44 pays différents.

Les patients inclus étaient tous porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire et présentaient au moins un autre facteur de risque d'AVC.

Trois groupes d'effectifs égaux ont été formés par tirage au sort : un groupe traité par warfarine dont la posologie était adaptée selon l'INR, un groupe traité par dabigatran 110 mg 2 fois par jour et un groupe traité par dabigatran 150 mg 2 fois par jour.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique, des critères secondaires comme la tolérance et la survenue d'accidents hémorragiques ont également été étudiés.

Résultats :

- Efficacité :
 - Le dabigatran à la posologie de 220 mg/jour était non inférieur à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques ($p < 0,001$).
 - Le dabigatran à la posologie de 300 mg/jour était non seulement non inférieur mais était même supérieur de manière significative à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez ces patients ($p < 0,001$).
 - La réduction de la mortalité toute cause confondue n'a pas été démontrée.

- Tolérance/Effets indésirables :
 - L'incidence des hémorragies majeures était plus faible sous dabigatran à la posologie de 220 mg/jour, avec une diminution significative du risque relatif ($p = 0,003$). Il n'existait, en revanche, pas de différence en ce qui concerne la warfarine et le dabigatran à 300 mg/jour.
 - Pour la survenue des hémorragies intracrâniennes, on constatait un avantage significatif en faveur du dabigatran par rapport à la warfarine ($p < 0,001$) pour les deux dosages de dabigatran.
 - Le risque de saignements gastro-intestinaux chez les sujets recevant le dabigatran 150 mg était plus élevé ($p < 0,001$) que pour ceux recevant la warfarine ou le dabigatran 110 mg.
 - Les infarctus du myocarde étaient plus fréquents sous dabigatran que sous warfarine, le seuil de significativité statistique étant atteint pour la forte dose de dabigatran ($p = 0,048$).

- La survenue de dyspepsie était plus fréquente pour les sujets recevant le dabigatran quelle que soit la dose que pour ceux recevant la warfarine ($p < 0,001$).

→ Au total, les auteurs concluaient que le dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour donnait un résultat primaire équivalent à celui de la warfarine, avec l'avantage de causer moins de saignements majeurs, alors qu'une dose de 150 mg deux fois par jour donnait des résultats supérieurs à ceux de la warfarine avec un taux similaire de saignements majeurs.

→ La commission de la transparence de la HAS a estimé que le service médical rendu par le dabigatran dans la FA non valvulaire était important mais qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour les raisons suivantes : [21]

- A la posologie de 110mg*2/jour, seule la non infériorité avait été démontrée.
- A la posologie de 150mg*2/jour, malgré la meilleure efficacité pour prévenir la survenue des AVC et la réduction du risque d'hémorragie intracérébrale, la commission a estimé que le fait que l'étude soit réalisée en ouvert était un biais et qu'il fallait tenir compte du fait qu'il y avait eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables sous dabigatran ainsi qu'une majoration du risque d'hémorragie intestinale grave.
- La transposabilité des données expérimentales n'était pas assurée, notamment compte-tenu du fait que la warfarine soit beaucoup moins utilisée en France que la fluindione.
- L'absence de possibilité de surveillance de l'hémostase rendait le dabigatran plus difficile à manier notamment chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par clopidogrel ou aspirine...), patients qui sont le plus souvent concernés par ce type de traitement.

1.5.1.2 Dans le traitement curatif des événements thrombo-emboliques veineux : [24,25]

Le dabigatran n'a pas l'AMM dans cette indication, néanmoins plusieurs études ont comparé la warfarine au dabigatran dans ce type de pathologie et leurs résultats permettent de donner des informations complémentaires sur les bénéfices et les risques de cette molécule.

La principale étude menée pour comparer le dabigatran aux AVK dans le traitement des pathologies thrombo-emboliques veineuses est l'étude « RECOVER ». Cette étude a

comparé le dabigatran à la posologie de 150 mg en deux prises par jour à la warfarine dans le traitement de patients atteints d'une TVP des membres inférieurs ou d'une embolie pulmonaire.

La non-infériorité du dabigatran dans cette indication a été démontrée. Il n'existait pas de différence significative entre les deux traitements en terme d'hémorragie majeure ni en terme d'infarctus du myocarde, seul le taux d'hémorragie gastro-intestinale tendait à augmenter sous dabigatran. L'unique effet indésirable statistiquement significatif était là encore la dyspepsie dans le groupe dabigatran ($p < 0,001$).

Comme dans l'étude RE-LY, le nombre de patients sous dabigatran qui ont arrêté le traitement a été plus important ce qui pose la question de sa tolérance. Les autres limites de cette étude étaient l'âge jeune des participants (55 ans en moyenne) et la sous-représentation des insuffisants rénaux (10% seulement avaient une clairance comprise entre 30 et 60 mL/min) deux critères de non représentativité de l'échantillon.

1.5.1.3 Dans la prévention des récurrences suite à un événement thrombo-embolique veineux :

Le dabigatran n'a pas non plus l'AMM dans cette indication, néanmoins une étude nommée « REMEDY » [26] a été menée afin de comparer l'efficacité et les problèmes de tolérance du dabigatran (150 mg *2/ jour) à la warfarine dans la prévention des récurrences des événements thrombo-emboliques veineux.

Ainsi les patients inclus, à l'issue d'un traitement anticoagulant adapté d'au moins 3 mois pour une EP ou une TVP, recevaient soit un traitement par dabigatran 150 mg deux fois par jour soit de la warfarine. Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement thrombo-embolique veineux symptomatique ou le décès secondaire à un accident thrombo-embolique veineux.

Cette étude a permis de prouver la non infériorité du dabigatran à la posologie de 150mg deux fois par jour par rapport à la warfarine. Le taux de saignements majeurs a été plus faible dans le groupe dabigatran que dans le groupe warfarine. En revanche tout comme dans l'étude RE-LY l'incidence des événements coronariens sous dabigatran a été plus élevée (0,9% vs 0,2%) et ce de manière significative ($p = 0,02$).

1.5.2 Bénéfices et risques du rivaroxaban (Xarelto®) :

1.5.2.1 Dans la fibrillation atriale : [27–29]

Le dossier d'évaluation clinique dans cette indication s'est basé sur un vaste essai, randomisé, en double aveugle, intitulé « ROCKET-AF ».

Les patients inclus étaient tous porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire et présentaient un risque embolique modéré à sévère, c'est-à-dire un score de CHADS₂ ≥ 2.

Deux groupes ont été créés par tirage au sort, un groupe traité par warfarine dont la posologie était adaptée selon l'INR et un groupe sous rivaroxaban 20 mg/jour ou 15 mg/jour si la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 49 mL/min.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique, des critères secondaires comme la tolérance et la survenue d'accidents hémorragiques ont également été étudiés.

Résultats :

Cette étude s'est déroulée de décembre 2006 à mai 2010, dans 45 pays différents et a permis l'inclusion de plus de 14000 patients.

- Efficacité :
 - Le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques (p<0,001). La supériorité du rivaroxaban n'a pas été démontrée.
 - La réduction de la mortalité toute cause confondue n'a pas été démontrée.
- Tolérance/Effets indésirables :
 - Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'incidence des accidents hémorragiques dans leur ensemble, y compris en ce qui concerne les accidents hémorragiques graves.
 - La mortalité par hémorragie a été moindre avec le rivaroxaban (p=0,003).
 - Il y a eu plus d'hémorragies digestives graves sous rivaroxaban (p<0,001) mais moins d'hémorragies intracrâniennes (p=0,02).
 - Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les infarctus du myocarde.

- Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été similaire entre les 2 groupes.

→ Au total, les auteurs concluaient que chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire à risque embolique modéré ou sévère, le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC ou d'une embolie systémique et qu'il diminuait le risque d'hémorragie intracrânienne et le risque d'hémorragie fatale.

→ La commission de la transparence de la HAS a estimé que le service médical rendu par le rivaroxaban dans la FA non valvulaire était important mais qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux AVK pour les raisons suivantes : [10]

- Au vu des données disponibles, il n'était pas attendu d'impact supplémentaire du rivaroxaban sur la morbi-mortalité des patients traités par rapport à la prise en charge actuelle.
- La transposabilité des données expérimentales n'était pas assurée notamment compte-tenu du fait que la warfarine soit beaucoup moins utilisée en France que la fluindione.
- L'absence de possibilité de surveillance de l'hémostase rendait le rivaroxaban plus difficile à manier chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par clopidogrel ou aspirine...), patients qui sont le plus souvent concernés par ce type de traitement.

1.5.2.2 Dans le traitement curatif des événements thromboemboliques veineux :

Le rivaroxaban est le seul des NACO ayant l'AMM dans le traitement curatif des embolies pulmonaires (EP) et des thromboses veineuses profondes (TVP). Le dossier d'évaluation clinique repose sur le programme « Einstein » qui regroupe notamment deux études : l'étude « Einstein-DVT » [30] et l'étude « Einstein-PE » [31].

Ces deux essais ont eu pour but de tester la non infériorité du rivaroxaban par rapport aux AVK respectivement dans le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire.

Dans les deux travaux le rivaroxaban a été administré à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant 21 jours suivi d'une dose d'entretien de 20 mg par jour. Le traitement de

référence était un traitement par énoxaparine sous-cutanée relayé par un AVK (warfarine ou acénocoumarol) avec un INR cible entre 2 et 3.

Les patients inclus dans l'étude « Einstein-DVT » présentaient tous une TVP proximale confirmée sans signe clinique d'embolie pulmonaire associée. Les patients inclus dans l'étude « Einstein-PE » présentaient une embolie pulmonaire confirmée avec ou sans TVP associée.

Le critère de jugement principal était, dans les deux cas, la récurrence d'un événement thrombo-embolique veineux (EP ou TVP) fatal ou non.

Résultats :

Plus de 3400 patients ont été inclus dans l'étude « Einstein-DVT » et plus de 4800 dans l'étude « Einstein-PE ».

- Efficacité :
 - Le rivaroxaban a montré sa non infériorité vis-à-vis des AVK (warfarine et acénocoumarol) dans les 2 études en ce qui concerne le critère primaire d'efficacité (récurrence des événements thrombo-emboliques veineux).

- Tolérance/Effets indésirables :
 - Dans les 2 études il n'existait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le critère primaire de sécurité : saignement cliniquement significatif qu'il soit majeur ou non.
 - En revanche dans l'étude « Einstein-PE » le risque de saignement majeur était diminué d'environ 50% dans le groupe rivaroxaban et ce de manière statistiquement significative ($p=0.003$).
 - Aucune différence de mortalité toutes causes confondues n'a été décelée au cours des 2 études, il en est de même en ce qui concerne la survenue d'événements coronariens.

→ Les auteurs de l'étude « Einstein-DVT » concluaient au fait que le rivaroxaban apportait une approche plus simple (une seule molécule nécessaire, absence de contrôle biologique du niveau d'anticoagulation) et aussi sûre que les AVK, dans la prise en charge curative des TVP.

→ De leur côté, les auteurs de l'étude « Einstein-PE » concluaient que le rivaroxaban était non inférieur au traitement standard des EP et améliorait même la balance bénéfice-risque puisque le taux d'hémorragie majeure était plus faible sous rivaroxaban.

→ La commission de la transparence de la HAS a estimé que le service médical rendu par le rivaroxaban dans le traitement curatif des événements thrombo-emboliques veineux était important mais qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour les raisons suivantes : [32,33]

- La transposabilité de ces données à la pratique courante n'était pas assurée du fait qu'elles reposaient sur des études en ouvert et que le profil des patients inclus différait de celui attendu en pratique réelle : dans ces essais les patients étaient assez jeunes, peu souvent obèses et les insuffisants rénaux peu représentés.
- Une incertitude persistait sur les conséquences de l'absence de suivi biologique et de l'absence d'antidote.
- Il n'était pas attendu d'impact supplémentaire du rivaroxaban sur la morbi-mortalité des TVP et des EP.

1.5.2.3 Dans la prévention des récurrences suite à un événement thrombo-embolique veineux :

L'évaluation clinique dans cette indication repose sur l'étude « Einstein-Extension » [30]. Celle-ci a recruté des patients initialement inclus dans les études « Einstein-DVT » ou « Einstein-PE » ou des patients ne provenant pas de ces 2 études mais ayant reçu un traitement par AVK pendant 6 à 14 mois à la suite d'une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

L'ensemble de ces patients (plus de 1100) ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg de rivaroxaban en une prise quotidienne soit un placebo.

Le critère de jugement principal était toujours le même : récurrence sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non. Des critères secondaires comme les hémorragies ou la tolérance ont également été étudiés.

Le rivaroxaban a prouvé sa supériorité vis-à-vis du placebo pour ce qui est du critère de jugement principal, puisque le risque relatif de récurrence d'événement thrombo-embolique a été réduit de 82% ($p < 0,0001$). En termes de risque hémorragique : l'incidence des hémorragies majeures a été très faible, en revanche l'incidence des hémorragies « majeures et

non majeures mais cliniquement significatives » a été plus élevée sous rivaroxaban (6%) que sous placebo (1,2%).

→ Les auteurs concluaient au fait que le rivaroxaban permettait une réduction significative du risque de récurrence d'accident thrombo-embolique veineux sans majoration du risque d'hémorragie majeure par rapport à une absence de traitement prophylactique.

→ La commission de transparence qui a analysé cette étude en même temps que l'étude « Einstein-DVT » a donné un avis global pour ce qui est aussi bien du traitement curatif que de la prévention des récurrences des accidents thrombo-emboliques veineux, à savoir un service médical rendu important sans amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour les raisons déjà évoquées ci-dessus. [32,33]

1.5.3 Bénéfices et risques de l'Apixaban (Eliquis®) :

1.5.3.1 Dans la fibrillation atriale :

La principale étude réalisée dans ce domaine est l'étude « Aristotle » [34]. L'objectif de cette étude était de montrer la non infériorité (puis la supériorité le cas échéant) de l'apixaban par rapport aux AVK dans la prévention des accidents thrombo-emboliques dans la FA non valvulaire.

Les patients inclus présentaient tous une FA ou un flutter atrial documenté associé à au moins un risque additionnel d'AVC, à savoir un score de CHADS₂ ≥ 1.

Les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe sous warfarine avec un objectif d'INR entre 2 et 3, et un groupe sous apixaban à la posologie de 2,5 mg deux fois par jour ou une seule fois par jour en cas d'âge ≥ 80 ans, poids < 60kg ou créatininémie ≥ 133 μmol/L.

Le critère de jugement principal d'efficacité était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique. D'autres critères ont été évalués comme la mortalité ou le risque hémorragique.

Résultats :

L'étude s'est déroulée de décembre 2006 à avril 2010, elle a permis l'inclusion de plus de 18000 patients dans 39 pays différents. La durée moyenne de suivi était de 1,8 an.

- Efficacité :
 - Le taux d'AVC ou d'embolie systémique a été significativement moins important dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine, permettant de conclure à la non infériorité ($p < 0,001$) puis secondairement à la supériorité ($p = 0,01$) de l'apixaban dans cette indication.
 - La mortalité toutes causes confondues a également été significativement moins élevée ($p = 0,047$) dans le groupe apixaban.

- Tolérance/Effets indésirables :
 - En ce qui concerne le risque hémorragique : l'incidence des hémorragies majeures ainsi que l'incidence des hémorragies cliniquement significatives qu'elles soient majeures ou non ont été significativement moins élevées sous apixaban.
 - Les AVC hémorragiques ont également été moins fréquents sous apixaban.
 - L'incidence des infarctus du myocarde a été moindre dans le groupe apixaban sans atteindre le seuil de significativité.

→ Les auteurs de l'étude ont conclu à une plus grande efficacité de l'apixaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques, à un risque hémorragique moindre et à une réduction significative du risque de mortalité par rapport à la warfarine.

→ La commission de la transparence de la HAS a estimé que le service médical rendu par l'apixaban dans la FA non valvulaire était important mais qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour les raisons suivantes : [35]

- Une incertitude persistait sur les conséquences de l'absence de suivi biologique et de l'absence d'antidote.
- Les données cliniques de l'apixaban chez les patients âgés (> 75 ans), insuffisants rénaux ou de faible poids corporel, qui sont à risque de saignements, sont limitées.

- Les comparaisons indirectes, faites à partir des trois études RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE dont la méthodologie et les caractéristiques des patients inclus diffèrent, ne permettent pas de hiérarchiser ces trois médicaments.
- La transposabilité des données expérimentales n'était pas assurée notamment du fait que la warfarine soit beaucoup moins utilisée en France que la fluindione.

1.5.3.2 Dans le traitement curatif des événements thromboemboliques veineux :

L'apixaban n'a pas encore l'AMM dans cette indication, néanmoins une étude de grande ampleur a été réalisée pour comparer l'efficacité de l'apixaban avec celle d'un traitement par énoxaparine relayé par la warfarine dans la prise en charge des pathologies thrombo-emboliques veineuses (TVP et EP). Cet essai a été nommé « Amplify ». [36]

L'apixaban s'est révélé être non inférieur au traitement de référence dans cette indication et a présenté un risque hémorragique significativement moins élevé que celui-ci. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues.

Les deux principales limites de cette étude étaient l'âge jeune des participants (57 ans en moyenne) et la sous-représentation des insuffisants rénaux (6,5% seulement avaient une clairance ≤ 50 mL/min) deux critères de non représentativité de l'échantillon.

1.5.3.3 Dans la prévention des récurrences suite à un événement thrombo-embolique veineux :

L'apixaban n'a pas non plus l'AMM dans cette indication, néanmoins une étude nommée « Amplify-ext » a été menée afin de comparer l'efficacité et les problèmes de tolérance de l'apixaban à un placebo dans la prévention des récurrences des événements thrombo-emboliques veineux. [37]

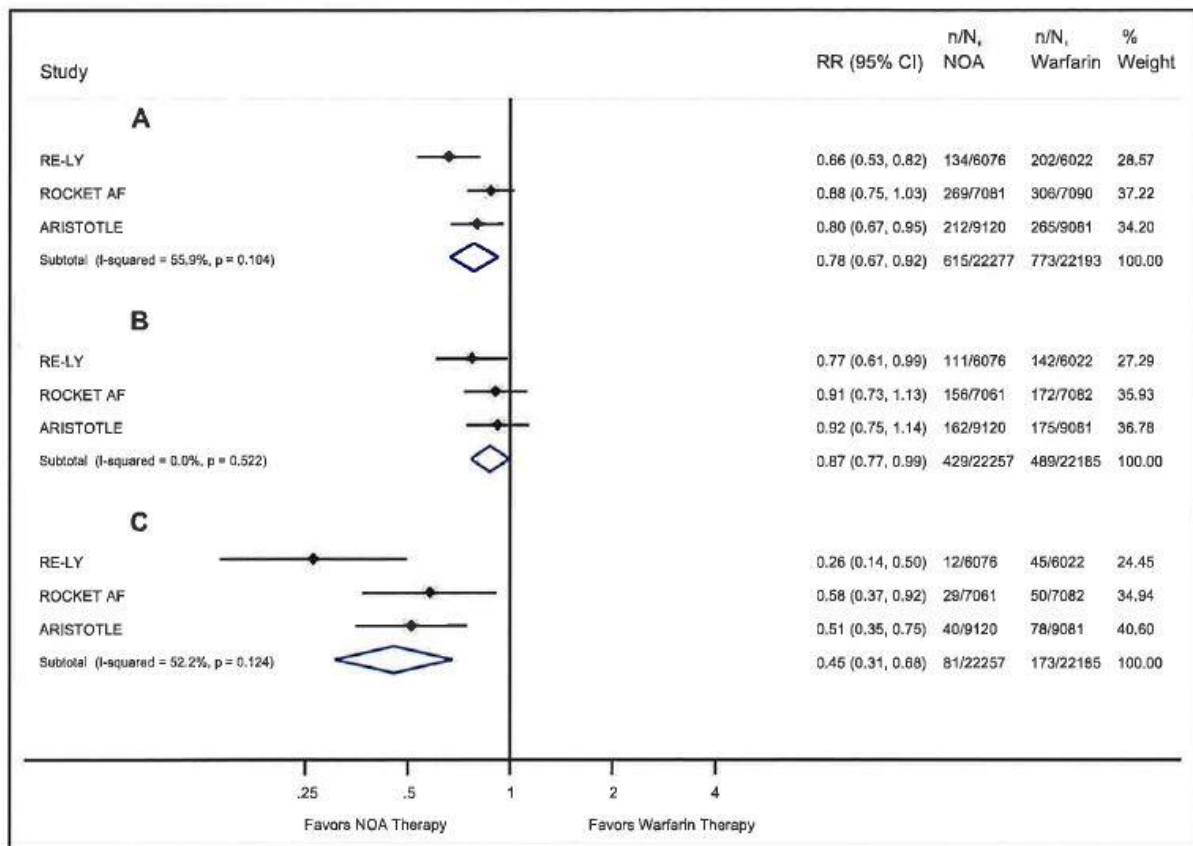
Les patients inclus, à l'issue d'un traitement anticoagulant adapté de 6 à 12 mois pour une EP ou une TVP, ont été randomisés en trois groupes : un groupe recevant un médicament placebo, un groupe recevant de l'apixaban 2,5 mg 2 fois par jour et un groupe recevant de l'apixaban 5 mg 2 fois par jour. Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement thrombo-embolique veineux symptomatique ou le décès.

Cette étude a montré que l'apixaban, tant à la posologie de 2,5 mg que 5 mg 2 fois par jour, réduisait significativement le risque de récurrence d'accident thrombo-embolique veineux par rapport au placebo, sans augmenter le risque de saignement majeur. A noter que les saignements non graves, en revanche, ont été plus nombreux sous apixaban.

Ces résultats sont à moduler toutefois avec le fait que la population étudiée ne comportait que 15% de personnes âgées de plus de 75 ans, que pratiquement tous les patients avaient un poids supérieur à 60 kg et enfin que seulement 5% de l'effectif avait une clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min. Les résultats de l'étude « Amplify-Ext » ne sont donc pas transposables à l'ensemble de la population cible. [38]

Figure 3 : Graphique en forêt résumant les résultats d'efficacité des NACO dans les différentes études sur la FA. [39]

- A- Risque relatif d'AVC ischémique/hémorragique ou d'embolie systémique.
- B- Risque relatif d'AVC ischémique ou d'AVC de mécanisme non spécifié.
- C- Risque relatif d'AVC hémorragique.



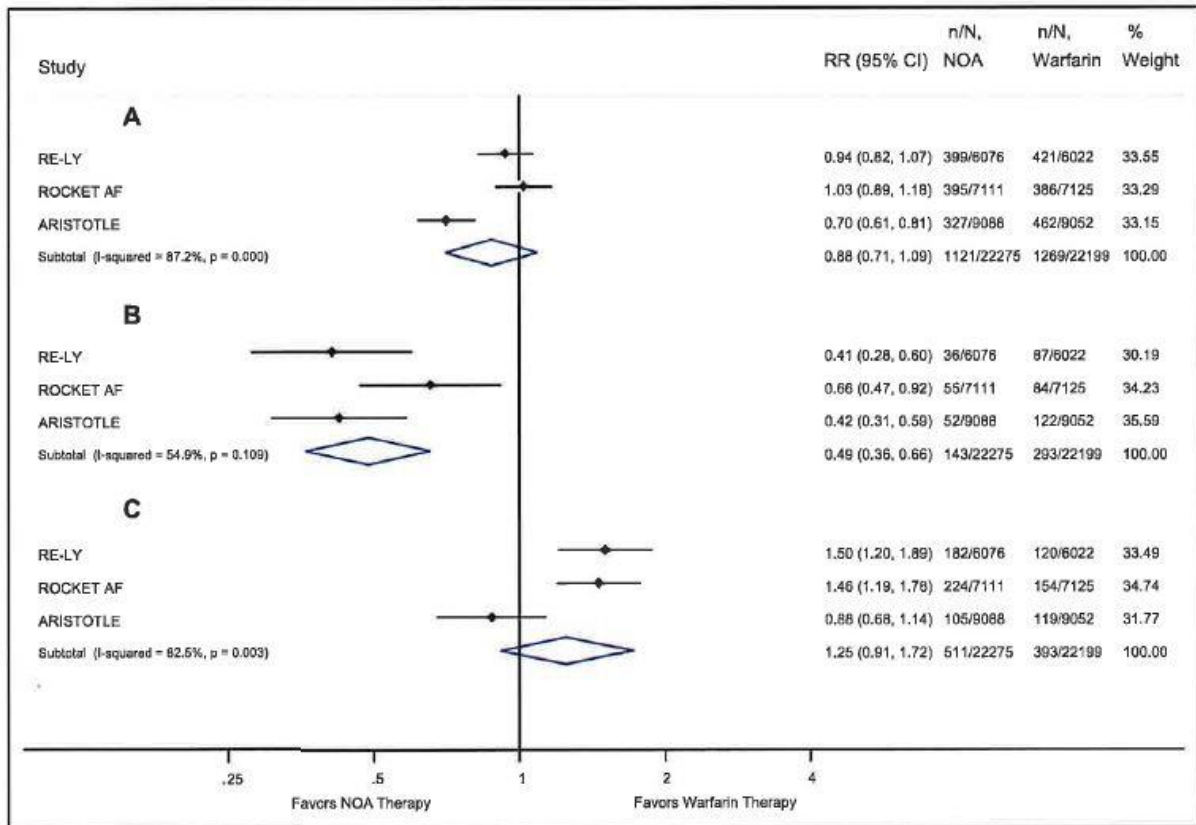
RE-LY : « dabigatran vs warfarine dans la FA »

ROCKET-AF : « rivaroxaban vs warfarine dans la FA »

ARISTOTLE : « apixaban vs warfarine dans la FA »

Figure 4 : Graphique en forêt résumant les hémorragies observées sous NACO dans les différentes études sur la FA. [39]

- A- Risque relatif d'hémorragie majeure.
- B- Risque relatif d'hémorragie intracrânienne.
- C- Risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale.



RE-LY : « dabigatran vs warfarine dans la FA »

ROCKET-AF : « rivaroxaban vs warfarine dans la FA »

ARISTOTLE : « apixaban vs warfarine dans la FA »

2. Matériel et Méthode.

2.1 Type d'enquête :

Il s'agit d'une enquête observationnelle, descriptive, de type enquête déclarative de pratique complétée par une enquête d'opinion. Elle a été réalisée via l'envoi d'un auto-questionnaire à compléter en ligne.

2.2 Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette enquête était de décrire l'usage des NACO en médecine générale : nombre de prescriptions, indications les plus représentées, effets indésirables, accidents rencontrés...

L'objectif secondaire était de recueillir l'opinion des médecins généralistes vis-à-vis de ces nouvelles molécules et de rechercher les facteurs influençant leur prescription.

2.3 Population étudiée :

La population cible était celle des médecins généralistes libéraux en France. Afin de travailler sur un échantillon conséquent, la population source a été obtenue via la liste de diffusion (« mailing-list ») des praticiens adhérents ou sympathisants de la société française de médecine générale (SFMG).

Au total 6793 médecins généralistes ont été contactés via leur adresse électronique, 650 adhérents à la SFMG et 6143 sympathisants.

2.4 Recueil des données :

2.4.1 Le questionnaire :

Le questionnaire en ligne a été élaboré via le logiciel de partage de fichiers Google Drive[®], une version papier est disponible en annexe [Annexe 2].

Afin que les généralistes puissent y répondre facilement et rapidement, le questionnaire ne comportait que 12 questions, toutes à choix simple ou multiples.

L'ensemble des questions était obligatoire, c'est-à-dire que le questionnaire ne pouvait pas être validé par la personne sondée en l'absence de réponse à une ou plusieurs questions.

Le questionnaire s'articulait autour de 5 parties :

- *Le profil du médecin répondeur :*

Les informations suivantes étaient recueillies dans cette partie : l'âge, le sexe, l'ancienneté dans la pratique de la médecine générale, le milieu d'exercice et le mode d'exercice (seul ou en cabinet de groupe). L'objectif de ce recueil était de pouvoir comparer les pratiques des médecins selon leurs données sociodémographiques.

- *Le nombre de patients sous NACO :*

L'objectif de cette question était de connaître la proportion de patients sous NACO dans la patientèle du répondeur et d'orienter automatiquement, via le logiciel, les médecins n'ayant aucun patient sous NACO à la question 5, les trois questions suivantes portant sur les modalités de prescription des NACO.

- *Les modalités de prescriptions des NACO :*

Dans cette partie on recherchait :

- l'indication des NACO la plus représentée dans la patientèle du médecin sondé,
- les initiateurs les plus fréquents de ce type de traitement,
- si le médecin généraliste maintenait ou non le NACO lorsqu'il n'en était pas l'initiateur,
- s'il envisageait de placer l'ensemble de ses patients relevant d'un traitement anticoagulant oral sous NACO,
- s'il avait déjà été amené à remplacer un NACO par un AVK et pour quelles raisons.

- Effets indésirables et problèmes de tolérance :

Dans cette partie, le médecin répondeur était interrogé sur les accidents hémorragiques et thrombo-emboliques rencontrés sous NACO et sur l'éventualité d'une déclaration de pharmacovigilance en conséquence. L'objectif de cette question est de rechercher des éléments en faveur d'une sous-déclaration des accidents en lien avec les NACO.

Les problèmes de tolérance constatés dans leur pratique étaient également recueillis ici.

- Facteurs influençant la prescription des NACO :

Le médecin répondeur était tout d'abord interrogé sur l'information qu'il avait reçue au sujet des NACO et sur son ressenti vis-à-vis de ces molécules en terme de progrès thérapeutique.

Ensuite, afin de mettre en évidence les éléments qui limitaient leur prescription et dans quelle mesure, une échelle de Likert à 4 choix a été utilisée permettant de pondérer les facteurs connus comme étant en défaveur des NACO selon les propositions suivantes : « pas du tout, un peu, beaucoup, très fortement limitant ».

La dernière question venait compléter la précédente en recherchant quels facteurs il faudrait améliorer pour que les médecins généralistes accordent une plus grande confiance aux NACO.

2.4.2 Pré-test :

Afin d'éviter d'éventuels problèmes techniques ou de compréhension du questionnaire, celui-ci a été testé auprès de trois médecins généralistes, deux en Loire-Atlantique et un en Vendée. Ils n'appartenaient pas à la liste de diffusion du questionnaire, leurs réponses n'ont pas été prises en compte dans les résultats.

Leurs temps de remplissage ont été chronométrés, ils étaient tous compris entre 4 et 5 minutes.

2.4.3 Déroutement du recueil de données :

Le lien vers le questionnaire a été diffusé par courriel aux généralistes de la population source. Il était accompagné d'un message précisant qu'il s'agissait d'un questionnaire portant sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux en médecine de ville, dans le cadre d'une thèse de médecine générale, que son remplissage n'excédait pas les 5 minutes et que les réponses étaient strictement anonymes.

Le premier envoi a porté essentiellement sur les adhérents de la SFMG, soit 650 médecins généralistes, il a eu lieu le 12/12/2013 et a été suivi de deux rappels cinq et huit jours plus tard. Afin d'améliorer la participation à cette enquête, il a été décidé d'élargir la population source aux sympathisants de la SFMG soit 6143 praticiens, le premier envoi à cette population a eu lieu le 10/01/2014 suivi d'un rappel à onze jours.

Les réponses au questionnaire ont été clôturées le 27/01/2014.

2.5 Méthode d'analyse des résultats :

Le logiciel Google Drive[®] a permis de coder directement l'ensemble des réponses au questionnaire et de les exporter vers un tableur Microsoft Office Excel 2010[®] afin d'obtenir une base de données plus facilement exploitable.

Les comparaisons des variables qualitatives au sein des sous-groupes ont été réalisées à l'aide d'un test d'indépendance du χ^2 avec ou sans la correction de Yates selon la taille des effectifs. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les calculs ont été réalisés via le site de biostatistiques en ligne : BiostaTGV. [40]

3. Résultats.

3.1 Caractéristiques de la population source et taux de participation :

6793 médecins généralistes ont été contactés durant cette enquête, 67,6% d'hommes (n=4594) et 30,8% de femmes (n=2094). Le sexe n'était pas connu pour 1,6% d'entre eux (n=105).

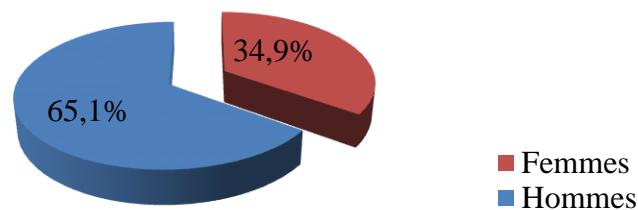
703 praticiens ont répondu au questionnaire soit un taux de participation d'un peu plus de 10% (11,7% dans la population féminine, 9,9% dans la population masculine).

3.2 Données sociodémographiques des médecins répondants :

3.2.1 Répartition des médecins répondants selon le sexe :

245 femmes et 458 hommes ont répondu à l'enquête.

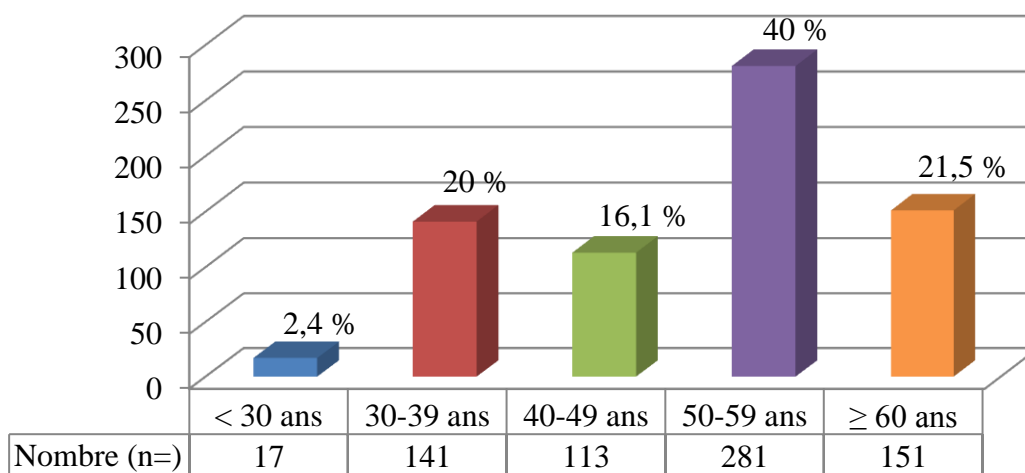
Figure 5: Répartition des médecins répondants selon le sexe



3.2.2 Répartition des médecins répondeurs selon l'âge :

Parmi les 703 participants à l'enquête, la tranche d'âge la plus représentée était celle des 50-59 ans qui représentait 40% de l'effectif total.

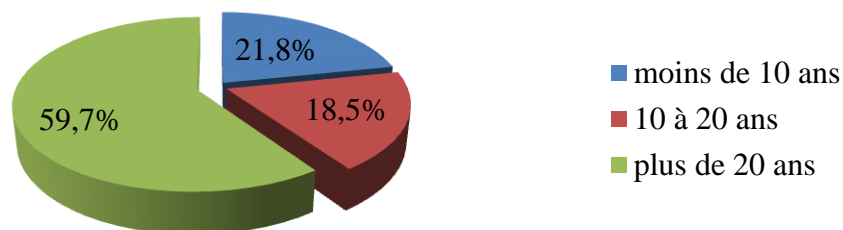
Figure 6: Répartition des médecins répondeurs selon l'âge



3.2.3 Répartition des médecins répondeurs selon leur ancienneté d'exercice :

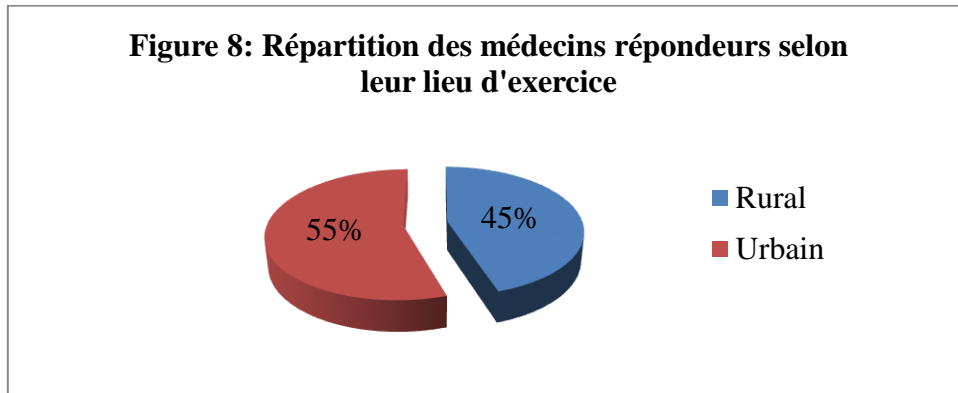
La majorité des médecins sondés (n= 420 soit 59,7%) exerçaient la médecine générale depuis plus de 20 ans. La répartition précise est illustrée dans la figure suivante. [Figure 7]

Figure 7: Répartition des médecins répondeurs selon leur ancienneté d'exercice



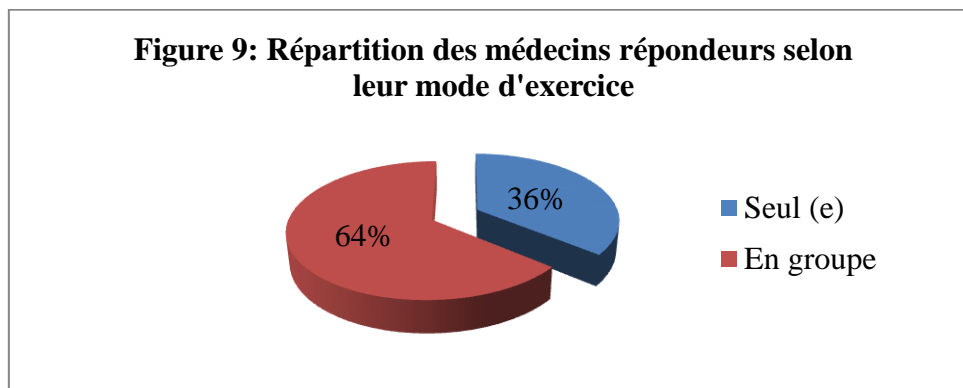
3.2.4 Répartition des médecins répondants selon leur lieu d'exercice :

316 médecins (45%) exerçaient en milieu rural contre 387 (55%) en milieu urbain.



3.2.5 Répartition des médecins répondants selon leur mode d'exercice :

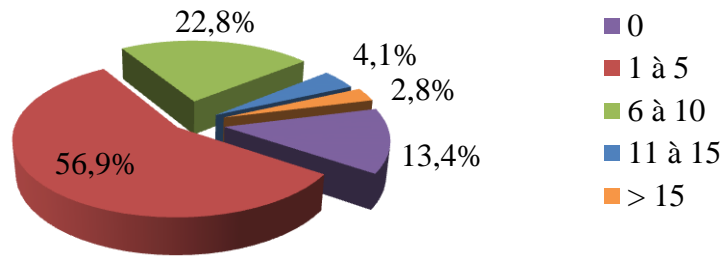
252 médecins (36 %) parmi les sondés exerçaient seuls et 451 (64 %) exerçaient au sein d'un cabinet de groupe.



3.3 Nombre de patients sous NACO :

Parmi les médecins sondés, 494 (70,3%) avaient entre 0 et 5 patients sous NACO. La répartition précise du nombre de patients sous NACO dans chaque patientèle est illustrée dans la figure suivante. [Figure 10]

Figure 10: Répartition des médecins sondés en fonction de leur nombre de patients sous NACO.

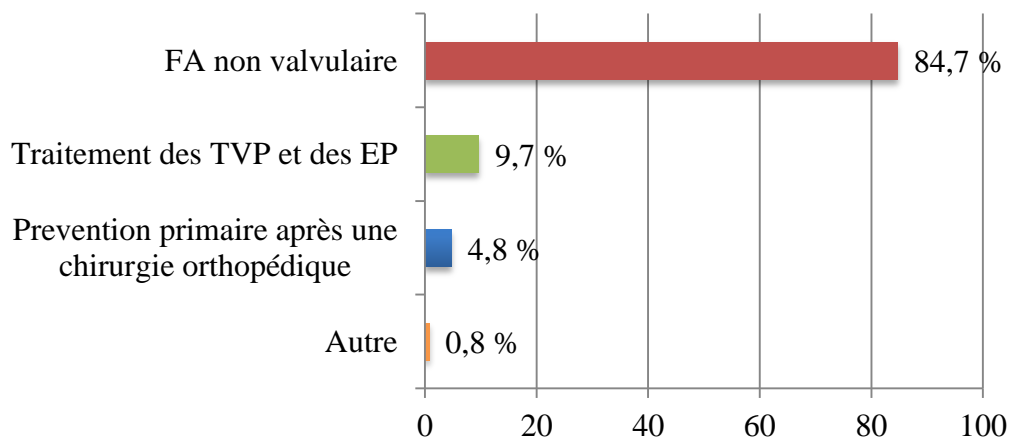


3.4 Modalités de prescriptions des NACO :

3.4.1 Les indications des NACO:

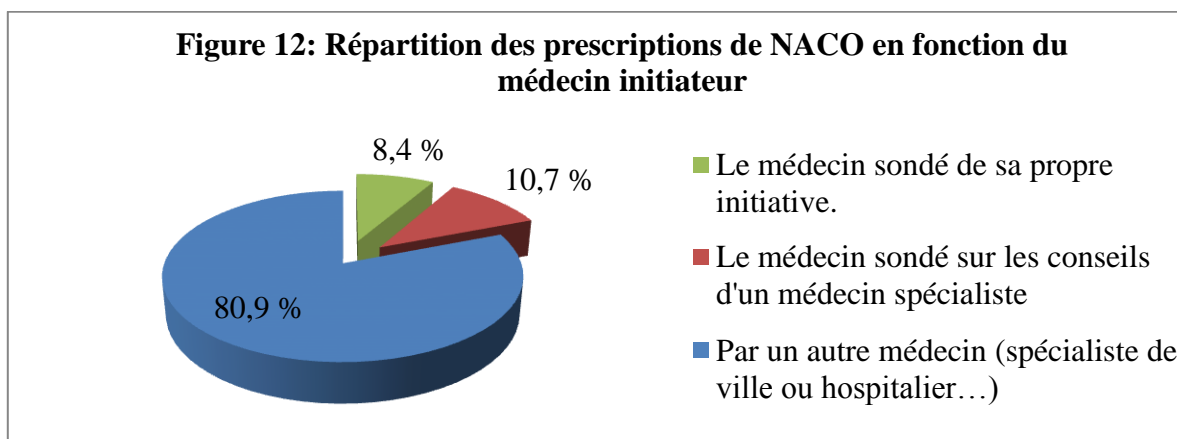
Dans les patientèles des 609 médecins généralistes utilisant des NACO, l'indication la plus largement représentée était l'anticoagulation des patients atteints de FA non valvulaire (n= 516 soit 84,7%). [Figure 11]

Figure 11: Répartition de l'indication des NACO la plus représentée dans la patientèle de chaque médecin prescripteur.



3.4.2 Les initiateurs du traitement par NACO:

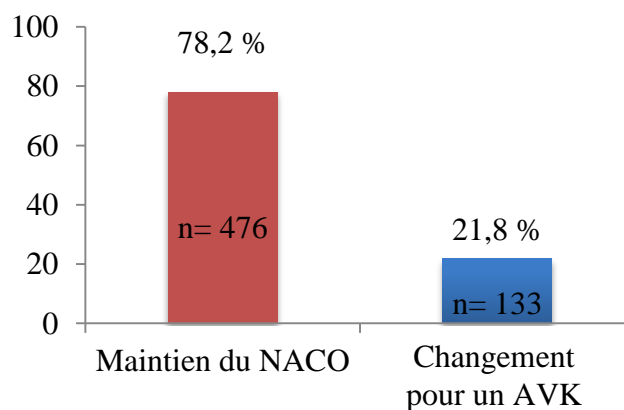
Parmi les 609 médecins prescripteurs de NACO, 493 (80,9%) déclaraient que ce traitement avait été initié par un médecin spécialiste, 65 (10,7%) qu'ils l'avaient initié sur les conseils d'un autre médecin et 51 (8,4%) qu'ils l'avaient débuté de leur propre initiative. [Figure 12]



3.4.3 Attitude du médecin généraliste face à une prescription de NACO qui n'est pas la sienne :

Lorsque les médecins sondés n'étaient pas à l'origine de la prescription d'un NACO, 78,2 % d'entre eux disaient la maintenir dans la majorité des cas et 21,8% déclaraient la changer pour revenir à un AVK. [Figure 13]

Figure 13: Attitude usuelle des médecins sondés face à une prescription de NACO qui n'est pas la leur



3.4.4 Switch NACO vers AVK:

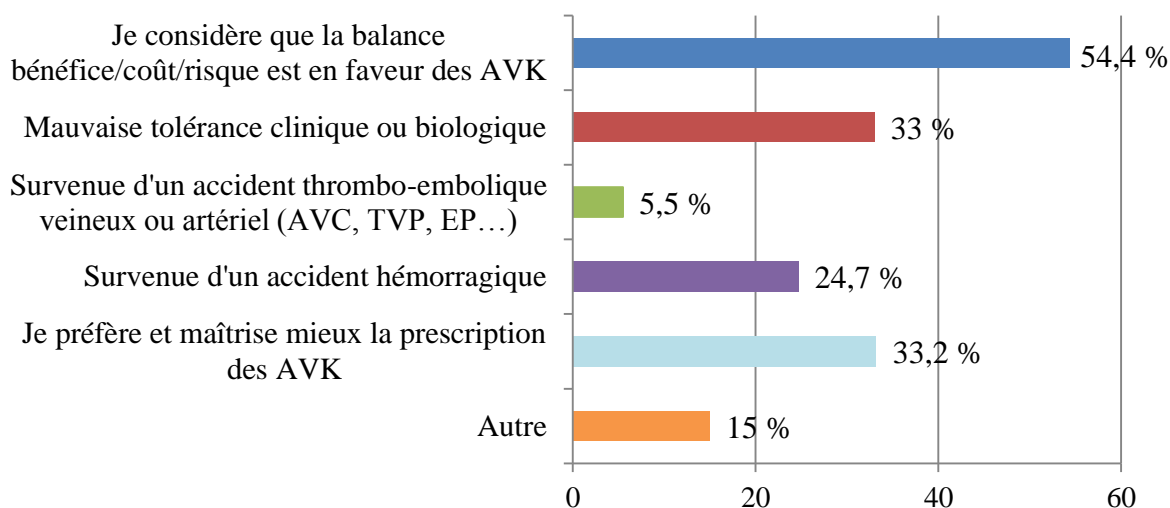
3.4.4.1 Situations d'interruption d'un NACO pour revenir aux AVK :

Parmi les 703 médecins de l'enquête :

- 434, soit 61,7%, avaient déjà été amenés à remplacer un NACO par un AVK au moins une fois,
- 269, soit 38,3%, ne l'avaient jamais fait.

Parmi les 434 médecins ayant été amenés à remplacer un NACO par un AVK, les motifs invoqués pour ce changement se répartissaient de la façon suivante :

Figure 14: Répartition des motifs d'arrêt des NACO au profit des AVK

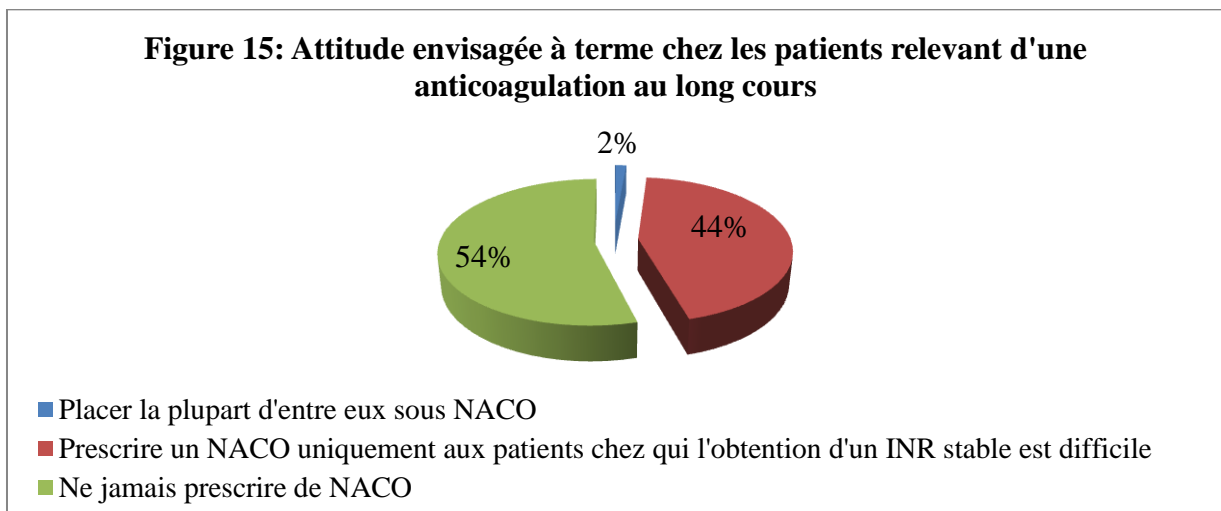


Parmi les 15% de médecins évoquant une autre raison d'avoir choisi de remplacer un NACO par un AVK, les deux motifs les plus fréquemment cités étaient: l'existence d'une insuffisance rénale avant ou pendant le traitement et également la « demande » insistante des patients suite à la médiatisation de ces nouveaux médicaments.

3.4.4.2 Attitude envisagée à terme chez les patients relevant d'une anticoagulation au long cours :

Interrogés sur leur attitude à terme chez les patients relevant d'une anticoagulation au long cours et n'ayant pas de contre-indication aux NACO :

- 10 des 703 médecins envisageaient de leur prescrire un NACO (2 %),
- 312 projetaient de le faire uniquement pour les patients chez qui l'obtention d'un INR stable est difficile (44 %),
- 381 n'envisageaient pas de prescrire de NACO (54%). [Figure 15]

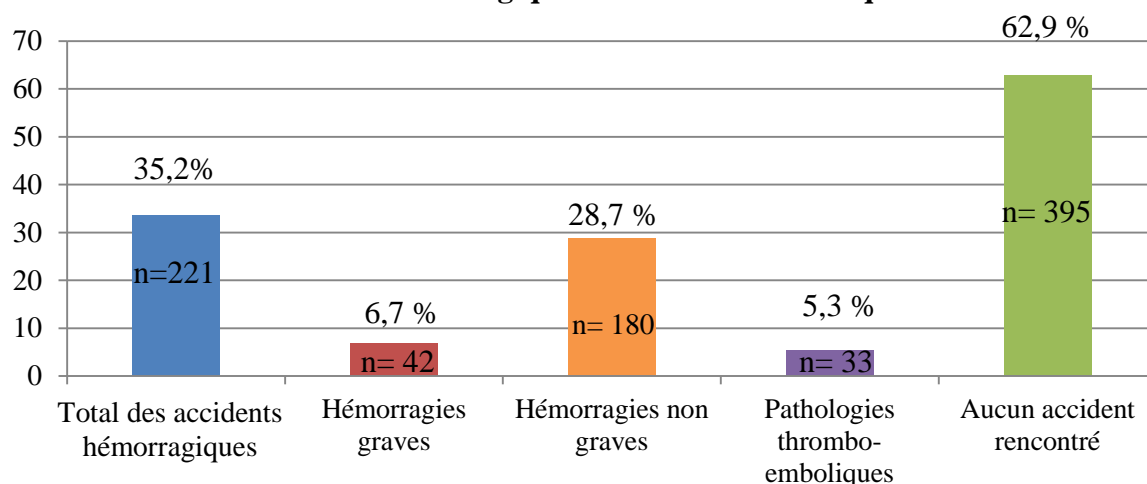


3.5 Effets indésirables et problèmes de tolérance :

3.5.1 Accidents hémorragiques ou thrombo-emboliques rencontrés sous NACO :

Parmi les médecins prescripteurs de NACO, 35,2% avaient rencontré des problèmes hémorragiques graves ou non, 5,3% avaient rencontré des accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux et 62,9% de ces médecins n'avaient rencontré aucun problème d'ordre hémorragique ni thrombotique. [Figure 16]

Figure 16: Nombre de médecins prescripteurs ayant rencontré des accidents hémorragiques ou thrombo-emboliques.

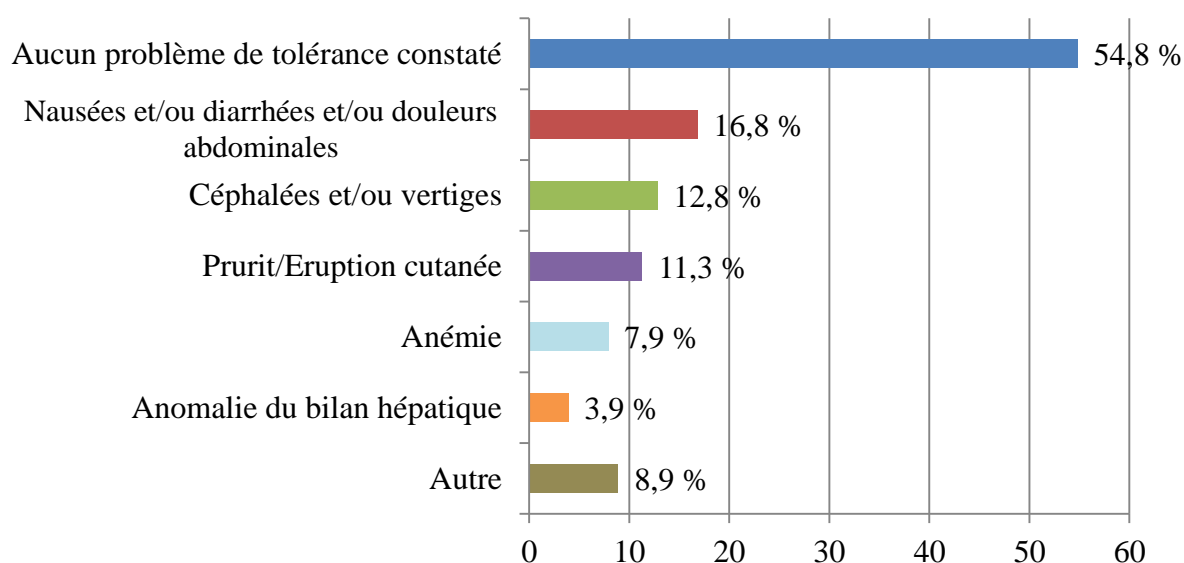


237 médecins avaient été confrontés à un accident hémorragique et/ou thrombo-embolique artériel ou veineux, 35 d'entre eux en avaient fait une déclaration de pharmacovigilance soit 14,8 % des médecins intéressés.

3.5.2 Problèmes de tolérance rencontrés sous NACO :

Parmi les médecins suivant des patients sous NACO, 54,8% n'avaient rencontré aucun problème de tolérance, 16,8 % rapportaient des problèmes digestifs et 12,8% des effets indésirables neurologiques. [Figure 17]

Figure 17: Effets indésirables rapportés par les médecins suivant des patients sous NACO



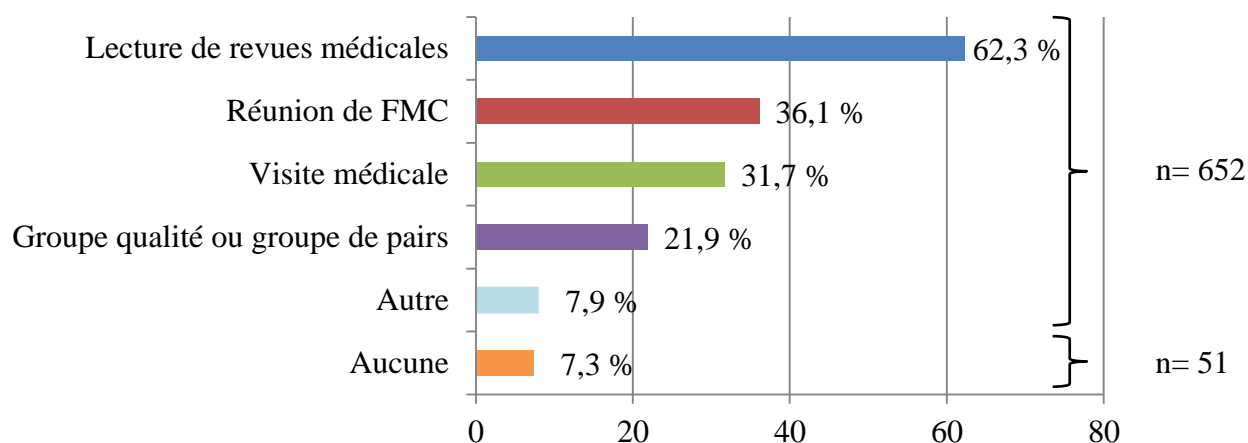
Parmi les effets indésirables rapportés dans l'item « Autre », les deux plus fréquemment évoqués étaient l'asthénie et de la survenue d'une insuffisance rénale.

3.6 Facteurs influençant la prescription des NACO :

3.6.1 Formation reçue vis-à-vis des NACO :

51 des 703 médecins sondés (7,3 %) déclaraient n'avoir reçu aucune information sur les NACO, 652 (92,7 %) avaient bénéficié d'une ou plusieurs sources d'informations qui sont exposées dans la figure suivante. [Figure 18]

Figure 18: Formation reçue vis-a-vis des NACO

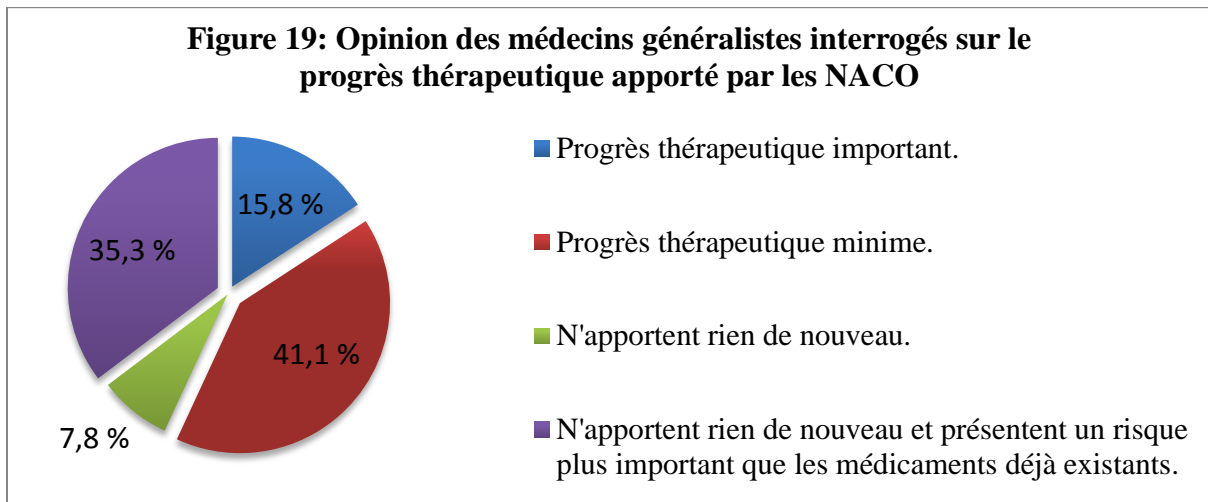


Les autres sources d'information évoquées par les médecins répondants étaient principalement la participation à des congrès et la visite de délégués de l'assurance maladie.

3.6.2 Opinion sur le progrès thérapeutique apporté par les NACO :

43,1 % des médecins généralistes interrogés estimaient que les NACO n'apportaient rien de nouveau sur le plan thérapeutique voire présentaient un risque plus important que les médicaments déjà existants dans les mêmes indications. [Figure 19]

Figure 19: Opinion des médecins généralistes interrogés sur le progrès thérapeutique apporté par les NACO



3.6.3 Facteurs limitant la prescription de NACO :

La figure suivante présente les différents facteurs susceptibles de limiter la prescription des NACO par les généralistes, pondérés selon l'échelle de Likert suivante : « très fortement », « beaucoup », « un peu », « pas du tout ».

Figure 20 : Pondération des facteurs limitant la prescription des NACO selon les praticiens

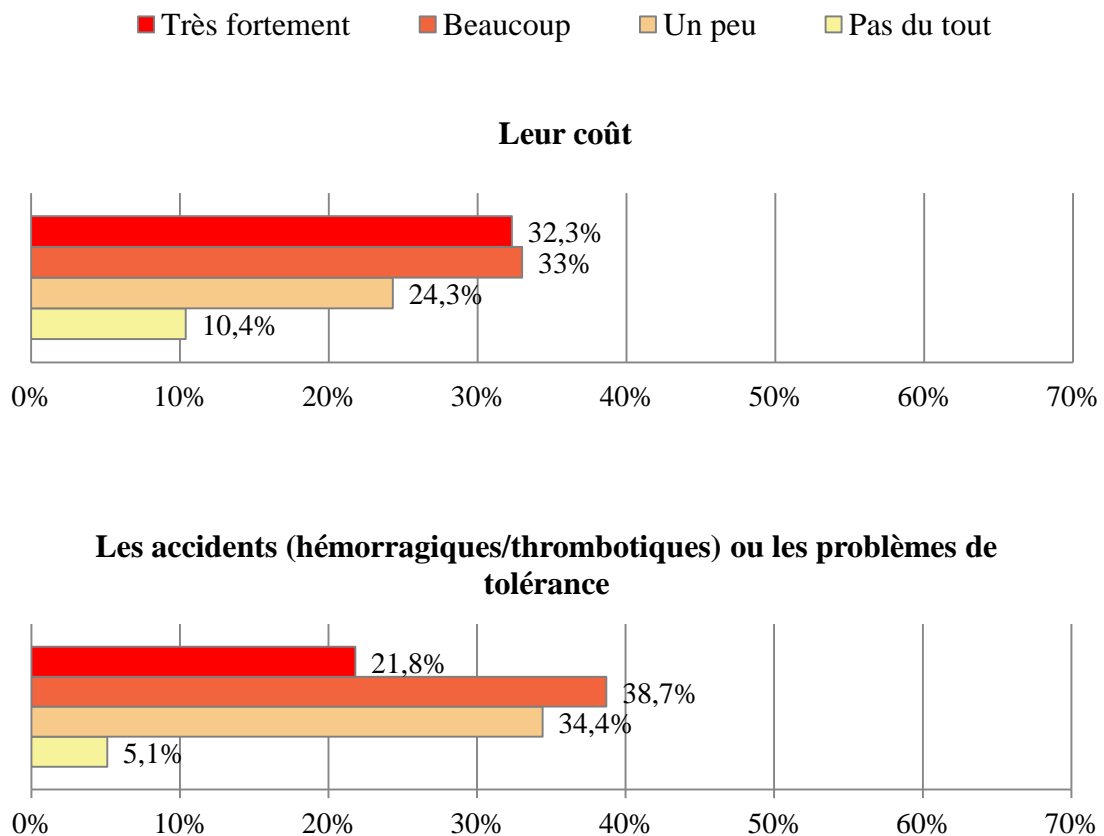
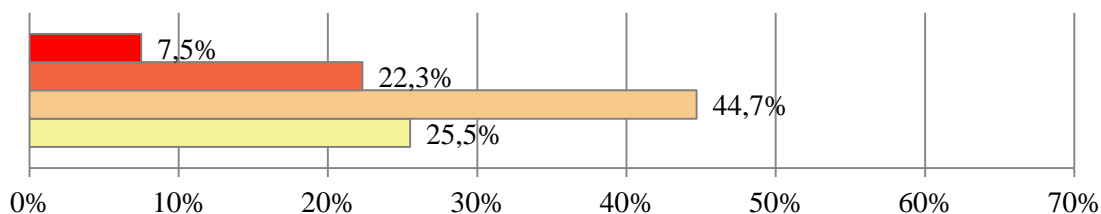


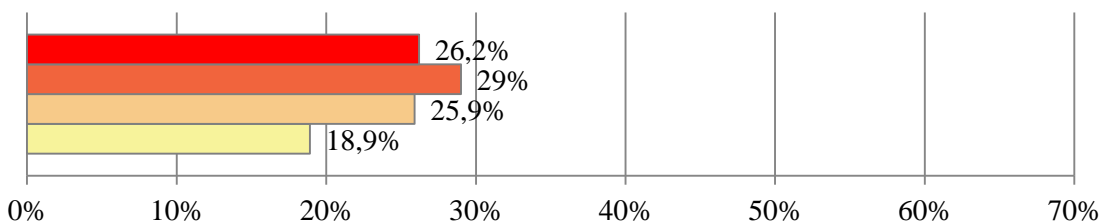
Figure 20 (suite) : Pondération des facteurs limitant la prescription des NACO selon les praticiens

■ Très fortement ■ Beaucoup ■ Un peu ■ Pas du tout

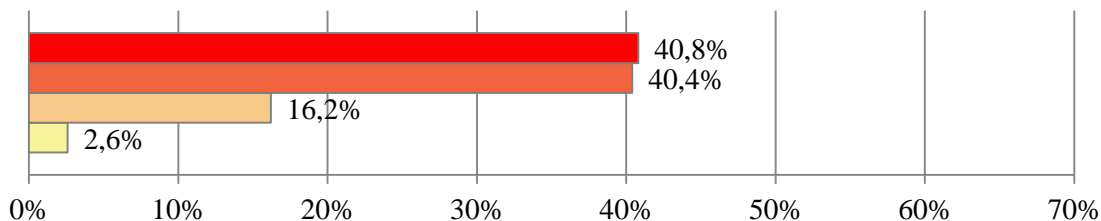
La complexité des posologies



L'absence de test de contrôle du niveau d'anticoagulation



L'absence de recul suffisant pour évaluer le rapport bénéfices/risques



L'absence d'antidote

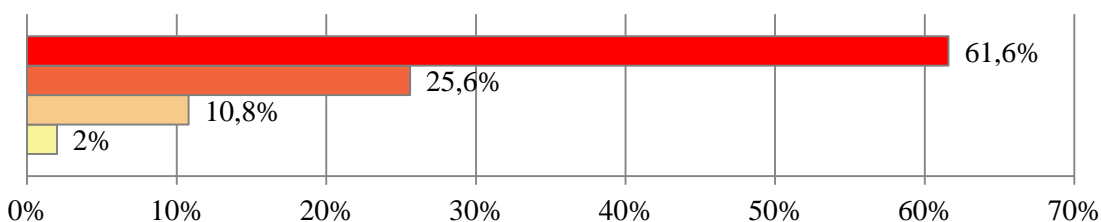
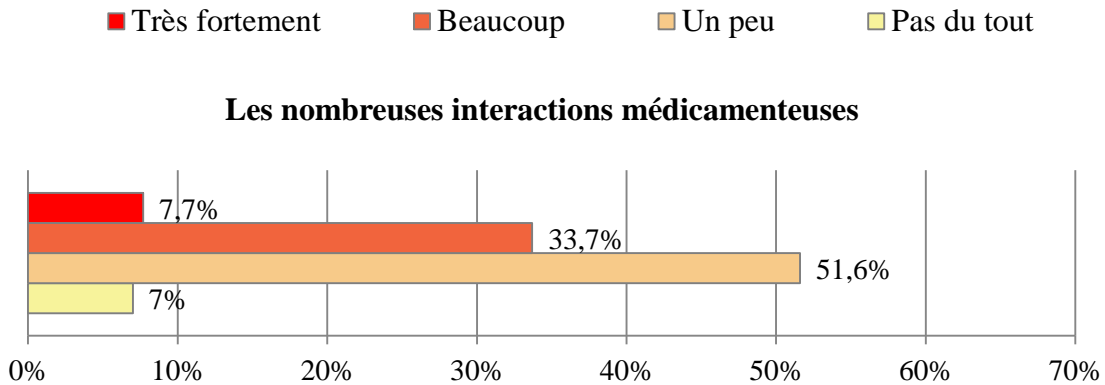


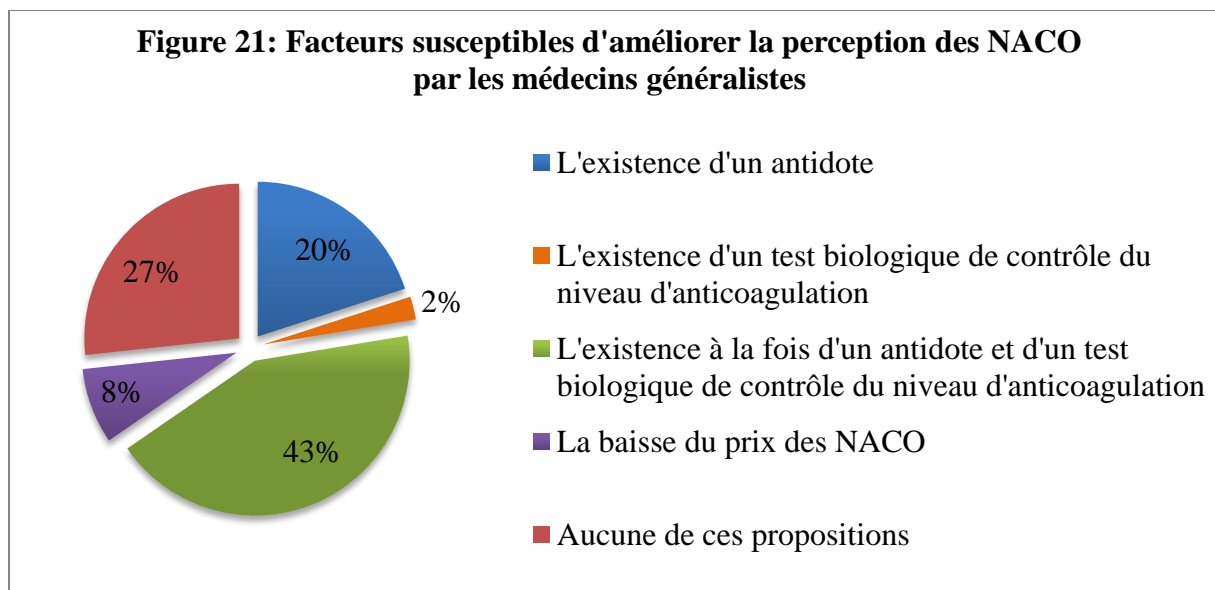
Figure 20 (suite) : Pondération des facteurs limitant la prescription des NACO selon les praticiens



Ainsi, pour plus de 80% des médecins sondés, le recul insuffisant et l'absence d'antidote limitaient beaucoup voire très fortement la prescription des NACO.

3.6.4 Facteurs susceptibles d'améliorer la perception des NACO par les médecins généralistes :

Parmi les 703 médecins interrogés, 21 se déclaraient d'ores et déjà convaincus par les NACO. Les facteurs susceptibles d'améliorer l'opinion sur les NACO des 682 autres praticiens sont exposés dans la figure suivante [figure 21].



3.7 Analyse des pratiques par sous-groupes :

Plusieurs analyses par sous-groupes ont été réalisées :

- selon le sexe du médecin,
- selon son âge (moins de 50 ans ou plus de 50 ans),
- selon son ancienneté dans la pratique de la médecine générale (moins de 20 ans ou plus de 20 ans),
- selon son lieu d'exercice (rural ou urbain),
- selon son mode d'exercice (seul ou en cabinet de groupe).

Aucune corrélation significative n'a été décelée entre chacune de ces données sociodémographiques et l'opinion des médecins généralistes vis-à-vis du progrès thérapeutique apporté par les NACO.

De même, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les sous-groupes dans la décision d'interruption d'un traitement par NACO lorsque le médecin sondé n'en était pas l'initiateur.

En revanche le sexe, l'âge et l'ancienneté d'exercice influençaient de manière significative ($p < 0,05$) les conditions de prescription initiale du NACO : de la propre initiative du médecin ou non. Le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans et le fait d'exercer la médecine depuis plus de 20 ans semblaient être des facteurs favorisant l'initiation du NACO par le médecin généraliste, de sa propre initiative.

4. Discussion.

Dans cette discussion, nous analyserons tout d'abord la représentativité de notre échantillon par rapport à la population cible et discuterons des limites de l'étude.

Nous examinerons ensuite les résultats concernant les modalités de prescription des NACO, les effets indésirables et les problèmes de tolérance et nous les comparerons aux résultats d'autres études, aux recommandations et aux données nationales disponibles.

Enfin nous analyserons la perception qu'ont les généralistes des NACO, nous rechercherons des facteurs explicatifs et discuterons du paradoxe qui existe entre les réserves montrées par les généralistes vis-à-vis des NACO et leur importante dynamique de prescription.

4.1 Représentativité de l'échantillon :

Rappelons que la population cible de notre étude était l'ensemble des médecins généralistes libéraux en France, et que nous avons utilisé comme population source les praticiens adhérents ou sympathisants de la SFMG.

Le choix de cette population source s'est fait selon plusieurs arguments, tout d'abord du fait d'une composition supposément proche de notre population cible puisqu'il s'agit d'une société savante nationale, regroupant des médecins généralistes, indépendante de l'industrie pharmaceutique et des organisations syndicales, impliquée dans la recherche en médecine de soins primaires. De plus elle permettait la diffusion du questionnaire à l'ensemble du territoire national et enfin elle offrait la possibilité d'obtenir un échantillon conséquent puisque 6793 médecins ont pu être contactés par ce biais.

Nous allons tout d'abord discuter de la représentativité en termes de sexe des 703 médecins répondants par rapport à la population cible. L'échantillon que nous avons pu analyser comportait 35% de femmes, proportion supérieure aux données nationales puisque la CNAM en 2010 faisait état de 28% de femmes dans la population des médecins généralistes libéraux hors mode d'exercice particulier [41]. Une des explications est sans doute le plus fort taux de participation féminine à notre enquête (11,7% vs 9,9%) conjugué au fait que la population dont est issu notre échantillon comportait elle-même un taux de féminisation légèrement plus élevé que le niveau national (30,8% vs 28%).

La distribution par tranche d'âge était relativement superposable aux données de la CNAM [41] pour les 50-59 ans (40% dans notre étude vs 42,7% au niveau national) et la tranche des 60 ans et plus (21,5% vs 22%), en revanche il existait une plus faible représentation de la tranche des 40-49 ans (16,1% dans notre étude vs 24,3% au niveau national) et à l'inverse une forte représentation des moins de 40 ans (22,4% vs 10,8%). Cela peut éventuellement s'expliquer par une plus grande assiduité à répondre aux enquêtes d'une manière générale chez les plus jeunes médecins ou bien un plus vif intérêt porté aux nouvelles molécules que sont les NACO.

Concernant le mode d'exercice, une enquête menée par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la santé) en 2009 [42] rapportait que 45,5% des médecins généralistes exerçaient seuls et 54,3% dans un cabinet de groupe. Dans notre étude ces chiffres sont légèrement différents puisque seulement 36% des médecins déclaraient exercer seuls contre 64% dans un cabinet de groupe.

Enfin la proportion de médecins exerçant en milieu rural semble a priori beaucoup plus importante dans notre échantillon (45%) qu'au niveau national, en effet selon les données de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques) en 2013 [43] environ 15% des médecins généralistes libéraux exerçaient en milieu rural. L'explication la plus probable de cette différence est que la perception qu'ont les médecins généralistes de l'exercice en zone rurale diffère de la définition communément utilisée dans la plupart des séries statistiques: « une commune rurale est une commune qui présente une zone de bâti continu [...] comptant moins de 2 000 habitants ou une commune dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu » [44].

4.2 Limites de l'étude :

Le paragraphe précédent met en évidence l'existence d'un biais de sélection du fait de l'absence de concordance parfaite entre les données sociodémographiques de l'échantillon analysé et celles de la population cible. Les différentes raisons pouvant l'expliquer ont déjà été soulevées ci-dessus.

On peut également ajouter que le fait d'être passé par la SFMG, donc par une population que l'on peut imaginer plus sensible à la formation et à l'information médicale constitue un biais de recrutement, le comportement vis-à-vis des NACO de ce panel de médecins pouvant différer de celui des médecins généralistes tout-venant.

Enfin, un biais de mesure est très probable et inévitable dans ce type d'étude, en effet l'enquête se basait sur un auto-questionnaire et donc sur des données déclaratives non objectivement vérifiables.

Toutefois l'importance de notre échantillon (703 médecins) et sa diversité en termes de sexe, d'âge, de milieu/mode d'exercice offre un regard non négligeable sur le rapport qu'entretiennent les médecins généralistes avec les NACO.

4.3 Modalités de prescription des NACO par les généralistes :

4.3.1 Un faible nombre de patients sous NACO dans les patientèles:

Le nombre de patients sous NACO dans les patientèles des médecins généralistes semble limité puisque dans notre étude plus de 70% des médecins sondés déclaraient ne suivre que 0 à 5 patients sous un tel traitement. En comparaison, les AVK sont plus largement utilisés, puisqu'en rapportant le nombre de patients sous AVK en France (CNAM 2013) [19] au nombre de médecins généralistes libéraux, on retrouve qu'un praticien a en moyenne un peu plus de 18 patients sous AVK dans sa patientèle.

Toutefois ce faible nombre de patients sous NACO est à pondérer avec le fait que ces molécules sont récentes et qu'elles n'ont l'AMM dans la fibrillation atriale que depuis la fin de l'année 2011 [10,21]. En effet, une étude de la CNAM de novembre 2013 [19] soulignait que la dynamique des prescriptions de NACO était importante : en moins d'un an près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant oral s'était vu prescrire un traitement par NACO.

4.3.2 La FA non valvulaire est l'indication des NACO la plus représentée :

Dans notre étude, l'anticoagulation préventive de la FA non valvulaire était l'indication première des NACO dans 85% des patientèles. Ce résultat était attendu compte tenu de la fréquence de la fibrillation atriale : l'incidence de la MTEV est de 1,8/1000 [45], voire 1/100 après 75 ans, alors que la prévalence de la FA est de 0,5% à 0,9% entre 50 et 59 ans, allant jusqu'à presque 9 % après 80 ans. [46]

Il est plus surprenant que pour 10% des médecins sondés l'indication la plus représentée des NACO dans leur patientèle soit le traitement des MTEV. On peut émettre l'hypothèse que du fait de l'âge souvent plus jeune de ce type de patient, de leurs

comorbidités souvent moindres et d'une durée de traitement courte (3 à 6 mois en général) les médecins aient moins d'appréhension à utiliser les NACO dans cette indication. La possibilité de débiter d'emblée le traitement par voie orale sans avoir à effectuer de relais avec une héparine injectable peut être une autre hypothèse pour expliquer la préférence pour les NACO dans cette indication.

4.3.3 Les médecins généralistes sont rarement à l'origine de la prescription :

A l'issue de notre enquête il apparaît que dans plus de 80% des cas le traitement par NACO avait été initié par un médecin spécialiste, et a fortiori dans plus de 90% des cas il avait été initié ou conseillé au généraliste par un médecin spécialiste. Ces chiffres sont en accord avec les données de la CNAM de 2013 [19] qui rapportent que lorsque les cardiologues libéraux sont amenés à initier un traitement anticoagulant oral ils choisissent un NACO en première intention dans 73% des cas et les généralistes dans seulement 35% des cas.

Les généralistes semblent donc avoir une importante réticence à initier ce type de traitement comparativement aux médecins spécialistes. Ceci est corroboré par le fait que 22% des médecins interrogés dans notre étude déclaraient changer le NACO pour revenir à un AVK lorsque la prescription initiale n'était pas la leur, soulignant la prudence avec laquelle les médecins généralistes envisagent les NACO. On aurait pu imaginer que le fait de s'affranchir de la surveillance rapprochée de l'INR inciterait les généralistes à se tourner davantage vers les NACO, cela ne semble pas être le cas.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette tendance plus faible à prescrire des NACO chez les généralistes par rapport aux médecins spécialistes.

Tout d'abord, du fait d'une plus grande proximité avec les patients, les médecins généralistes libéraux sont davantage confrontés aux problèmes de tolérance et aux effets indésirables dans le cadre du suivi chronique du traitement anticoagulant. On peut donc penser qu'ils ont plus de réserves quant à la sécurité de ces nouveaux anticoagulants au long cours. En outre ces praticiens gèrent les patients dans leur globalité, ils ont donc une connaissance plus complète du profil de risque (insuffisance rénale par exemple) et des problèmes d'interactions médicamenteuses avec les autres traitements suivis par leurs patients.

Ensuite, selon une étude menée en Alsace en 2013 portant sur l'attitude des médecins face aux NACO [47] le niveau de connaissance vis-à-vis de ces molécules était jugé significativement meilleur chez les médecins spécialistes que chez les généralistes. Hors dans ce même travail la méconnaissance était citée par les praticiens comme étant un obstacle à la prescription des NACO.

Enfin, toujours selon cette même étude menée en Alsace en 2013 [47], les médecins généralistes sont moins ciblés par l'industrie pharmaceutique dans le cadre des visites médicales d'information sur les NACO que les angiologues ou les cardiologues. Dans cette étude 32% des médecins généralistes sondés déclaraient avoir reçu d'un visiteur médical une information sur les NACO contre 77% des cardiologues et 69% des angiologues. Il en résulte possiblement une plus faible propension à prescrire ces molécules.

4.3.4 Les changements NACO vers AVK sont fréquents :

Via ce questionnaire on s'aperçoit que plus d'un généraliste sur deux a déjà été amené à remplacer un NACO par un AVK au moins une fois. Cette tendance est en accord avec les données de l'enquête de l'assurance maladie [19] qui montrent au cours de l'année 2013 une augmentation constante du remplacement des NACO par des AVK [figure 2 p25].

Dans notre étude, paradoxalement, le premier motif évoqué par les médecins généralistes ayant été amenés à effectuer ce changement, n'était pas un problème de tolérance ou la survenue d'un accident thrombotique ou hémorragique mais une conviction personnelle que la balance bénéfice/coût/risque est en faveur des AVK.

Cet élément est donc un nouvel indice de la réticence des médecins généralistes envers les NACO. On peut également y voir les effets des actions mises en place par la HAS, l'ANSM et l'Assurance Maladie pour informer les professionnels de santé sur le bon usage de ces nouvelles molécules. En effet face à la dynamique des prescriptions en faveur des NACO les autorités de santé ont mis en place plusieurs mesures visant à encadrer la prescription de ces nouvelles molécules : visites de délégués et de médecins de l'assurance maladie auprès de l'ensemble des généralistes et des cardiologues libéraux depuis l'été 2013, fiche de bon usage des NACO validée par la HAS en juillet 2013 [8], lettre adressée par l'ANSM à l'ensemble des professionnels de santé en septembre de la même année [48].

Enfin les récentes plaintes, suite à la survenue de décès sous Pradaxa[®], ont pu avoir pour effet de rappeler aux prescripteurs que ces molécules, comme les AVK, n'étaient pas dénuées de risque.

4.4 Effets indésirables et problèmes de tolérance rencontrés par les généralistes:

4.4.1 Des hémorragies fréquentes :

Dans notre étude, plus d'un généraliste sur trois (35,3%) déclarait avoir déjà rencontré au moins une fois un problème d'hémorragie sous NACO quelle que soit sa gravité. A titre de comparaison une étude menée en 2013 auprès de médecins généralistes et d'angiologues en région Picardie [49] retrouvait un chiffre moindre : 20,3% des médecins interrogés avaient rencontré un problème d'ordre hémorragique. Le fait que des angiologues participent à cette enquête peut sans doute expliquer en partie ce chiffre moins élevé, en effet on peut supposer que ces médecins sont des initiateurs de traitement anticoagulant mais que ce sont les généralistes qui en assurent le suivi et donc constatent les problèmes de tolérance.

Quoiqu'il en soit, ce chiffre de 35,3% témoigne d'un risque hémorragique relativement important, d'autant plus que 6,7% des médecins de notre étude déclaraient avoir déjà été confrontés à une hémorragie engageant le pronostic vital.

Pour mémoire, l'incidence annuelle des hémorragies majeures sous AVK est très élevée (entre 1,2% et 7%/an selon les études [50]), c'est aussi en France la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie [5]. Notre enquête souligne donc le fait que les NACO, tout comme les AVK, sont responsables d'accidents hémorragiques relativement fréquents, y compris en ce qui concerne les hémorragies graves. D'ailleurs, dans les principales études menées dans l'indication « fibrillation atriale », le dabigatran à posologie usuelle (étude « RELY » [23]) ainsi que le rivaroxaban (étude « ROCKET-AF » [28]) ont montré un risque d'hémorragie majeure qui n'était pas statistiquement différent de celui de la warfarine et un risque de saignement gastro-intestinal significativement augmenté [39].

4.4.2 Des événements thrombo-emboliques fréquemment rapportés :

En ce qui concerne les événements traduisant une inefficacité des NACO, c'est-à-dire la survenue d'accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux, 5,3% des médecins de notre étude déclaraient y avoir fait face.

Ce chiffre paraît relativement élevé pour des molécules qui ont montré dans la plupart des études leur non infériorité voire leur éventuelle supériorité aux AVK. Ainsi, si l'on regarde les incidences des événements thrombo-emboliques artériels ou veineux dans les

études majeures sur les NACO, qui ont été reprises dans une méta-analyse [39] : cette incidence était de 1,11%/an sous dabigatran dans l'étude RE-LY, de 2,1%/an sous rivaroxaban dans l'étude ROCKET-AF et de 1,27%/an sous apixaban dans l'étude ARISTOTLE. De même, ce chiffre était moindre dans l'étude menée en Picardie [49], avec un taux de médecins ayant constaté ce type de complication de 2,7%.

Les chiffres de notre enquête paraissent donc être relativement élevés, témoignant d'un nombre non négligeable d'accidents d'inefficacité sous NACO. Cependant notre travail était axé sur l'expérience des médecins généralistes tandis que les grandes études surveillaient directement les patients sous NACO rendant la comparaison difficile. Deux études menées conjointement par la CNAMTS et l'ANSM sont en cours de réalisation afin d'évaluer en vie « réelle » le rapport bénéfice/risque des NACO, elles permettront sans doute d'étayer les résultats de notre enquête.

4.4.3 Un taux de déclaration des événements indésirables en demi-teinte :

Afin de rechercher une éventuelle sous-déclaration des événements indésirables sous NACO, nous avons demandé aux médecins en ayant constatés s'ils en avaient fait une déclaration de pharmacovigilance : 14,8% d'entre eux ont répondu par l'affirmative.

Ce chiffre est relativement peu élevé, d'autant que ces molécules bénéficient de plans de gestion des risques (PGR) européens menés par l'EMA (European Medicines Agency) et l'ANSM, qui se basent notamment sur les notifications effectuées par les praticiens.

Néanmoins, on peut nuancer cela avec le fait que, selon la déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance de janvier 2005 [51], les médecins ne signaleraient usuellement que 3 à 5% des effets indésirables. Il semble donc exister chez les médecins généralistes une vigilance accrue vis-à-vis des NACO probablement du fait de leur caractère nouveau, de leur forte médiatisation et de l'ensemble du système de surveillance mis en place autour de la commercialisation de ces molécules.

Toutefois cette vigilance semble encore insuffisante, une sensibilisation plus importante devrait probablement être faite au niveau des médecins généralistes pour favoriser la déclaration des événements indésirables et les efforts mis en œuvre afin de simplifier les déclarations en ligne doivent être poursuivis.

4.4.4 Des effets indésirables surtout digestifs, neurologiques et cutanés :

Plus d'un médecin sur deux dans notre étude n'a pas constaté de problème de tolérance dans sa patientèle traitée par NACO, hors risque hémorragique, témoignant d'une tolérance plutôt bonne de ces nouvelles molécules.

Les effets indésirables suggérés aux médecins répondants à cette question étaient issus des résultats des principales études sur les NACO et synthétisés dans le dictionnaire VIDAL[®] dans la catégorie des effets indésirables fréquents. Son intérêt était donc de hiérarchiser ceux-ci dans la pratique quotidienne du médecin généraliste.

Ainsi trois événements indésirables (hors problèmes hémorragiques ou cardiovasculaires) se dégagent, car rapportés par plus d'un médecin sur dix, il s'agit des effets secondaires digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales), neurologiques (céphalées, vertiges) et cutanés (prurit, éruption). On s'aperçoit que les problèmes d'anémie et surtout d'anomalies du bilan hépatique, qui occupent une place importante notamment dans le compte-rendu de pharmacovigilance de l'ANSM de novembre 2013 [52] n'arrivent que secondairement ici. Une des explications possible est que les médecins généralistes fassent davantage de déclarations de pharmacovigilance pour ce type d'effets indésirables, c'est-à-dire pour les effets indésirables biologiques plus que pour les effets indésirables cliniques, car ces effets sont plus facilement objectivables et inquiètent probablement plus les praticiens.

4.5 Perception des NACO par les généralistes :

4.5.1 Les médecins généralistes envisagent les NACO avec prudence :

Comme nous avons déjà commencé à l'évoquer dans cette discussion, la plupart des médecins généralistes semblent accueillir ces nouvelles molécules avec une grande prudence. En effet, le fait que les médecins de notre étude aient relativement peu de patients sous NACO, qu'ils soient rarement les initiateurs de ce type de traitement et que les changements des NACO pour revenir aux AVK soient fréquents, ce pour des raisons de convictions personnelles le plus souvent, constituent des arguments montrant les réserves émises par les praticiens.

D'autres éléments de cette enquête viennent étayer cette hypothèse, ainsi, interrogés sur leur attitude à terme chez les patients relevant d'une anticoagulation au long cours et n'ayant pas de contre-indication aux NACO, 54% des médecins ont répondu qu'ils

envisageaient de ne jamais leur prescrire de NACO et 44% qu'ils envisageaient d'en prescrire uniquement à ceux chez qui l'obtention d'un INR stable était difficile. De même 84,2% des médecins interrogés estimaient que le progrès thérapeutique apporté par les NACO était minime voire absent, mettant bien en lumière la mauvaise opinion que les généralistes ont de ces traitements.

Plusieurs études viennent confirmer cette méfiance. Ainsi dans une enquête prospective réalisée en Alsace en 2013 [47], les médecins généralistes étaient invités à placer sur une échelle de 0 à 10 le progrès thérapeutique apporté par ces nouvelles molécules, la médiane des réponses était de 6,1 unités EVA, l'auteur concluait donc que les NACO étaient accueilli comme un progrès, mais ce de manière prudente par les généralistes. Une étude qualitative réalisée dans la Marne en 2013, sous forme de focus groupes, dégageait la même tendance, l'ensemble des médecins interrogés déclarait avoir attendu avec impatience l'arrivée de ces nouveaux anticoagulants mais finalement c'était la déception qui dominait dans les différents groupes de discussion [53].

4.5.2 Facteurs explicatifs de cette méfiance :

Afin de rechercher les facteurs explicatifs à cet attrait limité pour les NACO, nous avons interrogé les praticiens sur les facteurs susceptibles de limiter leur prescription.

Deux éléments sont ressortis comme prépondérants, plus de huit généralistes sur dix les considérant comme des facteurs limitant, beaucoup voire très fortement, leur prescription de NACO, il s'agissait de l'absence d'antidote et de l'absence de recul suffisant pour évaluer le rapport bénéfice/risque de ces anticoagulants. Ces deux arguments arrivaient également largement en tête des éléments limitants la prescription dans deux autres études sur le sujet : l'une réalisée en 2013 auprès des médecins généralistes picards [49], l'autre réalisée également en 2013 auprès de médecins alsaciens [47].

On comprend aisément que l'absence d'antidote puisse constituer une crainte pour la plupart des médecins, la vitamine K étant fréquemment utilisée en pratique courante par les généralistes pour faire face aux surdosages en AVK, les praticiens souhaitent probablement disposer d'une possibilité thérapeutique similaire, ce d'autant que, comme nous l'avons vu précédemment, beaucoup des médecins interrogés ont déjà eu à faire face à des hémorragies sous NACO.

En ce qui concerne la volonté d'avoir du recul sur l'utilisation de ces nouvelles molécules, dont la première AMM dans la FA ne date que de fin 2011 [10,21], on peut potentiellement l'expliquer par les récents scandales sanitaires comme celui du Mediator® ou celui des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération, trop de médicaments annoncés comme « miracles » ont finalement été retirés du marché rendant les médecins généralistes circonspects face aux innovations thérapeutiques. On peut ajouter à cela les fréquents rappels à la prudence de la HAS, l'ANSM et de l'assurance maladie, déjà cités précédemment, qui peuvent contribuer au climat de méfiance vis-à-vis de ces molécules, de même que les récentes plaintes suite à la survenue de décès sous Pradaxa®. On peut donc imaginer que les praticiens attendent désormais les résultats des études de phase IV ou des données de pharmacovigilance avant de prescrire plus largement ces médicaments.

Deux autres éléments ont été fréquemment relevés par les médecins de notre enquête, puisque plus de six généralistes sur dix les considéraient comme limitant beaucoup voire très fortement leur prescription de NACO, il s'agissait des problèmes d'accidents ou d'intolérance ainsi que le coût de ce type de traitement.

En effet comme nous l'avons déjà évoqué, les généralistes semblent fréquemment confrontés dans leur pratique à des épisodes hémorragiques sous NACO, qui, cumulés à l'absence d'antidote et de test biologique de contrôle du niveau d'anticoagulation, peuvent expliquer les craintes des médecins généralistes quant à la sécurité de ces nouveaux médicaments. De plus les grandes études de phase III préalables à la mise sur le marché de ces molécules ont été analysées dans des revues reconnues comme sérieuses par les médecins généralistes (Prescrire® [54] et Exercer® [55]), rappelant aux praticiens que le risque hémorragique n'était pas significativement moindre sous dabigatran ou rivaroxaban que sous warfarine, avec en outre un risque supérieur d'hémorragie gastro-intestinale et que, bien que les données concernant l'apixaban soient encourageantes, les résultats des études sur cette molécule reposaient sur un trop faible niveau de preuve.

En ce qui concerne le coût, l'ANSM estime que le coût mensuel d'un traitement par AVK se situe dans une fourchette de 10 à 15 euros, prélèvements biologiques compris, contre 75 euros par mois pour un traitement par NACO [19]. Il est donc légitime que cet argument occupe une place importante dans les réticences des médecins généralistes à prescrire des NACO, d'autant que les différentes commissions de transparence ont toutes conclu à une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par ces molécules. Une nuance toutefois peut y être apportée, il s'agit en effet de chiffres bruts, les données concernant le

nombre d'hospitalisations induites par les NACO suite à leurs effets indésirables ne sont pas encore bien connus, il est donc impossible de les comparer à ceux induits par les AVK (17000 hospitalisations par an et 5000 à 6000 décès [1]). En effet les coûts occasionnés par les accidents hémorragiques ou les séjours hospitaliers sont largement supérieurs aux coûts bruts des médicaments, il est difficile de faire des pronostics car nous ne savons pas encore si lors de leur utilisation dans la vie courante le profil de sécurité des NACO sera superposable à celui observé dans les études. Une enquête à partir des bases de données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) et du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) est en cours, ces nouveaux médicaments étant porteurs d'un enjeu de santé publique majeur ainsi que d'un fort impact économique.

Enfin, plus d'un généraliste interrogé sur deux considère l'absence de test biologique de contrôle du niveau d'anticoagulation comme limitant beaucoup ou très fortement sa prescription de NACO. On peut interpréter cela de deux manières, soit comme le fait que les médecins généralistes sont attachés à la surveillance biologique régulière du niveau d'anticoagulation, soit, et c'est le plus probable, comme le fait qu'ils souhaitent simplement pouvoir contrôler le niveau d'anticoagulation à tout moment, en cas de situation à risque hémorragique par exemple, tout en s'affranchissant d'une surveillance régulière, chronophage et peu confortable pour les patients. C'est ce qui se dégageait des focus groupes issus de l'étude réalisée en 2013 dans la Marne [53], la plupart des médecins estimaient que la gestion téléphonique des INR était fastidieuse et parfois dangereuse du fait des difficultés de compréhension des adaptations posologiques par les patients, notamment les plus âgés, mais que les INR étaient utiles dans les situations à risque comme la chirurgie par exemple.

4.5.3 Les généralistes ne ferment pas complètement la porte aux NACO:

La dernière question de notre enquête prouve que les médecins généralistes sont réticents à l'idée d'utiliser les NACO en l'état actuel des choses mais qu'ils sont loin de s'en désintéresser totalement.

Ainsi à la question leur demandant ce qu'il faudrait modifier pour leur faire préférer les NACO, seuls 27% d'entre eux déclinent toutes les propositions. Pour les 73% restants, la baisse du prix ou l'existence d'un antidote et/ou d'un test biologique de contrôle du niveau d'anticoagulation, leur ferait préférer ces nouvelles molécules. Toutes ces conditions ne

paraissent pas totalement illusoires, les NACO ont donc encore un espoir de rachat aux yeux des généralistes.

Tout d'abord en ce qui concerne leur coût, comme nous l'avons déjà évoqué, la différence de prix est majeure, néanmoins on peut imaginer que celui-ci est fonction de la demande et que si les volumes de prescription de NACO augmentaient cela aurait également un impact sur les prix. De plus les résultats des études en cours sur le rapport coût/efficacité des NACO (pharmacovigilance et enquête de phase IV) sont susceptibles de modifier cette approche si les frais engendrés par leurs effets adverses (examens complémentaires, séjours hospitaliers...) se révélaient moindres que ceux générés par les AVK.

En ce qui concerne l'existence d'un antidote, la société Boehringer Ingelheim[®] développe actuellement un anticorps monoclonal dirigé contre le dabigatran, son évaluation clinique est en cours. De son côté la société Portola[®] vient de réaliser une étude de phase II sur des volontaires sains afin de tester un antidote aux médicaments anti-Xa, dont les résultats semblent satisfaisants [56]. L'apparition d'antidote des NACO à moyen terme paraît donc probable.

Enfin pour ce qui est de l'existence de tests biologiques de contrôle du niveau d'anticoagulation utilisables en routine, il n'en existe pas encore de validé et largement disponible en pratique courante. Les seuls tests spécifiques disponibles mesurent l'activité anti-IIa ou anti-Xa plasmatiques mais ils ne sont réalisables que dans certains laboratoires spécialisés (CHU) et leur interprétation n'est pas standardisée. Néanmoins la commercialisation de kits calibrés, utilisables dans tous les laboratoires, est annoncée depuis plusieurs mois sans manifestation concrète pour le moment [57].

4.6 Paradoxe entre les réserves montrées par les généralistes vis-à-vis des NACO et l'importante dynamique de prescription :

La prudence montrée par les médecins généralistes dans notre enquête vis-à-vis des NACO n'est pas en parfaite cohérence avec l'importante dynamique de prescription décrite par l'assurance maladie : près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant oral s'est vu prescrire un traitement par NACO sur la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013 [19].

Pour expliquer ce paradoxe on peut évoquer en premier lieu, le fait que la grande majorité des prescriptions initiales de ces nouveaux anticoagulants soit faite par des médecins spécialistes et non par des généralistes, comme l'a montré notre travail ainsi que deux autres

études menées en Alsace [47] et dans la Marne [53] en 2013. La dynamique de prescription refléterait donc davantage l'opinion des médecins spécialistes que celle des généralistes. Nous avons déjà tenté d'expliquer ce décalage dans la façon d'envisager les NACO à travers diverses hypothèses : la différence de proximité en termes de suivi, la plus faible exposition aux visiteurs médicaux et une connaissance moindre de ces molécules par les généralistes.

La méthodologie de notre étude a également pu contribuer à majorer cette tendance en défaveur des NACO. En effet comme nous l'avons évoqué, le fait que notre échantillon source soit issu de la SFMG induit un biais de recrutement. On peut imaginer que les médecins issus de ce panel, très sensibles à la formation médicale et aux actualités thérapeutiques aient un comportement plus méfiant vis-à-vis des nouvelles molécules que leurs confrères. Il faut également tenir compte du fait que les médecins ayant été confrontés à des événements indésirables sous NACO aient voulu rendre compte de leur expérience à travers cette enquête et soient donc en surreprésentation dans notre étude.

Il faut néanmoins pondérer ce paradoxe avec le fait qu'il semble exister une inflexion de la prescription de NACO depuis le printemps 2013 [19], on peut donc penser qu'après une période de fort engouement pour ces nouvelles molécules, l'opinion des médecins généralistes ait progressivement changé. L'expérience personnelle des médecins, la lecture de nombreuses publications critiques, la médiatisation importante et les efforts de sensibilisation de la HAS, l'ANSM et de l'assurance maladie ont sans doute contribué à modifier le regard que portent les médecins généralistes sur ces molécules.

Conclusion

Depuis quelques années, de nouveaux anticoagulants par voie orale (NACO) apparaissent sur le marché, ayant comme avantages principaux par rapport aux antagonistes de la vitamine K, un délai d'action rapide, des posologies fixes et l'absence de nécessité d'un suivi biologique. Nous avons réalisé une enquête auprès d'un échantillon de médecins généralistes pour étudier, à un peu plus de deux ans de la prescription à grande échelle de ces molécules, la réalité de leur utilisation sur le terrain, les effets indésirables rencontrés et l'opinion qu'en ont les praticiens.

Selon les résultats de notre étude, les NACO restent bien moins prescrits que les AVK et sans surprise, l'indication la plus représentée est la thromboprophylaxie de la fibrillation atriale. Le risque hémorragique semble relativement élevé avec ces nouvelles molécules, tout comme avec les AVK, y compris en ce qui concerne le risque d'hémorragies engageant le pronostic vital. Des événements thrombo-emboliques artériels ou veineux ont été rapportés par un nombre non négligeable de médecin au cours de notre enquête. Les autres effets indésirables cités étaient principalement digestifs, neurologiques et cutanés.

L'attention des médecins généralistes vis-à-vis de ces nouvelles molécules semble accrue puisque le taux de déclaration de pharmacovigilance constaté dans notre étude est supérieur à celui habituellement observé, mais paraît encore insuffisant pour des médicaments faisant l'objet d'une surveillance rapprochée au niveau national et européen.

Enfin, les médecins généralistes interrogés semblent envisager les NACO avec une grande prudence. En effet ils sont rarement à l'origine de l'initiation de ce type de traitement, la grande majorité d'entre eux estime que le progrès thérapeutique apporté par les NACO est minime voire absent et nombreux sont ceux qui ont déjà été amenés à remplacer un NACO par un AVK, ce par conviction personnelle. Le manque de recul, l'absence d'antidote, le coût et le risque hémorragique ont été les principaux arguments avancés par les généralistes pour expliquer cette méfiance. Toutefois ils ne ferment pas complètement la porte aux NACO puisque pour la majorité des médecins interrogés, la baisse du prix ou l'existence d'un antidote et/ou d'un test biologique de contrôle du niveau d'anticoagulation leur ferait préférer ces nouvelles molécules. Des travaux visant à mettre au point des antidotes ainsi que des tests d'hémostase utilisables en routine sont en cours, sous réserve de données de pharmacovigilance satisfaisantes, les NACO pourraient donc occuper à terme une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du médecin.

Annexes

Annexe 1 : Indications et posologies des NACO

Indications et posologies (suvelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs

Indication	PRADAXA (dabigatran)		XARELTO (rivaroxaban)		ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2.5 mg	10 mg	15 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour	Situation à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé par jour à partir de J22
Prévention des événements athérotrombotiques chez des patients adultes suite à un SCR en association avec de l'ARS ¹ seul ou avec de l'ARS ¹ plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-

1 AVC: Accident vasculaire cérébral; TVP: Thrombose veineuse profonde; SCR: syndrome coronarien aiguë; ARS: acide acétylsalicylique

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention RUC ¹ et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire		Prévention RUC ¹ et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	
	PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour	PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	Traitement TVP et EP/Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22 *	Prévention RUC ¹ et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée (ClCr: 30-50 mL/min) • Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp) • Age ≥ 75 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 80 ans • Administration concomitante de vérapamil et du risque de thrombose: • Age 75-79 ans • Insuffisance rénale modérée (ClCr: 30-50 mL/min) • Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien • Autre patient² présentant un risque augmenté de saignement 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée (ClCr: 30-49 mL/min) • Insuffisance rénale sévère (ClCr: 15-29 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes: <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 80 ans - poids corporel ≤ 60 kg - créatinine sérique: ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) • Insuffisance rénale sévère (ClCr: 15-29 mL/min) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil 				

ClCr: clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

Annexe 2 : Le Questionnaire.

Dans ce questionnaire les nouveaux anticoagulants oraux seront désignés par l'acronyme NACO, faisant références aux 3 molécules actuellement commercialisées : dabigatran (Pradaxa[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]).

Ce questionnaire est anonyme.

VOTRE PROFIL :

- **Etes-vous ?** un homme une femme
- **Votre âge :** moins de 30 ans 30 à 39 ans 40 à 49 ans 50 à 59 ans 60 ans et +
- **Votre ancienneté dans la pratique de la médecine générale :**
 moins de 10 ans 10 à 20 ans plus de 20 ans
- **Votre milieu d'exercice :** rural urbain
- **Votre mode d'exercice :** seul (e) en cabinet de groupe (plusieurs médecins)

NOMBRE DE PATIENTS SOUS NACO :

1) Dans votre patientèle, à combien estimez-vous le nombre de patient traité par un NACO ?

- 0 (passez directement à la question 5)
- 1 à 5
- 6 à 10
- 11 à 15
- > 15

MODALITES DE PRESCRIPTION DES NACO :

2) Parmi vos patients traités par NACO, quelle est l'indication la plus représentée :

- Anticoagulation des patients atteints de FA non valvulaire.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences.
- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Autre :

3) Dans la majorité des cas, parmi vos patients sous NACO, la prescription a été décidée par:

- Par vous, de votre propre initiative.
- Par vous, sur les conseils d'un médecin spécialiste.
- Par un autre médecin (spécialiste de ville ou hospitalier...).

4) Lorsque la prescription a été réalisée par un correspondant spécialiste ou hospitalier ?

- Dans la majorité des cas vous changez la prescription pour revenir aux AVK.
- Dans la majorité des cas vous maintenez le NACO.

5) Chez vos patients traités au long cours par un médicament anticoagulant de la famille des AVK et n'ayant pas de contre-indication aux NACO :

- Vous envisagez à terme de placer la plupart d'entre eux sous NACO.
- Vous envisagez de prescrire un traitement par NACO uniquement aux patients chez qui l'obtention d'un INR stable est difficile.
- Vous n'envisagez pas de leur prescrire de NACO.

6) Avez-vous déjà été amené à arrêter un traitement par un NACO pour le remplacer par un AVK?

- Oui.
- Non.

Si oui pour quelle (s) raison (s)? (plusieurs réponses possibles)

- Je préfère et maîtrise mieux la prescription des AVK.
- Survenue d'un accident hémorragique.
- Survenue d'un accident thromboembolique veineux ou artériel (AVC, TVP, EP...).
- Mauvaise tolérance clinique ou biologique.
- Je considère que la balance bénéfique/coût/risque est en faveur des AVK.
- Autre :

EFFETS INDESIRABLES ET PROBLEMES DE TOLERANCE :

7) Parmi les accidents des NACO suivants, cochez ceux que vous avez déjà rencontrés au cours de votre exercice :

- Hémorragie grave (engageant le pronostic vital).
- Hémorragie non grave (n'engageant pas le pronostic vital).
- Pathologie thromboembolique artérielle ou veineuse (TVP, EP, AVC...).
- Je n'ai jamais eu d'accident hémorragique ni thrombotique avec les NACO.
- Je n'ai pas de patient sous NACO.

Si oui, avez-vous fait une déclaration de pharmacovigilance ?

- Oui.
- Non.

8) Parmi les problèmes de tolérance des NACO suivants, cochez ceux que vous avez déjà rencontrés au cours de votre exercice :

- Diarrhées et/ou nausées et/ou douleurs abdominales.
- Céphalées et/ou vertiges.
- Prurit/éruption cutanée.
- Anémie.
- Anomalies de la fonction hépatique.
- Aucun problème de tolérance observé.
- Je n'ai pas de patient sous NACO.
- Autre :

FACTEURS INFLUENCANT LA PRESCRIPTION DES NACO :

9) Avez-vous déjà bénéficié d'une information spécifique sur les NACO ?

- Non.
- Oui par la visite médicale.
- Oui par la lecture d'articles d'une revue médicale.
- Oui lors d'une réunion de FMC.
- Oui en groupe qualité ou en groupe de pairs.
- Autre :

10) Pour vous les NACO :

- Apportent un progrès thérapeutique important.
- Apportent un progrès thérapeutique minime.
- N'apportent rien de nouveau.
- N'apportent rien de nouveau et présentent des risques plus importants que les médicaments déjà existants pour les mêmes indications.

11) Parmi les facteurs suivants, cocher s'ils sont pour vous : pas du tout/ un peu / beaucoup/ ou très fortement limitant pour prescrire un NACO :

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Très fortement
Les nombreuses interactions médicamenteuses.				
L'absence d'antidote.				
L'absence de recul suffisant pour évaluer les bénéfices/risques.				
L'absence de test de contrôle du niveau d'anticoagulation.				
La complexité des posologies qui varient en fonction des molécules et des indications.				
Les accidents (hémorragiques - thrombotiques) ou les problèmes de tolérance.				
Leur coût.				

12) Parmi les propositions suivantes, laquelle vous ferait préférer les NACO aux AVK :

- L'existence d'un antidote.
- L'existence d'un test biologique de contrôle du niveau d'anticoagulation.
- L'existence à la fois d'un antidote et d'un test biologique de contrôle du niveau d'anticoagulation.
- La baisse du prix des NACO.
- Je suis déjà convaincu par les NACO.
- Aucune de ces propositions ne me ferait préférer les NACO.

Listes des tableaux et des figures

Liste des tableaux :

Tableau 1	- Les molécules anti-vitamine K commercialisées en France.	10
Tableau 2	- Les molécules de la famille des NACO commercialisées en France.	14
Tableau 3	- Le score de CHA ₂ DS ₂ -VASc.	15
Tableau 4	- Posologies des NACO en l'absence de facteurs de risque de saignement.	16
Tableau 5	- Modalités du relais des AVK par un NACO.	18
Tableau 6	- Modalités du relais d'un NACO par un AVK.	18

Listes des Figures :

Figure 1 :	Cascade de la coagulation et sites d'action des anticoagulants oraux.	13
Figure 2 :	Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par NACO ou AVK.	25
Figure 3 :	Graphique en forêt résumant les résultats d'efficacité des NACO dans les différentes études sur la FA.	36
Figure 4 :	Graphique en forêt résumant les hémorragies observées sous NACO dans les différentes études sur la FA.	37
Figure 5 :	Répartition des médecins répondeurs selon le sexe.	42
Figure 6 :	Répartition des médecins répondeurs selon l'âge.	43
Figure 7 :	Répartition des médecins répondeurs selon leur ancienneté d'exercice.	43
Figure 8 :	Répartition des médecins répondeurs selon leur lieu d'exercice.	44
Figure 9 :	Répartition des médecins répondeurs selon leur mode d'exercice.	44
Figure 10 :	Répartition des médecins sondés en fonction de leur nombre de patients sous NACO.	45
Figure 11 :	Répartition de l'indication des NACO la plus représentée dans la patientèle de chaque médecin prescripteur.	45
Figure 12 :	Répartition des prescriptions de NACO en fonction du médecin initiateur.	46
Figure 13 :	Attitude usuelle des médecins sondés face à une prescription de NACO qui n'est pas la leur.	46
Figure 14 :	Répartition des motifs d'arrêt des NACO au profit des AVK.	47

Figure 15 :	Attitude envisagée à terme chez les patients relevant d'une anticoagulation au long cours.	48
Figure 16 :	Nombre de médecins prescripteurs ayant rencontré des accidents hémorragiques ou thrombo-emboliques.	49
Figure 17 :	Effets indésirables rapportés par les médecins suivant des patients sous NACO.	49
Figure 18 :	Formation reçue vis-à-vis des NACO.	50
Figure 19 :	Opinion des médecins généralistes interrogés sur le progrès thérapeutique apporté par les NACO.	51
Figure 20 :	Pondération des facteurs limitant la prescription des NACO selon les praticiens.	51
Figure 21 :	Facteurs susceptibles d'améliorer la perception des NACO par les médecins généralistes.	53

Bibliographie

1. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance. *Thérapie*. févr 1999;54(1):21-27.
2. Vaubourdolle M, Porquet D. *Biochimie, hématologie*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.
3. VIDAL. *Vidal 2013 le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013.
4. AFSSAPS. Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités AVK.[Internet].2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/6363/61521/version/7/file/SchemaCommun-AVK_07_2011.pdf
5. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012: Etat des lieux et surveillance. [Internet]. 2012juill p.34. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf
6. Moulin M, Coquerel A. *Pharmacologie*. 2eme éd. Paris: Masson; 2002.
7. Prescrire. Interactions des antivitamines K avec des aliments et des médicaments. *Thématiques Prescrire*. août 2013;10.
8. HAS. Bon usage du médicament: Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
9. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010;2369-2429.
10. HAS. Commission de la Transparence Xarelto (Fibrillation Atriale) [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242080/fr/xarelto-avc-avis-ct11771
11. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. [Internet]. 2014 avr p. 78. Disponible sur: www.ansm.sante.fr

12. AFSSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire: ce qu'il faut savoir. [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/41141/535629/version/1/file/Point-Info-Nouveaux+AnticoagulantsOraux+250412.pdf>
13. Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose. Recommandations professionnelles: prise en charge des surdosages en antivitamines K. [Internet]. HAS; 2008. Disponible sur: http://www.sfar.org/_docs/articles/183-recommandationAVK-HAS.pdf
14. P.Sié, C.-M. Samama, A. Godier, N. Rosencher, A. Steib, J.-V. Llau, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Proposition du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Ann Fr Anesth Réanimation [Internet]. 1 janv 2011; Disponible sur: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Recos_GIHP_GEHT_NACO_et_chirurgie_2011.pdf
15. A. Steib, B. Ickx, P. Plobner, J-P Dupeyron. Prise en charge péri-opératoire d'un patient sous AVK. Association MAPAR : Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation; 2001.
16. Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. 2008. Disponible sur: http://www.sfar.org/_docs/articles/183-recommandationAVK-HAS.pdf
17. Pernod G., P. Albaladejo, A. Godier. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP). Ann Fr Anesth Réanimation. mars 2013;10.
18. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Biologie Medicale: nomenclature des actes. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
19. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. [Internet]. 2013. Disponible sur: www.ansm.fr
20. HAS. Commission de la transparence Eliquis (chirurgie) [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/eliquis_18012012_avis_ct11097.pdf

21. HAS. Commission de la transparence Pradaxa. [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf
22. Prescrire. Dabigatran et fibrillation auriculaire. Prescrire. déc 2011;31(338):888-892.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-1151.
24. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 déc 2009;361(24):2342-2352.
25. Fanny VAILLANT, Anne SPINOWINE, Barbara SNEYERS. Evaluation critique de la documentation scientifique: « dabigatran versus warfarine dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse aiguë : Étude RECOVER ». *Pharmactuel*. sept 2010;43(3):156-161.
26. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 févr 2013;368(8):709-718.
27. Prescrire. rivaroxaban et fibrillation auriculaire. Prescrire. juill 2012;32(345):488-492.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-891.
29. P. Chevalier. FA et nouvel anticoagulant oral : le rivaroxaban utile ? *Minerva*. nov 2011;10(9):106-107.
30. The Einstein Investigators, Rupert Bauersachs, Scott D. Berkowitz, Benjamin Brenner. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2499-2510.
31. The EINSTEIN-PE Investigators, Harry R. Büller, Martin H. Prins. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 5 avr 2012;366(14):1287-1297.

32. HAS. Commission de la transparence Xarelto: traitement des TVP et prévention des récurrences. [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf
33. HAS. Commission de la transparence Xarelto: traitement des EP et prévention des récurrences. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12699_XARELTO_15_20mg_EI_CT12699_Avis%20POST%20OBS.pdf
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-992.
35. HAS. Commission de la transparence: Eliquis dans la FA non valvulaire. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELIIQUIS_EI_AVC_Avis%203_CT12670_CT12671.pdf
36. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):799-808.
37. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 févr 2013;368(8):699-708.
38. J-L BREDA. Prolonger d'un an le traitement des TVP par apixaban réduit les récurrences. [Internet]. theheart.org/Medscape France; 2013. Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3493479>
39. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. août 2012;110(3):453-460.
40. INSERM, Université Pierre et Marie Curie. BiostaTGV [Internet]. Disponible sur: <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/chideux>
41. SNIR (Système National Inter régime). Démographies des professionnels de santé [Internet]. [ameli.fr](http://www.ameli.fr). 2010 [cité 4 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/donnees-geographiques/demographie-des-professionnels-de-sante.php>

42. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France) G, Arnaud. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis: INPES éd.; 2011.
43. Daniel SICART. Les médecins au 1er janvier 2013. DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques); 2013 avr p. 147. Report No.: n°179.
44. Larousse. définition du mot « commune » [Internet]. Larousse Encyclopédie. [cité 4 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/commune/35545>
45. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. Arch Intern Med. 23 mars 1998;158(6):585.
46. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1 août 1991;22(8):983-988.
47. KRIEGER Caroline. Les médecins face aux nouveaux anticoagulants oraux. Enquête prospective en Alsace. Strasbourg; 2013.
48. ANSM. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques - Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/53367/688345/version/1/file/DHPC_131209_anti_coagulants.pdf
49. PINAUD Pierre. Etude sur la prescription des nouveaux anticoagulants oraux chez les médecins généralistes Picards. Amiens.; 2013.
50. Schulman S. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. N Engl J Med. 14 août 2003;349(7):675-683.
51. International Society of Drug Bulletins (ISDB). Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Prescrire. avr 2005;25(260):276-1 - 276-16.
52. ANSM. Suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux: PRADAXA (Dabigatran) XARELTO (Rivaroxaban). [Internet]. 2013. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/32a1dda67229210c9d9a2141acf487bb.pdf

53. ZUCCHINI Estelle. Les nouveaux anticoagulants oraux vus par les médecins généralistes. [Thèse présentée pour le diplôme de Docteur en médecine]. Reims; 2013.
54. Prescrire. Apixaban et fibrillation auriculaire. Pas de preuve solide d'un progrès. Rev Prescrire. nov 2013;33(361):808-811.
55. Denis Pouchain. Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire: des illusions perdues? Exercer. oct 2012;23(103):177-182.
56. Bargoin Vincent. Antidote des anti-Xa : fin de phase II encourageante contre l'apixaban. [Internet].medscape.fr.2013.Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3590697>
57. G. HELFT, A. ANKRI. Peut-on mesurer l'effet anticoagulant des NACOs? Interets des tests biologiques. Réal Cardiol. janv 2014;Numéro thématique: les NACO dans la FA(298):14-16.

Statistiques

Nombre de pages : **82**

Nombres de mots : **18967**

Nombres de caractères (espaces compris) : **125056**

Nombre de caractères (espaces non compris) : **106457**

Nombre de références : **57**

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Nom : MÉAR

Prénom : François-Xavier

Titre de la thèse : les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale : modalités de prescription et perception par les généralistes.

RESUME

Introduction : Depuis quelques années, de nouveaux anticoagulants par voie orale (NACO) apparaissent sur le marché, présentés par les laboratoires comme plus faciles à manier que les AVK. Cette étude a analysé, à deux ans de leur prescription à grande échelle, la réalité de leur utilisation sur le terrain et l'opinion qu'en ont les généralistes.

Méthodes : Un questionnaire en ligne a été envoyé à l'ensemble des médecins adhérents ou sympathisants de la SFMG au cours des mois de décembre 2013 et janvier 2014. Les questions s'intéressaient au nombre de patients sous NACO, aux modalités d'utilisation, aux problèmes de tolérance et à la perception qu'avaient les médecins de ces nouvelles molécules.

Résultats : 703 médecins généralistes ont répondu à notre enquête. La majorité d'entre eux avaient peu de patients sous NACO, ils étaient d'ailleurs rarement à l'origine de la prescription. Les accidents hémorragiques y compris graves se sont révélés fréquents. Le progrès thérapeutique apporté par les NACO était estimé comme minime voire absent. L'absence de recul, d'antidote, le coût et les accidents hémorragiques étaient les principaux freins à la prescription.

Discussion : Les médecins généralistes envisagent les NACO avec une grande prudence. Ils ne ferment pas totalement la porte à ces nouvelles molécules sous réserve d'obtenir des garanties quant à leur sécurité d'emploi : la commercialisation d'un antidote, d'un test d'hémostase compatible et de bons retours quant aux données de pharmacovigilance.

MOTS-CLES :

Nouveaux anticoagulants oraux, Antagonistes de la vitamine K, Fibrillation Atriale, Médecins Généralistes, Opinion.