

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 295

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Diplôme d'État
Mention : MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

Simon Christian Nicolas NATALI
Né le 27 septembre 1994 à Strasbourg

**Pratiques de prescription et connaissance des anticoagulants oraux directs
dans la fibrillation atriale non valvulaire :**

Enquête auprès des médecins généralistes d'Alsace.

Mercredi 18 décembre 2024

- Président de thèse : Professeur Thomas VOGEL
- Directrice de thèse : Docteur Alexia MATZINGER
- Membre du jury : Docteur Fabien ROUGERIE



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024
Année universitaire 2023-2024

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBLIA Jean
- **Première Vice Doyenne de la Faculté** Mme CHARLOUX Anne
- **Doyens honoraires :** (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Héliène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRD ^o CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRD ^o CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRD ^o CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPD ^o CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRD ^o NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRD ^o CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRD ^o	- Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRD ^o NCS	- Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPD ^o CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Séiamak	NRD ^o CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRD ^o CS	- Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRD ^o NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy	NRD ^o CS	- Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRD ^o CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPD ^o CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRD ^o NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPD ^o CS	- Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRD ^o NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRD ^o NCS	- Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRD ^o NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRD ^o CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Trietan	NRD ^o NCS	- Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRDÔ CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRDÔ NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRDÔ CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRDÔ NCS	- Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRDÔ NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Héléne	NRDÔ NCS	- Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRDÔ CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRDÔ NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRDÔ NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARLOT Anne	NRDÔ NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRDÔ CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRDÔ CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANDE Olivier	NRDÔ NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRDÔ NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRDÔ CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAX Frédéric	RDÔ CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRDÔ CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RDÔ CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RDÔ NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique, gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Héléne	NRDÔ CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu	NRDÔ NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRDÔ NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRDÔ CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRDÔ CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / DTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRDÔ NCS	- Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRDÔ NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRDÔ NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRDÔ NCS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	- IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RDÔ CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRDÔ NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRDÔ NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRDÔ CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRDÔ NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GIOQUEL Philippe	NRDÔ CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRDÔ CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRDÔ CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRDô CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RDô NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRDô NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRDô NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRDô NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RDô CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRDô CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	NRDô CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRDô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RDô CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRDô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRDô NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRDô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORANDOW Anne-Sophie	NRDô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRDô CS	- Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRDô CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RDô NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRDô CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRDô NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RDô CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRDô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRDô NCS	- Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RDô CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisées / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRDô NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RDô NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRDô NCS	- Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRDô NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRDô NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHEUN Carole	NRDô CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRDô CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRDô CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRDô NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRDô NCS	- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRDô NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRDô CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRDô CS	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRDô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRDô CS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRDô NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRDô NCS	- Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRDô NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRDô NCS	- Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRDô CS	- Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
RELACCIA Thierry	NRDô NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRDô NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRDô CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
DIVOT Xavier	NRDô NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRDô CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRDô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
DROUST François	NRDô CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRDô CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRDô NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRDô NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IOBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRDô CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRDô NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRDô NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRDô CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRDô NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRDÔ NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRDÔ NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPÔ CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRDÔ CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRDÔ NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRDÔ CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRDÔ CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRDÔ NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRDÔ CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRDÔ NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRDÔ CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRDÔ NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRDÔ NCS	- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRDÔ CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRDÔ CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRDÔ NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDAILHET Pierre	NRDÔ CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRDÔ NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRDÔ CS	- Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRDÔ CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRDÔ NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRDÔ CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Csp : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

PO : Pôle RPÔ (Responsable de Pôle) ou NRPÔ (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRDÔ CS	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	- Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADIN Arnaud		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		- Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HD	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HD	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		- Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		- Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERLINE Jocelyn		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CERRIER Thomas		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		- Pôle d'Imagerie - URG237 - Imagerie Dréclinique / HD	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCÉF Ahmed Nassim		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		- Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		- Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
QUERIN Eric		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		- Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-RACINI Agata		- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		- Institut d'histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PAFF Alexander		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POD Raoul		- Pôle d'imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédo-psychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		- Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
VALLAT Laurent		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	-----	---

B3 – MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pré Ass. DUMAS Claire
Pré Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HERZOG Florent
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USM1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	- Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	- Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	- Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
 CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
 DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o *pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)*
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)*
 CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 MOULIN Bruno (Néphrologie)
 PINGET Michel (Endocrinologie)
 ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 ROUL Gérald (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Prre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Prre RONGIERES Catherine	54-03
Prre SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADOLFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (gynécologie obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MALLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et Biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCKÉ Jean-Frédéric (Médecine interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHELLY Jameddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHOUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATRIE Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 11.10.16	Hme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
ESENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GLIT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STEBLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.20
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TEMPRE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VELLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. Interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WALTER Paul (Anatomie pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : Nouvel Hôpital Civil : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : Hôpital Civil : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : Hôpital de Hautepierre : Avenue Motière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- Hôpital de La Robertsau : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- Hôpital de l'Ébou : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICAMS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Rastour - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.D.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

URC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

REMERCIEMENTS

Au Professeur Thomas VOGEL,

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de ma thèse. J'ai apprécié votre rigueur et votre pédagogie tout au long de mon cursus médical. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Alexia MATZINGER,

Pour avoir accepté de diriger ma thèse et m'avoir guidé au cours de ce long chemin parfois sinueux. Merci pour ton aide et tes conseils précieux, sois assurée de ma sincère gratitude.

Au Docteur Fabien ROUGERIE,

Pour l'intérêt porté à mon travail et l'honneur que vous me faites par votre présence au sein des membres du jury. Merci pour votre disponibilité, vous avez toute ma reconnaissance et mon respect.

Aux médecins généralistes alsaciens,

Sans qui ce travail n'aurait pu être mené, merci pour le temps que vous m'avez accordé.

À mes Maitres, Dr Plaum, Dr Sasson, Dr Martinato, Dr Pister, Dr Grutter, Dr Rosenberg, Dr Gras et Dr Chazerand, pour m'avoir accueilli au sein de vos cabinets respectifs et m'avoir accompagné avec bienveillance vers le devenir médecin. Merci.

À tous les soignants rencontrés tout au long de mon parcours, à l'hôpital de HautePierre, au Nouvel Hôpital Civil, à l'hôpital de Saverne, à la Clinique Saint Luc, à l'hôpital de la Robertsau, au dispensaire de Jacaranda à Mayotte et en médecine ambulatoire. Vous avez chacun participé par vos gestes, attentions, discussions et conseils au soignant que je deviens. Vous êtes irremplaçables et chacun un élément essentiel de la prise en charge des corps et des esprits. Merci.

Aux patients, car chaque nouvelle rencontre est différente et me fait grandir en tant que médecin mais surtout en tant qu'Homme. Vous m'apportez chacun une part de votre humanité, merci.

À ma famille.

À ma mère, la femme la plus forte que je connaisse. Merci pour tes bras réconfortants qui m'ont accueilli tant de fois. Merci pour tes mots, merci pour tes silences. Merci pour ta chaleur et ton amour débordant. Tu es le soutien le plus indéfectible de mon existence. Tu as tenu la barre quand la vie nous a foudroyé avec cette force insoupçonnée qu'aucune autre personne n'aurait pu déployer. Merci de me comprendre comme personne, merci pour ta douceur et ton écoute, merci pour l'amour porté à papa et à mon frère. Je t'aime.

À mon père, pour qui la pudeur me rend difficile l'écriture de ces quelques lignes. Pas un jour ne passe sans que je pense à toi. Nous avons une chance immense Alexandre et moi d'avoir grandi à tes côtés et ceux de maman. Merci pour ton exigence, ton intelligence, ta passion, ton amour et ton implication profonde dans nos vies qui rejaillit chaque jour. Tu n'imagines pas les moments que je voudrais partager avec toi. Tu me manques. J'espère que tu es fier de voir ce que l'on est devenu ces douze dernières années. Je ne t'oublie pas, tu m'accompagnes chaque jour, tu es ma boussole, mon repère. Je t'aime.

À mon frère, Alexandre. Merci pour le grand frère que tu es. Tu as débroussaillé le chemin de ma vie et facilité mon passage à chaque étape de celle-ci. On le sait, c'est toujours plus facile pour le petit frère de passer dans les traces du grand. Merci de partager avec moi cette passion commune qu'est le sport. Tu es mon exemple de robustesse, de solidité. Dans les moments difficiles, tel le roseau, jamais tu n'as rompu. Tu as merveilleusement su protéger notre famille lorsque notre navire a chaviré et sans toi nous aurions pu nous effondrer. Je ne pourrais jamais te remercier assez pour cela. Je suis si fier de la famille que tu as fondée et je te soutiendrai toujours. Je t'aime.

À Margaux, pour le soutien que tu es pour mon frère, la mère aimante que tu incarnes et la belle-sœur douce et tolérante que tu es. Nous avons de la chance de t'avoir au sein de notre famille. Merci à tes parents, Catherine et Jean Michel d'avoir agrandi les frontières familiales avec justesse et bienveillance.

À Raphaël, pour être venu, depuis deux ans déjà, ensoleiller un peu plus nos quotidiens.

À Papilou et Mamilou, pour les figures importantes que vous représentez dans ma vie. D'une fille et d'un garçon unique vous avez su créer et forger une grande famille solide, riche de sa diversité et emprunte de valeurs communes. Quelle chance nous avons eu cette année de pouvoir fêter tous ensemble vos 90 ans. Vous êtes des exemples de fidélité et d'amour.

À Mamie Marlène, tu nous as bercé d'amour Alexandre et moi dans nos jeunes années et gâtés plus que de raison ! Je n'aurais pu rêver grand-mère plus aimante. Merci pour nos parties de Dames, tes patates carrées, et ces dimanches matin avec papa et toi. Les souvenirs que je porte en moi sont lumineux et chaleureux, repose en paix.

À mes oncles et tantes, Jean et Tine, Michel et Patricia, Anne et Alain, **à mon parrain** Christian et à Sylvie. Vous êtes ces adultes qui m'ont nourri au fil des ans depuis ma plus tendre enfance et qui ont contribué, chacun à votre façon, à l'homme que je deviens. Merci pour votre soutien et votre amour.

À mes cousins et cousines, Antoine et Marianne, Pierre, Sébastien, Cécile, Agathe, Laura, Alice, Arthur, Pauline, Sarah et Olivier. Etant au milieu l'ordre chronologique de notre cousinade, j'ai la chance d'avoir des « grands » et des « petits » cousins ce qui m'aide grandement dans la compréhension du monde ! Vous êtes chacun inspirant dans votre parcours de vie et bien que les kilomètres puissent parfois nous séparer j'espère que l'avenir nous réserve encore bien des réunions familiales riches en émotions. Il nous appartient de poursuivre l'entreprise entamée par nos grands-parents et de se rappeler à nos souvenirs communs.

À ma famille italienne, ma marraine Raffaella, Stefano, Teresa, Leonardo et Elia, J'espère que nous saurons garder intègre ces liens qui nous unissent.

À ma belle-famille, Béatrice, Laurent et Aurélien. La pomme n'est pas tombée loin de l'arbre ! Merci de m'avoir accueilli dans votre famille depuis maintenant plusieurs années. On comprend la richesse de Cécile lorsqu'on vous voit. J'apprécie vos valeurs, votre pudeur et votre affection.

À mes amis.

À mes amis d'enfance, du quotidien, de toujours.

Raphaël, Louis S., Corentin, Yanis, Sofian, Louis P., Loïc, Gautier, Gauthier, Paul, Navid, Alexis, Julien, Joseph, Etienne, Maxime, Erkam, Nicolas. Comme cela est étrange de vous appeler par vos prénoms. Pour beaucoup d'entre vous nous nous connaissons depuis l'école primaire, pour certains plus tardivement mais qu'importe, nous continuons pour la plupart, depuis deux décennies, à nous voir toutes les semaines si ce n'est parfois tous les jours ! Chacun d'entre vous mériterait des pages et des pages d'anecdotes mais je ne peux m'étendre ici. On se sait. Pas un seul parcours similaire, pas un seul métier semblable, quelle richesse ! Merci à vos parents (ils se reconnaîtront), autant de figures maternelles et paternelles qui m'ont généreusement enrichi depuis l'enfance et qui ont façonnés les humains que vous êtes. En ces temps où l'on prône l'individualisme, nous savons que c'est le collectif qui fait notre force sans nier la profondeur et l'importance de chacun. Vous êtes ce que j'ai acquis de plus précieux et je ne pourrais jamais vous remercier assez pour cela. Continuons à célébrer notre amitié et à créer des souvenirs comme on sait si bien le faire. Que notre amitié perdure jusqu'à la fin, merci.

Je vais probablement me faire taper sur les doigts pour cette séparation genrée mais merci aux filles, vous faites évidemment partie de ce paragraphe. Merci à Selena, Elodie, Clara, Sarah, Charline, Estelle, Nora et Clémentine pour nous bousculer parfois, pour votre compréhension souvent et pour votre douceur toujours.

À mes amis rencontrés tout au long de mon parcours médical.

À Vincent, pour notre première année faites de rituels, de rires et de réussites.

À Yves, Victor, Baptiste, Antonin, Sarah, Delphine, Aline, Camille, Catherine, Sharzad et tous les autres pour les moments de vie passés, les éclats de rires, le stress des examens, les longues heures sur les bancs de la faculté et de la bibliothèque, les discussions, les connivences et les difficultés surmontées ensemble. Bien que parfois la vie nous ait un temps éloigné, j'espère avoir la chance de voir nos chemins se croiser.

À Claire, Chiara, Louise, Baptiste, Antoine, Léo, Charles-Henry, pour nos vacances au ski, à la mer et parfois au bout du monde. Merci pour nos soirées passées et à venir, votre expertise médicale mais surtout amicale me comblent ! Merci pour le bonheur et l'amour que vous apportez à Cécile.

À Camille, pour ton rayonnement et ta connexion intense avec Cécile.

À mes co-internes des Urgences, de Pédiatrie, Gériatrie, Gynécologie, Soins Palliatifs, pour les moments de solidarités, d'entraide et de franche rigolade nécessaire dans l'apprentissage et l'exercice de notre métier. Mention spéciale à Xavier, Manon, Olivia, Victor, Samira, Anas, Caroline pour notre saut dans l'internat lors de notre premier semestre aux Urgences.

À Anas et Camille, pour la simplicité de notre relation depuis le début. Merci de m'avoir accueilli dans vos familles et parmi vos amis, merci pour ces moments de vie intenses partagés.

À Caroline, parce que depuis une rencontre fortuite dans un laboratoire de virologie au début de notre cursus nous ne nous sommes plus vraiment quittés. Chaque année solidifie un peu plus notre relation, tu es une confidente du quotidien, une complice et j'espère de tout cœur que tu le resteras, merci.

À ma famille du handball, Kylian, Martial, Bruno, Benoit, Claude, Kévin, Antoine, Julien, Lionel, mon frère et tous les autres. Plus de vingt ans d'histoire commune, sans interruption, saison après saison, match après match qui m'ont permis de garder mon équilibre, d'être parfois un exutoire et toujours une école de la vie par la diversité des individus qui la compose et les valeurs sportives nécessaires à mon existence.

À ma ville, Strasbourg, le théâtre de ma vie depuis ma naissance. Je ne compte pas les innombrables heures, passées à parcourir tes rues, flâner dans tes parcs et refaire le monde sur tes bancs. J'ai une chance immense de savoir d'où je viens, merci.

Au rap, pour m'accompagner quotidiennement depuis tant d'année dans les moments de tristesse et de joie.

À mon amoureuse, à Cécile, ma partenaire de voyage, du quotidien, d'aventures et de la vie. Merci de me bousculer, de me faire découvrir le monde, de me sortir de ma zone de confort. Merci de réussir à discerner mes signes d'affection parfois difficilement identifiables. Merci pour ton soutien, ton intelligence et ton amour. J'admire ce que tu fais, ce que tu es. Merci pour notre complicité, pour ces années inoubliables passées à tes cotées et pour les projets à venir. Je t'aime.

Table des matières

1.	Introduction	26
1.1	Fibrillation atriale	26
1.1.1	Définition.....	26
1.1.2	Epidémiologie et prospectives	27
1.1.3	Facteurs de risque	28
1.1.4	Physiopathologie	28
1.1.5	Complications	31
1.1.5.1	Mortalité.....	31
1.1.5.2	Accident vasculaire cérébral	32
1.1.5.3	Troubles neurocognitifs majeurs.....	32
1.1.5.4	Insuffisance cardiaque	33
1.1.5.5	Autres complications	34
1.2	Principes thérapeutiques.....	34
1.2.1	Grands principes de la prise en charge	35
1.2.1.1	Contrôle du rythme (1).....	35
1.2.1.2	Contrôle de la fréquence (1)	36
1.2.1.3	Dépistage et traitement des facteurs de risque cardiovasculaires et des comorbidités (1)	37
1.2.2	Anticoagulation : pierre angulaire de la prise en charge	38
1.2.2.1	Indications thérapeutiques	39
1.2.2.2	Evaluation du risque hémorragique	40
1.2.2.3	Antivitamines K.....	40
1.2.2.4	Anticoagulants oraux directs.....	41
1.2.2.4.1	DABIGATRAN	42
1.2.2.4.2	RIVAROXABAN	43
1.2.2.4.3	APIXABAN.....	44
1.3	Objectifs de l'étude	46
2	Matériel et méthode.....	48
2.1	Objectifs	48
2.2	Type d'étude.....	48
2.3	Population cible	48
2.4	Questionnaire.....	49
2.5	Analyse statistique.....	50
3	Résultats	52
3.1	Diagramme de flux.....	52

3.2	Analyse univariée	53
3.2.1	Population étudiée	53
3.2.1.1	Type d'exercice.....	53
3.2.1.2	Durée d'exercice	53
3.2.1.3	Milieu d'activité.....	53
3.2.2	Pratiques de prescription.....	54
3.2.2.1	Anticoagulant oral privilégié par les médecins généralistes dans la FANV	54
3.2.2.2	Initiation d'AOD dans la FA.....	54
3.2.2.3	Fréquence de situations impliquant un AOD par semaine.....	55
3.2.2.4	Modification de la posologie de l'AOD.....	55
3.2.2.5	Substitution d'un AVK pour un AOD	57
3.2.2.6	Substitution d'un AOD pour un autre AOD	57
3.2.2.7	Arrêt définitif d'un AOD	58
3.2.2.8	Traitement IPP et AOD.....	59
3.2.3	Adaptation posologique	59
3.2.3.1	Recommandations pour l'adaptation posologique de l'APIXABAN dans la FA ...	60
3.2.3.2	Recommandations pour l'adaptation posologique du RIVAROXABAN dans la FA	61
3.2.3.3	Recommandations pour l'adaptation posologique du DABIGATRAN dans la FA	61
3.2.3.4	Eléments faisant privilégier la dose réduite pour l'APIXABAN et le RIVAROXABAN	62
3.2.3.5	Eléments faisant privilégier la dose réduite pour le DABIGATRAN.....	63
3.2.4	Pharmacologie	64
3.2.4.1	Interactions médicamenteuses.....	64
3.2.4.2	Pharmacologie de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN	65
3.2.4.3	Pharmacologie du DABIGATRAN	66
3.3	Analyse bivariée	67
3.3.1	Relation entre la connaissance des recommandations et l'AOD privilégié.....	67
3.3.2	Relation entre la connaissance des recommandations et la modification posologique effective.....	68
3.3.3	Relation entre la connaissance des recommandations et l'initiation d'un AOD	68
3.3.4	Relation entre la connaissance des recommandations et la durée d'exercice.....	69
3.3.5	Relation entre la connaissance des recommandations et le milieu d'activité	70
3.3.6	Relation entre la durée d'exercice, la connaissance des recommandations et le changement AVK pour AOD	70
3.3.6.1	Durée d'exercice et changement AVK pour AOD	70
3.3.6.2	Connaissance des recommandations et changement AVK pour AOD.....	71
4	Discussion	72

4.1	Résultats principaux	72
4.1.1	Pratiques de prescription.....	72
4.1.2	Connaissance des recommandations.....	72
4.1.3	La fonction rénale : un élément central et bien connu	73
4.2	Forces et limites de l'étude.....	73
4.2.1	Forces.....	73
4.2.1.1	Une étude au plus proche du prescripteur	73
4.2.1.2	APIXABAN : l'AOD privilégié au niveau national	74
4.2.2	Limites	75
4.2.2.1	Taux de réponses faible et biais de sélection	75
4.2.2.2	Biais d'information	76
4.2.3	Le médecin généraliste : un rôle central mais non exclusif.....	77
4.3	Interactions médicamenteuses et pharmacologie	77
4.3.1	Interactions médicamenteuses	77
4.3.2	Pharmacologie des AOD	78
4.4	Dosages inappropriés et implications cliniques.....	79
4.4.1	Posologie inappropriée : une problématique non négligeable	79
4.4.2	Implications cliniques.....	80
4.5	Idées reçues ou préoccupations légitimes ?.....	83
4.5.1	Chutes à répétition	83
4.5.2	Troubles neurocognitifs	83
4.5.3	Antécédent hémorragique majeur.....	84
4.5.4	Association entre IPP et AOD	86
4.5.5	Patient âgé.....	88
4.5.5.1	Age supérieur à 80 ans.....	88
4.5.5.2	Patient âgé et fragile.....	89
5	Conclusion.....	91
6	Annexes	93
7	Bibliographie	106

Table des illustrations :

FIGURES :

Figure 1 : Représentation des récentes avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la fibrillation atriale d'après Nattel et Al (18).....	30
Figure 2 : Diagramme de flux	52
Figure 3 : Répartition des répondants en fonction de leur durée d'exercice	53
Figure 4 : Répartition des répondants en fonction de leur milieu d'exercice	54
Figure 5 : Répartition des anticoagulants oraux prescrits majoritairement par les répondants	54
Figure 6 : Fréquence mensuelle de modification de la posologie des AOD parmi les répondants modifiant la posologie des AOD (n=70)	56
Figure 7 : Représentation des arguments avancés par les répondants ne modifiant pas la posologie des AOD (n=34)	56
Figure 8 : Représentation des arguments avancés par les répondants ayant réalisés un changement AVK vers AOD (n=62)	57
Figure 9 : Représentation des arguments avancés par les MG ayant réalisé une substitution d'AOD pour un autre AOD (n=40)	58
Figure 10 : Représentation des arguments évoqués par les MG ayant arrêté définitivement un AOD (n=50)	59
Figure 11 : Représentation de la proportion des MG connaissant les recommandations concernant la modification posologique des trois AOD dans la FA.....	60
Figure 12 : Représentation des critères retenus par les MG concernant la modification posologique de l'APIXABAN dans la FA.....	60
Figure 13 : Représentation des critères retenus par les MG concernant la modification posologique du RIVAROXABAN dans la FA	61
Figure 14 : Représentation des critères retenus par les MG concernant la modification posologique du DABIGATRAN dans la FA	62
Figure 15 : Représentation des éléments orientant les MG vers la prescription d'une dose réduite d'APIXABAN et de RIVAROXABAN dans la FA.....	63
Figure 16 : Représentation des éléments orientant les MG vers la prescription d'une dose réduite de DABIGATRAN dans la FA	64
Figure 17 : Répartition des réponses des MG concernant les médicaments considérés comme à risque d'interaction avec les AOD	65
Figure 18 : Représentation des éléments retenus par les MG proposant une réponse concernant la pharmacologie de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN (n=59)	66
Figure 19 : Représentation des éléments retenus par les MG proposant une réponse concernant la pharmacologie du DABIGATRAN (n=32).....	66
Figure 20 : Récapitulatif des freins potentiels et des préoccupations légitimes qui existent en matière de prescriptions appropriées d'AOD dans la FANV	90

TABLEAUX :

Tableau 1 : Score CHA2DS2-VASc (53).....	39
Tableau 2 : Score HAS-BLED (53,54).....	40
Tableau 3 : Récapitulatif des posologies des AOD dans la FANV (47–49)	45
Tableau 4 : Connaissances des recommandations concernant la modification posologique de l'APIXABAN en fonction de l'AOD privilégié (p=0,94).....	67
Tableau 5 : Connaissances des recommandations concernant la modification posologique du RIVAROVABAN en fonction de l'AOD privilégié (p=0,91)	68
Tableau 6 : Connaissance des recommandations concernant la modification posologique de l'APIXABAN en fonction de la durée d'exercice (p=0,015).....	69
Tableau 7 : Réalisation de changement AVK vers AOD en fonction de la durée d'exercice (p<0,001)	71

Listes des annexes :

Annexe 1: Stratégie de contrôle du rythme (1)	93
Annexe 2 : Choix du médicament dans le contrôle de la fréquence (1)	94
Annexe 3: Questionnaire	95
Annexe 4 : Outils d'aide à la détermination du milieu d'exercice des médecins généralistes d'après Corfias (70)	102
Annexe 5 : Interactions médicamenteuses des AOD d'après l'European Rhythm Association (73)..	103
Annexe 6 : Hémorragie et risque de survenue d'événements indésirables dans les suites concernant les patients anticoagulés pour une FA d'après Harrington et Al (92).....	105
Annexe 7 : Recommandations pour l'association d'un traitement IPP à un ACO d'après Abrignani et Al (99)	105

Abréviations :

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire

ACO : Anticoagulant Oral

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

Anti-Xa : AOD dont la cible est le Facteur X activé (Apixaban et Rivaroxaban)

AOD : Anticoagulant(s) Oral(aux) Direct

AVK : Anti-Vitamine K

BPM : Battements Par Minute

ClCr : Clairance de la Créatinine

CYP3A4 : Cytochrome 3A4

EHRA : European Heart Rhythm Association (Association Européenne de Rythme Cardiaque)

ESC : European Society of Cardiology (Société Européenne de Cardiologie)

ETT : Echographie Transthoracique

ETO : Echographie Transoesophagienne

FA : Fibrillation Atriale

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire

HIG : Hémorragie Gastro-Intestinale

IMC : Indice de Masse Corporel

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de Pompe à Protons

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis (Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase)

MMSE : Mini-Mental State Examination

PGP : Glycoprotéine-P

SAHOS : Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil

TTR : Time in Therapeutic Range (temps passé dans la cible thérapeutique)

URPS : Union Régional des Professionnels de Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Xa : facteur X activé

1. Introduction

1.1 Fibrillation atriale

1.1.1 Définition

La fibrillation atriale (FA) est une forme d'arythmie supraventriculaire définie par la Société Européenne de Cardiologie (ESC), par une activation électrique atriale non coordonnée se traduisant par une contraction désordonnée et non effective des atriums. Son diagnostic se fait par un électrocardiogramme 12 dérivations ou une seule dérivation de trente secondes, et repose sur la mise en évidence d'un rythme cardiaque sans onde P discernable et un intervalle R-R irrégulier (en l'absence de trouble de la conduction). La fibrillation atriale peut être symptomatique (palpitations, dyspnée, douleur thoracique...) ou rester asymptomatique. On en distingue quatre types : la forme **paroxystique** (épisodes de durée inférieure à 7 jours spontanément résolutifs), **persistante** (épisode prolongé au-delà de 7 jours ou stoppé par une cardioversion), **persistante de longue durée** (épisode prolongé de plus d'un an lorsqu'une stratégie de contrôle du rythme est envisagée) et la forme **permanente** (lorsque la FA est persistante et qu'aucune stratégie de restauration du rythme n'est plus envisagée) (1).

La fibrillation atriale, quelle que soit sa forme et son caractère symptomatique, s'accompagne d'une morbi mortalité importante associant notamment une diminution de l'espérance de vie, un surrisque d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque (1).

En raison de son impact majeur sur la santé, la prise en charge de la FA représente un véritable enjeu de santé publique.

1.1.2 Epidémiologie et prospectives

La prévalence de la FA dans la population adulte varie entre 1 et 3% selon les études (2) et augmente fortement avec l'âge. En effet, une étude menée par *Go et Al* aux Etats Unis en 2001, objectivait déjà une prévalence chez les patients de moins de 55 ans à 0,1% contre plus de 9% chez les patients âgés de plus de 80 ans (3).

L'incidence augmente également avec l'âge, passant de 1,5% pour la tranche d'âge 50-59 ans jusqu'à atteindre plus de 20% pour la tranche d'âge 80-89 ans (4). En France, dans les années 2010, on estimait que les patients souffrant de FA représentaient une population de 600 000 à un million de personnes, dont plus de deux tiers était âgée de plus de 75ans (5). Or, sur les dernières décennies, il est bien établi que la population mondiale ne cesse d'augmenter et de vieillir (6).

Selon EUROSTAT, la population européenne continue de s'accroître et parmi elle, la part des personnes âgées de plus de 65 ans avec une tendance à la majoration dans les projections. Ainsi en 2022, la part des individus de plus de 65 ans en Europe s'élevait à 21,2% et s'approcherait des 30% à l'horizon 2050 (7).

Plusieurs études se sont donc penchées sur ces modifications démographiques et leurs impacts sur l'épidémiologie de la FA en réalisant des modèles prospectivistes.

Aux Etats Unis, d'après l'étude menée par *Colilla et Al*, le modèle de projection prévoit une incidence annuelle de la FA doublée entre 2010 et 2030 passant de 1,2 millions à 2,6 millions d'individus avec une prévalence de 5,2 à 12,1 millions de personnes (8).

En Europe, une étude réalisée en 2013 aux Pays Bas estimait que l'augmentation de l'âge de la population à elle seule entrainerait une majoration de la prévalence de la FA passant de 1,5% en 2000 (soit 8,8 millions d'individus) à 3,5% en 2060 (soit 17,9 millions d'individus) (9).

La prévalence de la FA ne cesse donc d'augmenter parallèlement aux modifications démographiques en cours et plus particulièrement dans le monde occidental.

1.1.3 Facteurs de risque

Le facteur de risque principal prédisposant à développer une FA reste l'âge (4,10). En effet, après ajustement de différentes variables, l'étude historique de Framingham retrouvait une augmentation du risque relatif de développer une FA proche de deux pour chaque décennie à partir de 60 ans, tant pour les hommes que pour les femmes (11).

D'autres facteurs de risque ont été établis et synthétisés par l'American Heart Association (12).

Parmi ceux-ci, il existe des facteurs de risque non modifiables comme le sexe masculin, une origine caucasienne et une prédisposition génétique.

Les autres facteurs de risque principaux impliqués dans le développement d'une FA sont par ordre d'importance : l'hypertension artérielle, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, un tabagisme actif, une cardiopathie (ischémique ou valvulaire) et le diabète (12–14).

Enfin, et dans une moindre mesure, le manque d'activité physique, une consommation d'alcool excessive, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), une insuffisance rénale chronique sont également associés à un surrisque de développement d'une FA (12).

1.1.4 Physiopathologie

L'étiopathogénie de la fibrillation atriale est complexe et multifactorielle (cf. Figure 1). Schématiquement, elle trouve son origine dans la majorité des cas dans des foyers ectopiques d'automatismes localisés au niveau de manchons de cardiomyocytes infiltrant les veines pulmonaires (il existe néanmoins des foyers d'automatismes extra veineux). Ces manchons

possèdent des propriétés électrophysiologiques et histologiques qui favorisent l'activité automatique rapide et les mécanismes de réentrée (grâce à des potentiels d'action raccourcis, des échanges ioniques différents au niveau cellulaire, une densité en canaux ioniques différente, une orientation des fibres musculaires particulière...) (14).

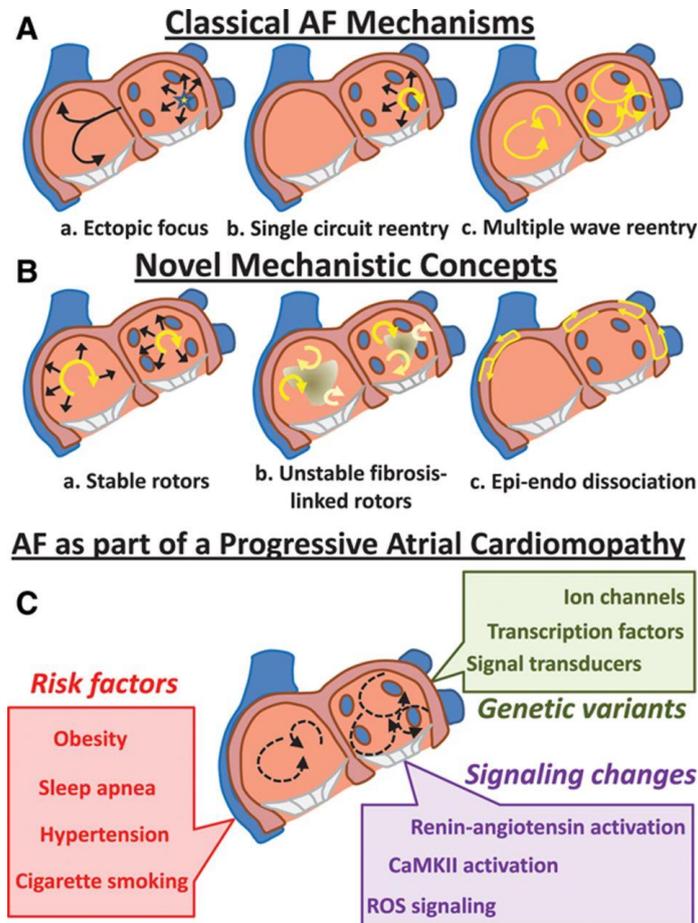
Cette activité chaotique et fibrillaire des atriums serait entretenue par des « rotors », définis comme une forme de « réentrée fonctionnelle » et situés à différents endroits du tissu atrial (15).

Le déclenchement de ces foyers d'automatismes serait favorisé en partie, par l'étirement mécanique des fibres musculaires cardiaques, l'ischémie myocardique et la balance du système nerveux autonome permettant ainsi de comprendre la prépondérance de certaines comorbidités dans la FA (valvulopathie, cardiopathie ischémique...) (16).

Au niveau atrial, il existe un véritable remodelage anatomique (dilatation atriale gauche), électrique (raccourcissement du potentiel d'action, hétérogénéité de conduction) et histologique (apparition de plage de fibrose atriale), favorisé par le vieillissement et les comorbidités (obésité, diabète...) mais également auto-entretenu par l'arythmie elle-même (14).

Cet état de fibrillation avec activité rapide et non coordonnée conduisant à une perte de la contraction atriale efficace, peut également de façon occasionnelle atteindre les ventricules entraînant une majoration de la fréquence ventriculaire et ainsi mener à un tableau d'insuffisance cardiaque secondaire au ralentissement du débit cardiaque. Par ailleurs, cette contractilité auriculaire inefficace peut favoriser l'apparition de thrombus intra auriculaire et induire des événements thromboemboliques tel que l'accident vasculaire cérébral (AVC) (17).

Figure 1 : Représentation des récentes avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la fibrillation atriale d'après Nattel et Al (18)



A : Mécanismes classiques intervenant dans le déclenchement et le maintien d'une FA associant un foyer ectopique d'automatisme cardiaque situé majoritairement à proximité des veines pulmonaires (a) à un circuit de réentrée (b) ou à de multiples ondes instables de réentrées simultanées qui parcourent le tissu atrial (c).

B : Concepts plus récents de la physiopathologie du maintien de FA impliquant des rotors stables (sorte « d'onde rotationnelle ») situés à des endroits fixes du tissu atrial (a) ou instables liés à la fibrose tissulaire (b) (schématisée en plage grise) et grâce à la dissociation épicaudique-endocardique (c).

C: Exemples des différents facteurs favorisant le développement d'une cardiomyopathie atriale et contribuant ainsi au remodelage atrial et à la FA. Ces facteurs variés incluent des facteurs de risque classiques (IMC élevé, SAHOS, HTA, tabagisme actif), des facteurs génétiques (variabilité génétique au niveau des canaux ioniques ou des facteurs de transcription) ou encore des systèmes de modification des voies de régulations comme la perturbation du système rénine angiotensine, l'activation de la protéine kinase de type II dépendant du Ca²⁺/Calmoduline (CaMKII) ou la génération de radicaux libres (ROS).

1.1.5 Complications

1.1.5.1 Mortalité

La FA diminue l'espérance de vie toutes causes confondues. *Tommy Andersson et Al* en 2013 démontraient sur plus de 270 000 patients en Suède que la FA est un facteur de risque indépendant pour toutes les causes de mortalité comparativement aux patients contrôles dénués de FA (19). De même, *Emelia J. Benjamin* montrait déjà en 1998, que la présence d'une FA augmente la mortalité d'un facteur 1,5 pour les hommes et 1,9 pour les femmes, soit une augmentation respective de 50 à 90% de la mortalité (20). Ceci équivaut pour les hommes de la tranche d'âge de 55 à 64 ans, à une diminution d'espérance de vie en moyenne de 5,5 années comparativement à la même classe d'âge sans FA (21).

Cette pathologie est donc en définitive responsable d'une nette surmortalité. Pour autant, celle-ci avait tendance à diminuer sur la fin du siècle précédent avec une baisse de près de 25% de la mortalité chez les patients présentant une FA entre la fin des années 1950 et le début des années 2000, suggérant une meilleure prise en charge de ces patients (22).

1.1.5.2 Accident vasculaire cérébral

Comme évoqué précédemment dans l'aspect physiopathologique, la FA induit la formation de thrombus intra auriculaire avec risque d'embolisation dans la circulation générale et notamment vers les troncs supra aortiques pouvant conduire à la survenue d'un AVC.

Ainsi, une étude menée en 1991 par *Wolf PA et Al* démontrait déjà que la FA est un facteur de risque indépendant d'AVC avec un risque de survenue quatre à cinq fois supérieur à celui de la population générale (4). De même, la méta analyse réalisée par *Robert G. Hart et Al* en 2013 regroupant 29 essais randomisés, retrouvait une incidence annuelle d'AVC de 4,5% (23).

De plus, un AVC sur cinq est attribué à la FA (24–26) et l'âge a un impact majeur sur ce surrisque d'AVC. Ainsi dans l'étude Framingham, pour la tranche d'âge 80-89 ans ayant présenté un AVC, le diagnostic de FA est réalisé dans plus d'un tiers des cas (36,2%) (27).

1.1.5.3 Troubles neurocognitifs majeurs

Les troubles neurocognitifs majeurs dans la FA trouvent leurs origines dans différents mécanismes.

D'une part, les lésions vasculaires d'AVC induites par les complications thrombo-emboliques de la FA détaillées dans le paragraphe précédent contribuent à l'évolution vers la dégradation neurocognitive.

D'autre part, et de façon indépendante à un antécédent d'AVC, le déclin cognitif semble être accéléré par des micro-infarctus cérébraux répétés, ainsi qu'une hypoperfusion cérébrale secondaire à la FA, entraînant une augmentation du risque de troubles neurocognitifs majeurs bien documentée (28). Il a ainsi été démontré que la survenue d'une FA à un jeune âge et la durée d'évolution longue de la pathologie, sont des facteurs de risque du développement de

troubles neurocognitifs (29). Des arguments indirects étayent également ce constat : le traitement adéquat de la FA diminue le risque de déclin cognitif. En effet, en 2017 en Suède, un moindre risque d'évolution vers les troubles neurocognitifs a été démontré lorsqu'un traitement anticoagulant oral était introduit, avec une réduction de près de 30% des troubles neurocognitifs (30). En Corée, en 2020, *Daehoon Kim et Al* mettaient en évidence que l'ablation de la FA par cathéter diminuait le risque d'évolution vers la démence comparativement à un traitement médicamenteux seul (31).

Enfin, les troubles neurocognitifs et la FA partagent des facteurs de risque communs comme l'HTA, le diabète, les dyslipidémies qui joueraient un rôle aggravant (1,29).

1.1.5.4 Insuffisance cardiaque

La FA n'est pas qu'une maladie de l'atrium et peut mener, par de multiples biais à une insuffisance cardiaque. Les phénomènes physiopathologiques évoqués dans ce processus sont nombreux et imbriqués : une dysfonction endothéliale, une inflammation systémique, l'hypoperfusion myocardique, un remodelage ventriculaire et l'apparition de fibrose myocardique semblent favoriser la survenue d'une insuffisance cardiaque (32). En réalité, la relation de causalité n'est pas si évidente et la coexistence de l'insuffisance cardiaque et de la FA s'apparente plus à une intrication complexe entre les deux pathologies qui s'autoentretiennent mutuellement et aggravent le pronostic des patients. Ces deux entités peuvent donc être à la fois la cause et la conséquence l'une de l'autre (33).

La FA est donc une caractéristique commune dans l'insuffisance cardiaque avec une prévalence qui varie entre 13 et 27% (32) et qui augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque (près d'un patient sur deux en insuffisance cardiaque sévère présenterait une FA) (34).

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique, qu'elle soit à fonction ventriculaire gauche préservée ou non, s'aggraverait en cas de FA selon les données d'une méta-analyse en 2009 (35). Ainsi lorsque les deux pathologies co-existent, l'évolution pour les patients est bien plus péjorative comparativement à celle liée à chaque pathologie prise individuellement (36).

1.1.5.5 Autres complications

D'autres complications sont évoquées chez les patients présentant une fibrillation atriale telles que, des indices de qualité de vie dégradés, une augmentation des troubles anxieux (37) et des symptômes dépressifs (38).

Enfin, la FA entraîne une augmentation du risque d'hospitalisation avec un taux d'hospitalisation qui varie entre 30 et 40% par an (39,40), soit deux fois supérieur à celui d'un patient de même âge et même sexe non porteur de FA (41).

Cette pathologie engendre donc un réel coût socio-économique du fait de ses complications.

1.2 Principes thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique de la fibrillation atriale fait l'objet en France d'un « Guide Parcours de soins » émis par la Haute Autorité de Santé en février 2014 (42), et complété plus récemment par les recommandations européennes de la Société Européenne de Cardiologie en 2020 (1). Dans un souci de clarté, et en accord avec ces recommandations, nous rappellerons brièvement les grands principes de la prise en charge de la FA avant de nous intéresser plus précisément à sa pierre angulaire, le traitement anticoagulant.

1.2.1 Grands principes de la prise en charge

La première étape lors de la découverte d'une FA est de chercher et traiter un éventuel facteur déclenchant : hyperthyroïdie, infection, intoxication alcoolique aiguë, ischémie myocardique...

Dans ce contexte, on parlera alors de FA secondaire.

En cas de FA avec une indication à une anticoagulation, elle doit être débutée précocement dans le but d'éviter les complications thromboemboliques. Nous détaillerons cette étape plus tard.

Par la suite, deux stratégies peuvent être envisagées en fonction des caractéristiques de la FA (symptomatique, asymptomatique, paroxystique ou persistante) : un contrôle du rythme ou bien un contrôle de la fréquence ventriculaire.

1.2.1.1 Contrôle du rythme (1)

Le contrôle du rythme vise à restaurer un rythme sinusal et le maintenir au long cours. Cette stratégie est privilégiée en cas de FA symptomatique, de premier épisode, de caractère récent, d'âge jeune, de remodelage atrial faible à l'échographie transthoracique (ETT), de FA secondaire à une cause aiguë, lorsque les comorbidités cardiologiques sont minimales, si la fréquence est difficilement contrôlable ou encore en fonction du choix du patient (cf. Annexe 1).

Le passage de la fibrillation vers le rythme sinusal est appelé cardioversion. Cette cardioversion est envisagée en urgence lorsque l'état hémodynamique est instable ou dans le cas contraire, de façon planifiée après s'être assuré de l'absence de thrombus intra auriculaire par la réalisation d'une échographie transoesophagienne (ETO) ou suite à une anticoagulation efficace depuis au moins trois semaines.

Les modalités de cette cardioversion sont de deux types :

-La voie pharmacologique grâce aux traitements antiarythmiques comme le VERNAKALANT l'AMIODARONE ou la FLECAINE. Les deux dernières molécules étant classiquement utilisées en France, le VERNAKALANT n'étant pas commercialisé en France du fait d'un service médical rendu insuffisant (43).

- Le choc électrique grâce à un défibrillateur biphasique chez un patient sédaté.

Le maintien en rythme sinusal sur le long terme est discuté au cas par cas en fonction de l'histoire clinique du patient et repose sur les médicaments anti arythmiques tels que l'AMIODARONE, la FLECAINE, le PROPAFENONE, le DRONEDARONE ou encore le SOTALOL.

Enfin, en cas de FA paroxystique ou persistante, une ablation de FA peut être proposée par voie endovasculaire et consiste par le biais d'un cathéter, à isoler les veines pulmonaires qui sont, comme nous l'avons vu précédemment, les zones privilégiées des foyers d'automatismes cardiaques. Cette technique a fait ses preuves dans la littérature (44) dans la prévention des récurrences de FA et peut être discutée en première intention ou après échec du maintien en rythme sinusal par les médicaments antiarythmiques.

De façon exceptionnelle, une ablation chirurgicale de FA peut être envisagée par voie thoracoscopique ou lorsqu'un autre geste de chirurgie thoracique est envisagé de façon concomitante (remplacement valvulaire par exemple).

1.2.1.2 Contrôle de la fréquence (1)

Le contrôle de la fréquence vise à obtenir une fréquence ventriculaire permettant de soulager les symptômes en lien avec la FA. Bien qu'il y ait peu de preuves robustes dans la littérature, l'objectif cible de fréquence ventriculaire de repos se situe sous les 110 battements par minute (bpm) (45).

Pour ce faire, différentes thérapeutiques (pharmacologiques ou non) peuvent être envisagées et sont choisies en fonction des antécédents et comorbidités du patient.

Le traitement pharmacologique consiste, en première intention, en l'utilisation des bêtabloquants en privilégiant la classe des bêtabloquants cardiosélectifs, à fortiori en cas d'asthme (ex. : BISOPROLOL, ATENOLOL, NEBIVOLOL...). Les inhibiteurs calciques bradycardisants tels que le VERAPAMIL ou le DILTIAZEM sont également d'usage courant, notamment en cas de contre-indication au traitement bêtabloquant. En seconde intention, les digitaliques comme la DIGOXINE peuvent être utilisés. Ces thérapeutiques peuvent être associées afin de contrôler la fréquence cardiaque, particulièrement si celle-ci reste supérieure à 110 bpm ou en présence de symptômes persistants. En dernier recours, et lorsque la fréquence n'est pas contrôlée malgré l'optimisation du traitement pharmacologique, l'AMIODARONE peut être utilisée (cf. Annexe 2).

Le traitement non pharmacologique, plus rare et généralement en dernière intention, consiste en une ablation du nœud atrio-ventriculaire associée à l'implantation d'un pacemaker ou à une resynchronisation cardiaque avec pour fréquence ventriculaire cible de 70 à 90 bpm.

1.2.1.3 Dépistage et traitement des facteurs de risque cardiovasculaires et des comorbidités (1)

La prise en charge de la FA s'associe évidemment à une approche plus globale des facteurs qui contribuent à aggraver le pronostic des patients. Ainsi, l'adaptation du traitement de l'HTA, l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque, la réduction de la consommation d'alcool et de tabac, la perte de poids et l'augmentation de l'activité physique, la détection et le traitement d'un SAOS, d'un diabète ou d'une cardiopathie ischémique sont des éléments essentiels dans le suivi d'un patient souffrant de FA.

1.2.2 Anticoagulation : pierre angulaire de la prise en charge

Ces stratégies thérapeutiques précédemment décrites gardent néanmoins un socle commun qui est celui de la prévention de la complication thromboembolique de la FA, et donc de l'AVC, par la mise en place d'un traitement anticoagulant oral (ACO). L'anticoagulation parentérale, du fait de ses modalités d'administration, n'est pas une situation adaptée à la prise en charge au long cours et ne sera donc pas développée. L'anticoagulation orale a longtemps été dominée par la classe des anti-vitamines K (AVK). Cette stratégie a largement prouvé son efficacité dans la littérature avec une réduction du risque d'AVC de plus de 60% par rapport à la population sans ACO porteuse de FA (23). De même, la supériorité des AVK par rapport au traitement antiagrégant plaquettaire seul dans la FA est démontrée avec une réduction du risque relatif d'AVC de 40% (46). L'utilisation des AVK requiert un suivi régulier de l'International Normalized Ratio (INR) afin de s'assurer du bon niveau d'anticoagulation dans une fourchette de valeurs cibles mais dont l'équilibrage peut être difficile en raison de multiples interactions médicamenteuses et alimentaires avec les AVK (21). C'est en considérant ces limites qu'ont émergé sur le marché dans les années 2010, les anticoagulants oraux direct (AOD).

Les premières autorisations de mise sur le marché européen sont apparues en mai 2008 pour le DABIGATRAN, septembre 2008 pour le RIVAROXABAN et mai 2011 pour l'APIXABAN (47-49). Dans l'indication de la FA, en France, le remboursement a été effectif à partir de juillet 2012 pour le DABIGATRAN, septembre 2012 pour le RIVAROXABAN, et janvier 2014 pour l'APIXABAN (50).

L'arrivée des AOD, qui ont l'avantage d'avoir une dose fixe sans nécessité de surveillance biologique régulière, a révolutionné la prise en charge de la FA en augmentant la couverture anticoagulante chez les patients porteurs de FA. Ainsi aux Etats Unis, on notait entre 2009 et 2014, une augmentation des patients sous anticoagulants pour une FA de 51,2% à 66,9% et dont

la moitié était sous AOD (51). De façon similaire, en France entre 2011 et 2016, on notait une augmentation de 16% pour atteindre 65,8% des patients en FA sous anticoagulants oraux. L'augmentation de l'utilisation des AOD était concomitante à la diminution de l'utilisation des AVK (52).

1.2.2.1 Indications thérapeutiques

Le risque d'AVC chez les patients présentant une FA n'est pas homogène et dépend de nombreux facteurs de risque. Ces différents facteurs ont été synthétisés afin d'élaborer un outil pour la pratique clinique courante : le score CHA₂DS₂-VASc (Tableau 1) (53) qui est encore utilisé à ce jour pour poser l'indication d'un traitement anticoagulant. Chaque facteur de risque attribue une pondération de 1 à 2 points avec un maximal de 9 points. Le risque d'AVC est variable selon le score du patient allant d'un risque d'AVC annuel de 1,3% pour 1 point à 15,2% pour 9 points (21).

L'indication à un traitement anticoagulant est posée en cas de score supérieur ou égal à un chez l'homme, et supérieur ou égal à deux chez la femme (1).

Tableau 1 : Score CHA₂DS₂-VASc (53)

	Facteur de risque	Pondération
C	Insuffisance cardiaque congestive	1
H	HTA ou traitement anti-HTA	1
A	Age ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S	Antécédent d'AVC (stroke)	2
V	Vasculopathie (coronaropathie, athérome périphérique significatif)	1
A	65 ≤ Age < 75 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

1.2.2.2 Evaluation du risque hémorragique

A l'initiation d'un traitement anticoagulant, il est important d'évaluer le risque hémorragique d'un patient. Les facteurs de risque hémorragiques peuvent être soit modifiables ou non modifiables et partagent des caractéristiques communes avec le risque ischémique. A ce jour, c'est toujours le score HAS-BLED (Tableau 2) sur 9 points qui est utilisé dans l'évaluation du risque hémorragique (53). Un score élevé correspond à un risque hémorragique plus important mais ne constitue pas en soi une contre-indication à l'introduction d'un traitement ACO. Il est à envisager comme un outil de détection des patients à haut risque hémorragique requérant ainsi une surveillance clinique rapprochée et une meilleure gestion des facteurs de risque modifiables (1).

Tableau 2 : Score HAS-BLED (53,54)

	Facteur de risque	Pondération
H	HTA non contrôlée (<i>PAS > 160mmHg</i>)	1
A	Dysfonction hépatique (<i>transplantation, élévation des marqueurs hépatiques</i>) Et/ou Dysfonction rénale (<i>dialyse, transplantation, créatinémie > 200umol/L</i>)	1 1
S	Antécédent d'AVC	1
B	Antécédent d'hémorragie majeure ou prédisposition à complication hémorragique (<i>thrombopénie sévère par exemple</i>)	1
L	INR labile (<i>chez les patients sous AVK</i>)	1
E	Age > 65 ans ou fragilité	1
D	Prise concomitante de médicament favorisant le saignement (<i>antiagrégant plaquettaire, AINS</i>) Consommation excessive d'alcool (<i>> 14 unités/semaine</i>)	1 1

1.2.2.3 Antivitamines K

Ces anticoagulants historiques sont au nombre de trois en France : WARFARINE (Coumadine®), FLUINDIONE (Previscan®) et ACENOCOUMAROL (Sintrom®),

Minisintrom®). Ils nécessitent une surveillance étroite de l'INR avec un temps passé dans la cible thérapeutique (TTR : Time in Therapeutic Range) supérieur à 70% (1).

D'un point de vue pharmacodynamique, la vitamine K intervient au niveau hépatique comme cofacteur dans la synthèse des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X et également dans la synthèse d'inhibiteur de la coagulation (protéine C, S). Les AVK bloquent le cycle de la vitamine K en empêchant sa transformation en vitamine K dite active. Les AVK sont des substrats du cytochrome 3A4 (CYP3A4). Ils sont liés à 99% à l'albumine plasmatique, ce qui explique en partie les nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses de ces molécules. Ces interactions sont également la conséquence d'effets inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (55).

A ce jour, l'indication des AVK en première intention est retenue uniquement en cas de fibrillation atriale associée à une prothèse valvulaire mécanique ou en cas de sténose mitrale modérée à sévère : on parle alors de FA valvulaire (1).

1.2.2.4 Anticoagulants oraux directs

Par opposition à la FA valvulaire précédemment décrite, les AOD sont indiqués en première intention en cas de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) (1).

Ils ont démontré leur non-infériorité par rapport à la WARFARINE dans la prévention des AVC et des embolies systémiques dans des essais randomisés multicentriques en double aveugle de grande échelle (56–58).

La méta-analyse regroupant ces essais initiaux sur les AOD retrouvait une réduction du risque d'AVC et d'embolie systémique de 19%, associée à une réduction des hémorragies intracrâniennes supérieure à 50% (AVC hémorragique ou autre saignement intracrânien). En revanche, une plus grande incidence d'événements hémorragiques gastro-intestinaux était

retrouvée dans le groupe AOD avec une augmentation de 25% de ces évènements. Les auteurs suggéraient une balance bénéfice risque en faveur des AOD (59).

En France, les AOD sont au nombre de trois : le DABIGATRAN (Pradaxa®), le RIVAROXABAN (Xarelto®) et l'APIXABAN (Eliquis®).

Les AOD ont, par rapport aux AVK, l'avantage d'avoir une dose fixe, de ne pas nécessiter de suivi biologique afin d'adapter l'anticoagulation et d'avoir des interactions médicamenteuses et alimentaires moins nombreuses. Ils n'ont en revanche pas d'antidote hormis pour le DABIGATRAN (21). Chaque molécule possède deux posologies fixes : une dose standard et une dose réduite choisie en fonction des caractéristiques cliniques et paracliniques du patient.

1.2.2.4.1 DABIGATRAN

Le Dabigatran etixilate est une prodrogue métabolisée in vivo en Dabigatran actif dont le mécanisme d'action est une inhibition directe, compétitive et réversible de la thrombine (facteur IIa).

La prodrogue est un substrat de la glycoprotéine-P (PGP) et son excrétion est majoritairement rénale à 80% (55,60).

Deux posologies existent selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans l'indication de FANV (47) :

-La posologie standard de 150mg deux fois par jour.

-La posologie réduite de 110mg deux fois par jour.

Cette dernière est recommandée lorsque le patient est âgé de 80 ans ou plus ou s'il existe un traitement concomitant par VERAPAMIL (cf. Tableau 3).

Cette diminution de posologie peut également être envisagée si l'un des critères suivants est rempli et après évaluation individuelle de la balance entre le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique :

- Age entre 75 et 80 ans
- Fonction rénale comprise entre 30-50mL/min de clairance de la créatinine (ClCr)
- En cas de gastrite, œsophagite et reflux gastro œsophagien
- En cas de risque augmenté de saignement sans critère précis dans le RCP

Le DABIGATRAN est contre indiqué en cas de ClCr <30ml/min.

Il possède un antidote, l'IDARUCIZUMAB, un anticorps monoclonal qui permet de reverser son effet (61).

L'étude initiale RE-LY (56) comparant DABIGATRAN et WARFARINE retrouvait une non infériorité du DABIGATRAN, et même une supériorité pour la dose standard dans la prévention des AVC et embolies systémiques ainsi qu'une réduction des complications hémorragiques notamment intracrâniennes. En revanche, dans le groupe DABIGATRAN on y retrouvait davantage de saignements d'origine gastro-intestinale et de syndromes coronariens aigus.

1.2.2.4.2 RIVAROXABAN

Le RIVAROXABAN est un inhibiteur du facteur X activé (Xa) dont le site d'activation est situé à la convergence entre la voie intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation. Par ce biais, il empêche la formation et l'amplification de thrombine nécessaire à la coagulation.

C'est un substrat de la PGP et du CYP3A4 et son excrétion rénale est d'environ 66% (55,60).

Selon son RCP, deux posologies existent dans l'indication de FANV : (48)

-La posologie standard de 20mg une fois par jour.

-La posologie réduite de 15mg une fois par jour.

Cette dernière est recommandée en cas de ClCr comprise entre 15 et 50ml/min (cf. Tableau 3).

Le RIVAROXABAN est contre indiqué en cas de ClCr<15ml/min.

L'étude initiale ROCKET AF (57) retrouvait une non infériorité du RIVAROXABAN comparativement à la WARFARINE dans la prévention des complications thrombo-emboliques. Sur la totalité des événements hémorragiques majeurs, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. On pouvait néanmoins noter qu'il y avait moins d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies fatales dans le groupe RIVAROXABAN et, en revanche, plus d'hémorragies gastrointestinales.

1.2.2.4.3 APIXABAN

Tout comme le RIVAROXABAN, l'APIXABAN est un inhibiteur compétitif du site actif du facteur Xa particulièrement sélectif.

C'est également un substrat de la PGP et du CYP3A4. Son excrétion rénale est de l'ordre de 25-30% (55,60).

Selon son RCP, deux posologies existent dans l'indication de FANV: (49)

-La posologie standard de 5mg deux fois par jour.

-La posologie réduite de 2,5mg deux fois par jour.

La posologie réduite est recommandée en cas de ClCr entre 15-30ml/min ou si deux des trois critères suivants sont remplis (cf. Tableau 3) :

- Poids inférieur ou égal à 60kg
- Age supérieur ou égal 80ans

- Créatinémie supérieure ou égale à 133mmol/L

L'APIXABAN est contre indiqué en cas de ClCr<15ml/min.

L'étude initiale ARISTOTLE (58) objectivait une non-infériorité de l'APIXABAN comparativement à la WARFARINE dans la prévention des complications thromboemboliques et même une supériorité pour la dose standard. On notait moins d'événements hémorragiques majeurs, notamment moins d'AVC hémorragiques et d'autres hémorragies intracrâniennes, et moins de décès dans le groupe APIXABAN. Aucun surrisque d'hémorragies gastrointestinales n'était démontré.

Tableau 3 : Récapitulatif des posologies des AOD dans la FANV (47–49)

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Dose standard	150mg 2x/jour	20mg 1x/jour	5mg 2x/jour
Dose réduite	110mg 2x/jour	15mg 1x/jour	2,5mg 2x/jour
Critères de réduction	<p>Recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Age ≥ 80 ans ➤ Prise de Verapamil <p>A envisager en fonction de la balance risque hémorragique vs risque ischémique en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Age 75-80 ans ➤ ClCr 30-50ml/min ➤ Œsophagite, gastrite, RGO ➤ Si risque de saignement augmenté 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ClCr 15-50ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ClCr 15-30ml/min <p>Ou</p> <p>Si 2 des critères suivants sont remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Age ≥ 80ans ➤ Poids ≤ 60kg ➤ Créatinémie ≥ 133umol/L (ou ≥ 1,5mg/dL)

1.3 Objectifs de l'étude

La fibrillation atriale est donc une pathologie fréquente dont l'incidence ne va cesser d'augmenter dans les années à venir. Elle est associée à une morbi mortalité importante qui justifie une prise en charge spécifique et optimisée. Les médecins généralistes sont au premier plan dans la prise en charge de ces patients tant pour le diagnostic que le suivi au long cours.

Au cours de la décennie précédente, l'arrivée des AOD sur le marché a révolutionné la prise en charge de cette pathologie en augmentant la couverture des patients anticoagulés pour une FANV. Ces AOD ont néanmoins des règles de prescription spécifiques tant à l'initiation du traitement qu'au cours du suivi. C'est probablement en partie par ces règles de prescriptions mais également par choix volontaire des praticiens (62), qu'il existe bon nombre de prescriptions non conformes aux RCP. En effet, plusieurs études ont démontré qu'en pratique clinique, il existait de nombreux dosages inappropriés par rapport aux recommandations. En France, la cohorte CACAO qui s'intéressait à des patients ambulatoires gérés par des médecins généralistes en 2014, retrouvait un taux de posologies potentiellement inappropriées de 33,7% avec majoritairement des posologies sous dosées (31,3% des cas) (63). Ces données sont concordantes avec d'autres données mondiales :

-En Australie, on retrouvait 34% de prescriptions inappropriées parmi des patients hospitalisés (64).

-Au Japon, 26,2% (4% de surdosage, 22,2% de sous dosage) de posologies étaient inappropriées parmi des patients hospitalisés (65).

-Au Etats Unis, entre 12,8% (9,4% sous dosage et 3,4% de surdosage) (66) et 16% (12% sous dosage et 4% de surdosage) de dosages inappropriés (67) sur des registres de grand échelles.

Les prescriptions non conformes aux recommandations représentent donc une situation fréquente. La plupart des études sus mentionnées reposent sur des bases de données et des registres sans questionner directement le prescripteur sur le fondement de son choix de posologie. Nous pouvons nous interroger si ces dosages inappropriés reflètent une méconnaissance relative aux indications ou un choix volontaire basé sur une expérience clinique. Une dizaine d'années après l'introduction des AOD, nous nous sommes donc interrogés sur les pratiques et les connaissances des médecins généralistes alsaciens en matière de prescription d'AOD dans la FANV.

2 Matériel et méthode

2.1 Objectifs

L'objectif principal de notre étude est la description des pratiques et connaissances des médecins généralistes alsaciens en matière de prescription des AOD dans l'indication de la FANV.

L'objectif secondaire est d'observer s'il existe un lien entre la connaissance des recommandations concernant l'adaptation posologique de l'AOD dans la FA et d'autres facteurs, tels que le type d'AOD prescrit par le médecin généraliste, la modification de la posologie de façon effective ou encore la durée d'exercice du médecin.

2.2 Type d'étude

Nous avons réalisé une étude quantitative, observationnelle et descriptive, à partir d'un auto-questionnaire en ligne destiné à décrire les pratiques de prescriptions et la connaissance des AOD des médecins généralistes alsaciens dans l'indication de la fibrillation atriale.

2.3 Population cible

La population cible de notre étude correspondait aux médecins généralistes (MG) alsaciens installés ou remplaçants ayant une activité exclusivement ambulatoire.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : travailler en tant que médecin généraliste dans le secteur ambulatoire, exercer en Alsace et avoir répondu à la totalité du questionnaire.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : avoir une activité mixte (partiellement hospitalière) et ne pas avoir répondu à la totalité du questionnaire.

Au 1^{er} janvier 2023, le ministère des Solidarités et de la Santé recensait dans le Bas-Rhin 1237 médecins généralistes libéraux exclusifs et 159 ayant une activité mixte. Dans le Haut-Rhin, on décomptait 604 médecins généralistes libéraux exclusifs et 78 ayant une activité mixte. En Alsace, les médecins généralistes libéraux et ayant une activité mixte représentaient donc 2078 individus dont 1841 médecins généralistes libéraux exclusifs et 237 médecins généralistes ayant une activité mixte (68).

2.4 Questionnaire

L'auto-questionnaire en ligne a été élaboré sur la plateforme Google Forms© (cf. Annexe 3).

Il était divisé en quatre parties, une première visant à décrire la population étudiée, une seconde s'attachant aux pratiques de prescriptions des AOD, une troisième sur les adaptations posologiques de ces molécules et enfin une dernière s'intéressant à la pharmacologie des AOD.

Il a fait l'objet de relectures et de pré tests avant sa diffusion en ligne.

Les modalités de diffusion du questionnaire ont été multiples. Une fois le lien d'accès généré par Google Form©, celui-ci a été transmis aux médecins généralistes alsaciens grâce à la newsletter de l'Union Régional des Professionnels de Santé (URPS) du Grand Est ainsi que par des pages internet destinées aux médecins installés et remplaçants. Plusieurs relances ont été effectuées pendant la période de recueil des données qui s'étendait de novembre 2023 à février 2024.

Concernant la question particulière du milieu d'exercice de notre population cible, nous avons fait le choix d'adopter une répartition fréquemment utilisé dans la littérature : le milieu urbain, semi rural et rural. Ce mode de classification ne présente pas de définition consensuelle et notamment pas de définition démographique pure mais dépend de la perception qu'a le médecin généraliste de sa pratique en plus de données géographiques. Plusieurs travaux, d'abord qualitatifs puis quantitatifs, se sont attachés à caractériser ces milieux d'exercices (69,70). Ils

ont permis de proposer différents critères, à la fois de pratique médicale (réalisation de visite à plus de 10km du cabinet, participation à la permanence de soins avec réalisation de gardes, créneaux de consultation réservés aux urgences...) et démographiques (densité de population, distance par rapport aux services d'urgences, typologie du territoire). Ces critères médico-démographiques ont été synthétisés dans un outil composite disponible dans l'Annexe 4 (70), permettant de caractériser le milieu d'exercice du médecin généraliste. A partir de cet outil, le milieu semi rural peut s'apparenter à un espace intermédiaire et polyvalent d'exercice de la médecine générale.

2.5 Analyse statistique

Les données anonymes recueillies étaient saisies dans le logiciel Excel©. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel d'analyse statistique pvalue.io©. Les variables qualitatives ou binaires étaient exprimées en effectifs et pourcentages arrondis à la première décimale. L'indépendance entre deux variables qualitatives était testée par le test du Khi2 ou le test exact de Fisher (en cas d'effectif théorique trop faible, inférieur ou égal à 5). Le seuil de significativité était de 5% ($p < 0,05$).

Lors de la saisie des données, concernant les questions numérotées 12, 13 et 14 relatives aux éléments justifiant le choix de la posologie réduite, les modalités suivantes étaient considérées comme en accord avec les recommandations en vigueur :

- Concernant l'APIXABAN : avoir répondu « poids », « fonction rénale » et « âge » sans avoir coché d'autres éléments.
- Concernant le RIVAROXABAN : avoir répondu « fonction rénale » sans avoir coché d'autres éléments.

- Concernant le DAGIGATRAN : avoir répondu « âge » et « association avec un médicament comme le VERAPAMIL » avec la possibilité de cocher « fonction rénale » et/ou « association avec un traitement antiagrégant plaquettaire ».

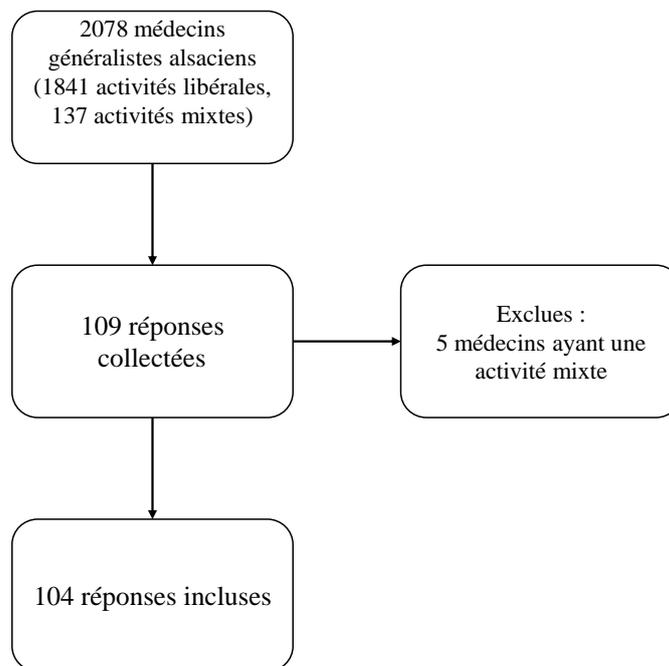
Toute autre modalité de réponse était considérée comme non conforme aux recommandations.

3 Résultats

3.1 Diagramme de flux

À la suite de la diffusion de l'auto-questionnaire en ligne, nous avons obtenu 109 réponses. Cinq ont été exclues en raison de l'activité mixte des répondants. Les réponses incomplètes n'ont pas été comptabilisées. Au total, 104 réponses ont donc été incluses, soit un taux de réponse de 5,6% (cf. Figure 2).

Figure 2 : Diagramme de flux



3.2 Analyse univariée

3.2.1 Population étudiée

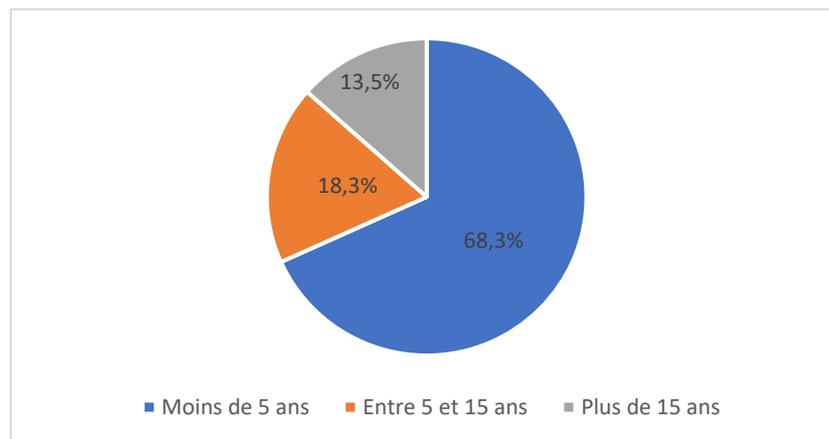
3.2.1.1 Type d'exercice

Parmi les médecins répondants, 55 étaient remplaçants (soit 52,9%) et 49 étaient installés (soit 47,1%).

3.2.1.2 Durée d'exercice

Parmi les médecins répondants, 71 médecins (soit 68,3%) exerçaient depuis moins de 5 ans, 19 (18,3%) entre 5 et 15ans et 14 (13,5%) depuis plus de 15 ans (cf. Figure 3).

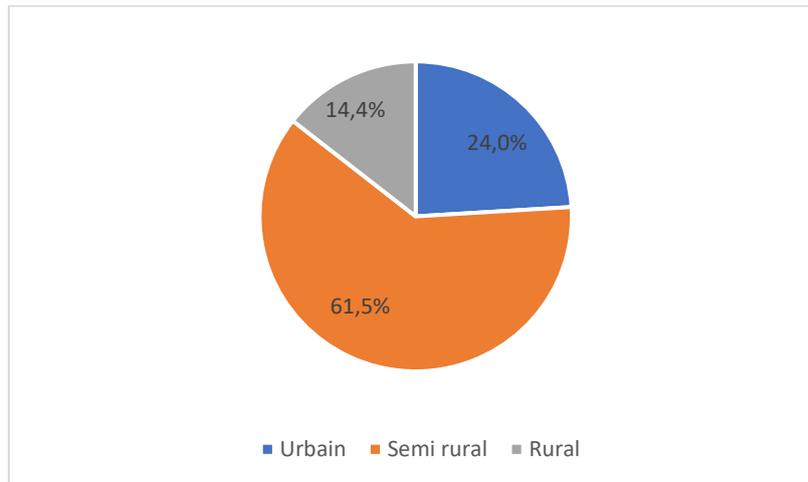
Figure 3 : Répartition des répondants en fonction de leur durée d'exercice



3.2.1.3 Milieu d'activité

Parmi les médecins répondants, 64 médecins (61,5%) avaient une activité en milieu semi rural, 25 (24%) en milieu urbain et 15 (14,4%) en milieu rural (cf. Figure 4).

Figure 4 : Répartition des répondants en fonction de leur milieu d'exercice

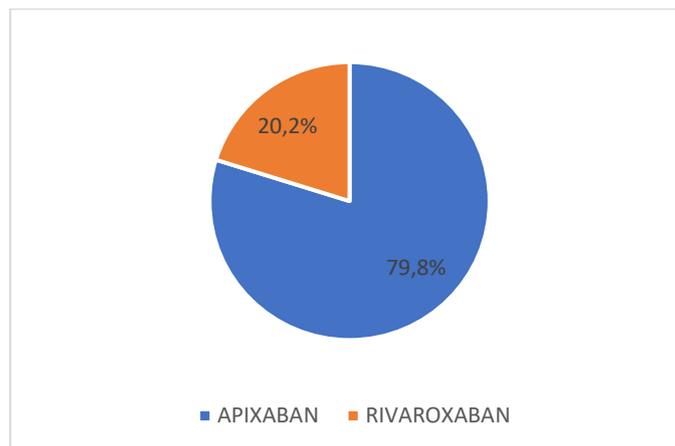


3.2.2 Pratiques de prescription

3.2.2.1 Anticoagulant oral privilégié par les médecins généralistes dans la FANV

Parmi les médecins répondant, 83 médecins (79,8%) prescrivait de façon majoritaire l'APIXABAN dans l'indication de FANV et 21 (20,2%) le RIVAROXABAN. Aucun médecin ne privilégiait le DABIGATRAN ou les AVK (cf. Figure 5).

Figure 5 : Répartition des anticoagulants oraux prescrits majoritairement par les répondants



3.2.2.2 Initiation d'AOD dans la FA

Parmi les répondants, 85 médecins (81,7%) déclaraient initier un traitement AOD lors de la découverte d'une FA. Parmi ces médecins, la fréquence d'initiation majoritaire était comprise

entre 2 et 6 fois par an pour 45 d'entre eux, une fois par an pour 38 d'entre eux et plus de 6 fois par an pour 2 médecins. Cette situation survenait donc entre une et six fois par an pour 97,6% d'entre eux (n=83).

Parmi les médecins qui n'initiaient pas de traitement par AOD, soit 19 des répondants (18,3%), les raisons suivantes étaient évoquées :

- Orientation vers le cardiologue (n=16)
- Orientation vers un service d'urgences (n=4)
- Un médecin déclarait ne jamais avoir rencontrer cette situation.

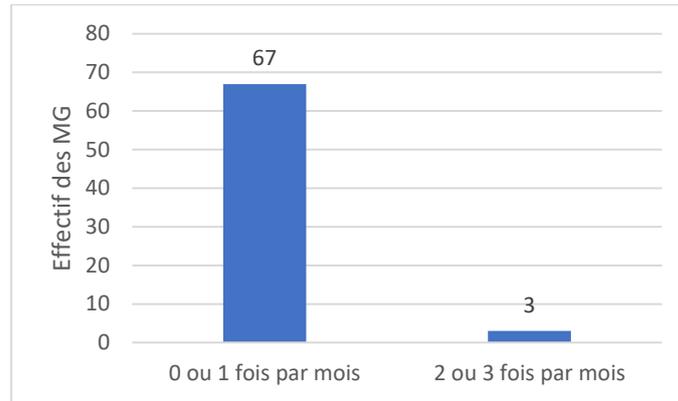
3.2.2.3 Fréquence de situations impliquant un AOD par semaine.

Parmi les médecins répondants, 63 médecins (60,6%) déclaraient rencontrer une situation impliquant la gestion d'un AOD plus de 5 fois par semaine, 28 (26,9%) entre 2 et 5 fois et 13 (12,5%) moins de 2 fois par semaine.

3.2.2.4 Modification de la posologie de l'AOD

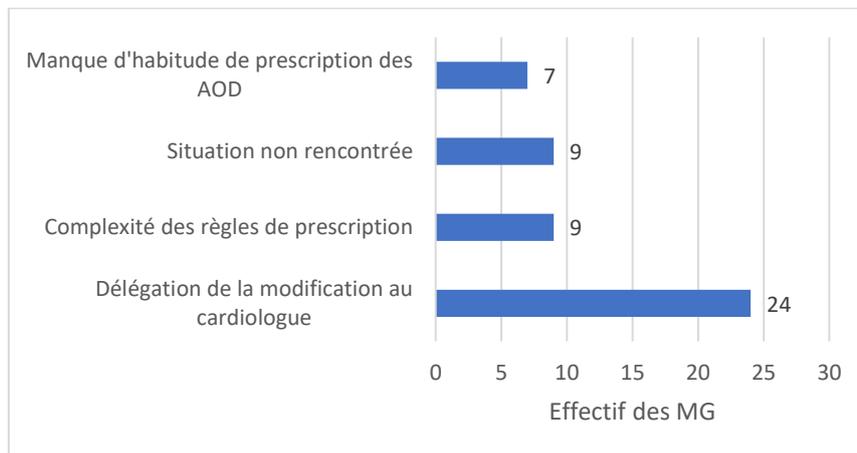
Parmi les médecins répondants, 70 médecins (67,3%) déclaraient être amenés à modifier la posologie de l'AOD et pour 67 d'entre eux cette situation se présentait une fois par mois maximum. Trois d'entre eux rapportaient rencontrer cette situation entre une et trois fois par mois (cf. Figure 6).

Figure 6 : Fréquence mensuelle de modification de la posologie des AOD parmi les répondants modifiant la posologie des AOD (n=70)



Les médecins ne modifiant pas la posologie de l'AOD, soit 34 médecins (32,7%), évoquaient les motifs suivants : la délégation du choix de posologie au cardiologue référent pour 24 d'entre eux, la complexité des règles de prescriptions pour 9 médecins, une situation non rencontrée pour 9 médecins et enfin un manque d'habitude de prescription pour 7 des répondants, étant entendu qu'un répondant pouvait proposer plusieurs arguments (cf. Figure 7).

Figure 7 : Représentation des arguments avancés par les répondants ne modifiant pas la posologie des AOD (n=34)

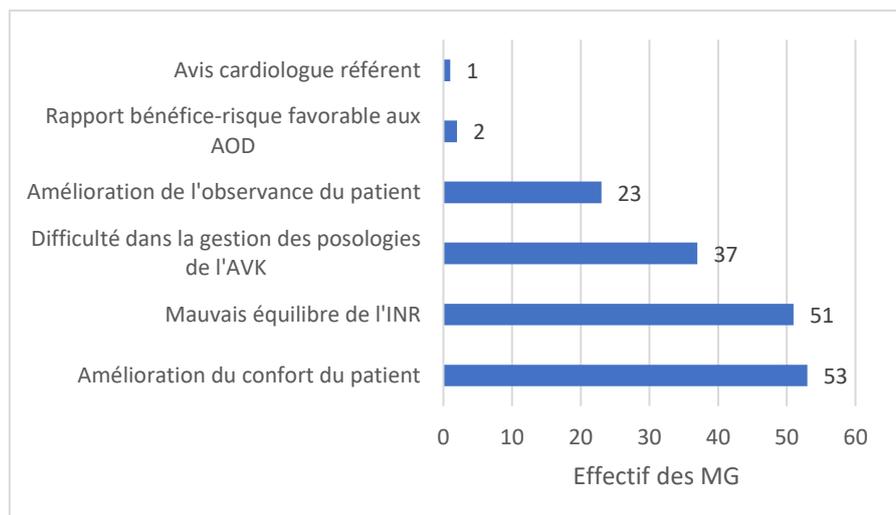


3.2.2.5 Substitution d'un AVK pour un AOD

Parmi les médecins répondants, 62 médecins (59,6%) déclaraient avoir déjà substitué un traitement par AVK pour un traitement par AOD.

Les raisons invoquées étaient les suivantes : le confort du patient (avec arrêt de la surveillance biologique de l'INR notamment) pour 53 répondants, le mauvais équilibre de l'INR pour 51 d'entre eux, l'amélioration de l'observance pour 23 répondants, un rapport bénéfice risque favorable aux AOD pour 2 d'entre eux et enfin, à la suite de l'avis du cardiologue référent pour un médecin (cf. Figure 8).

Figure 8 : Représentation des arguments avancés par les répondants ayant réalisés un changement AVK vers AOD (n=62)



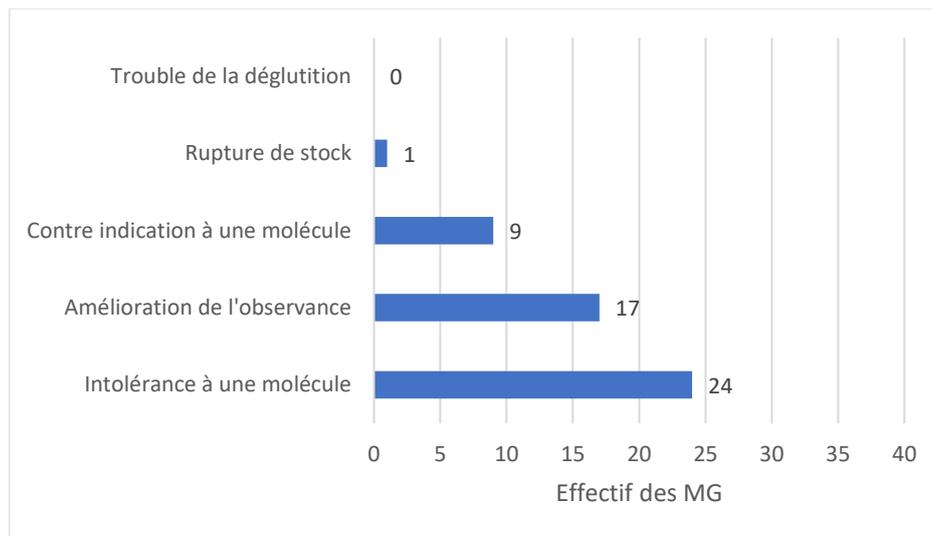
3.2.2.6 Substitution d'un AOD pour un autre AOD

Parmi les médecins répondants, 64 médecins (61,5%) déclaraient ne jamais avoir substitué un AOD pour un autre AOD.

Parmi les médecins ayant déjà réalisé une telle substitution, soit 40 médecins (38,5%), les arguments suivants étaient avancés : l'intolérance à une molécule pour 24 d'entre eux,

l'amélioration de l'observance (par la réduction du nombre de prise quotidienne par exemple) pour 17 médecins, une contre-indication formelle à une molécule pour 9 d'entre eux et enfin la rupture de stock sur une molécule pour un médecin. Aucun médecin ne justifiait son choix par des troubles de la déglutition (cf. Figure 9).

Figure 9 : Représentation des arguments avancés par les MG ayant réalisé une substitution d'AOD pour un autre AOD (n=40)



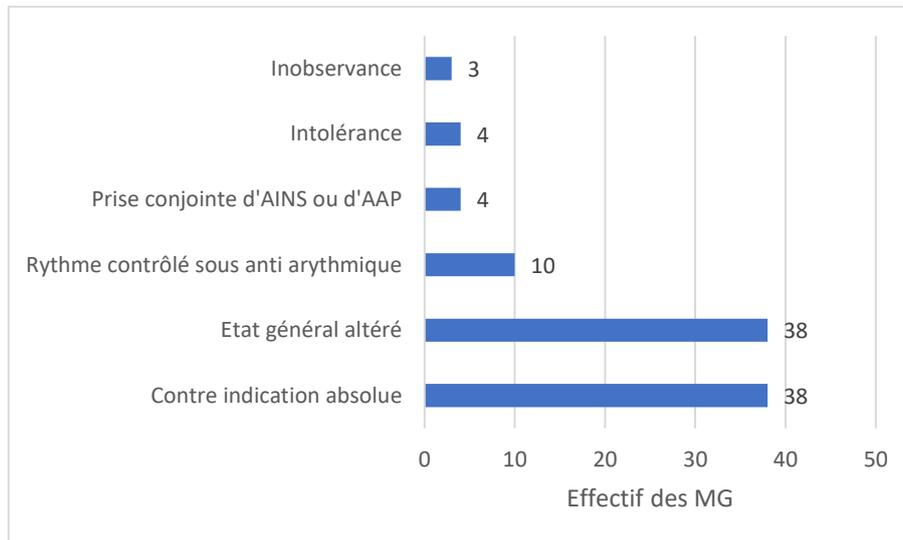
3.2.2.7 Arrêt définitif d'un AOD

Parmi les médecins répondants, 54 médecins (51,9%) déclaraient ne jamais avoir arrêté définitivement un AOD.

Parmi ceux qui avaient déjà arrêté définitivement un traitement par AOD, soit 50 médecins (48,1%), les arguments suivant étaient avancés : une contre-indication absolue à l'AOD pour 38 médecins, un état général altéré (un patient grabataire, présentant des chutes à répétitions ou des troubles cognitifs évolués par exemple) pour 38 d'entre eux, un rythme contrôlé sous anti arythmique seul pour 10 répondants, l'existence d'une prise conjointe d'anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou d'antiagrégant plaquettaire (AAP) pour 4 médecins, l'intolérance à la

molécule pour 4 répondants et enfin en raison d'une inobservance pour 3 d'entre eux (cf. Figure 10).

Figure 10 : Représentation des arguments évoqués par les MG ayant arrêté définitivement un AOD (n=50)



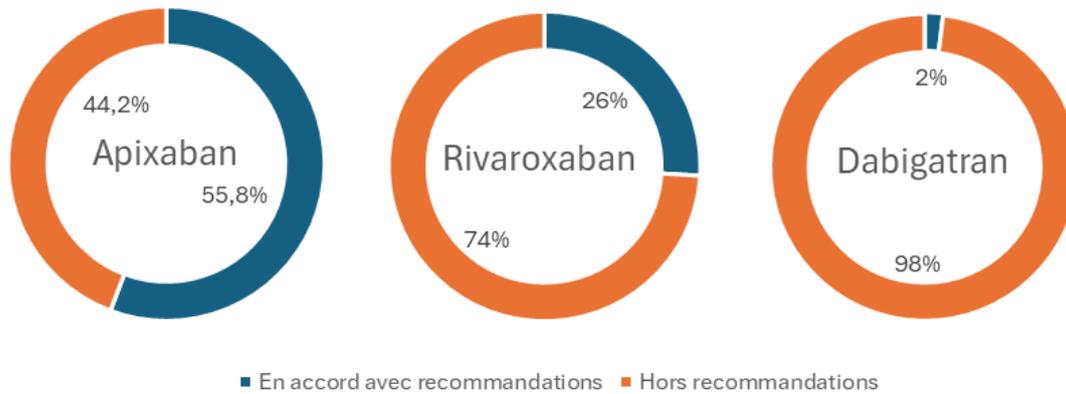
3.2.2.8 Traitement IPP et AOD

Parmi les médecins répondants, 56 médecins (53,8%) déclaraient adjoindre un traitement par inhibiteur de pompe à protons (IPP) au traitement par AOD sans précision sur le caractère systématique ou non de cette prescription.

3.2.3 Adaptation posologique

L'adéquation aux recommandations concernant les modifications posologiques des trois AOD dans la FA est détaillée dans les paragraphes suivants et représentée dans la Figure 11.

Figure 11 : Représentation de la proportion des MG connaissant les recommandations concernant la modification posologique des trois AOD dans la FA

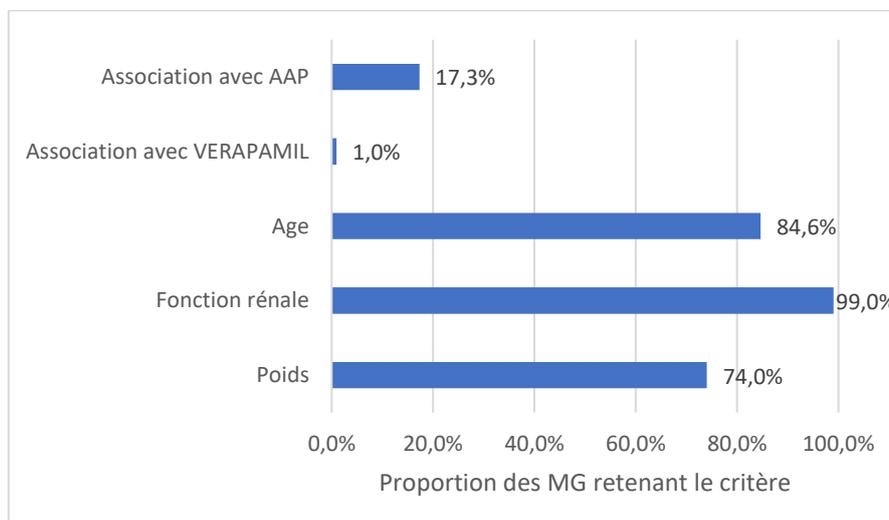


3.2.3.1 Recommandations pour l'adaptation posologique de l'APIXABAN dans la FA

Parmi les médecins répondants, concernant les critères justifiant une modification posologique de l'APIXABAN, 58 des médecins (55,8%) étaient en accord avec les recommandations (cf. Figure 11).

Le détail des éléments retenus par les MG pour le choix d'une modification de posologie de l'APIXABAN est récapitulé dans la Figure 12 ci-dessous.

Figure 12 : Représentation des critères retenus par les MG concernant la modification posologique de l'APIXABAN dans la FA

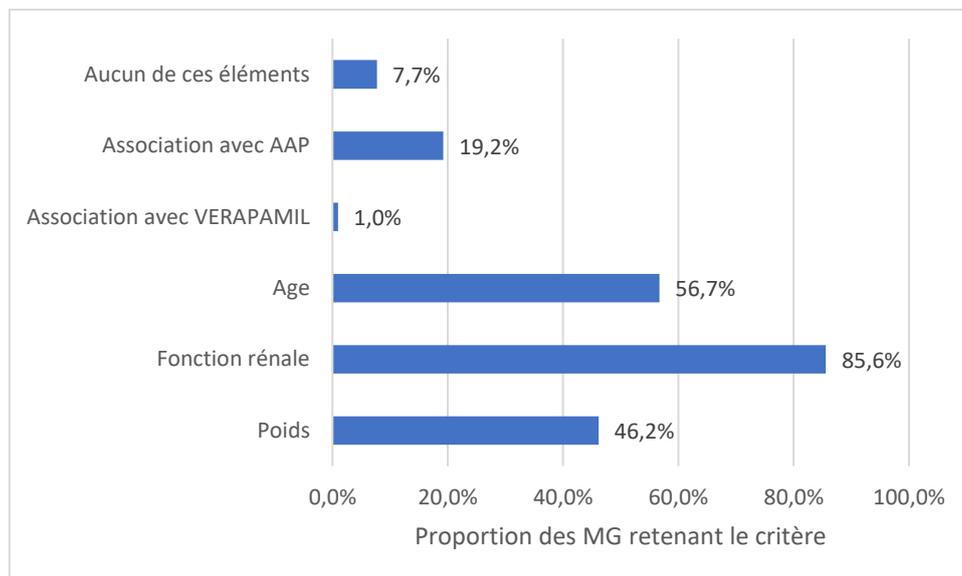


3.2.3.2 Recommandations pour l'adaptation posologique du RIVAROXABAN dans la FA

Parmi les médecins répondants, concernant l'élément justifiant une modification posologique du RIVAROXABAN, 27 médecins (26%) étaient en accord avec les recommandations (cf. Figure 11).

Le détail des éléments retenus par les MG pour le choix d'une modification de posologie de RIVAROXABAN est récapitulé dans la Figure 13 ci-dessous.

Figure 13 : Représentation des critères retenus par les MG concernant la modification posologique du RIVAROXABAN dans la FA

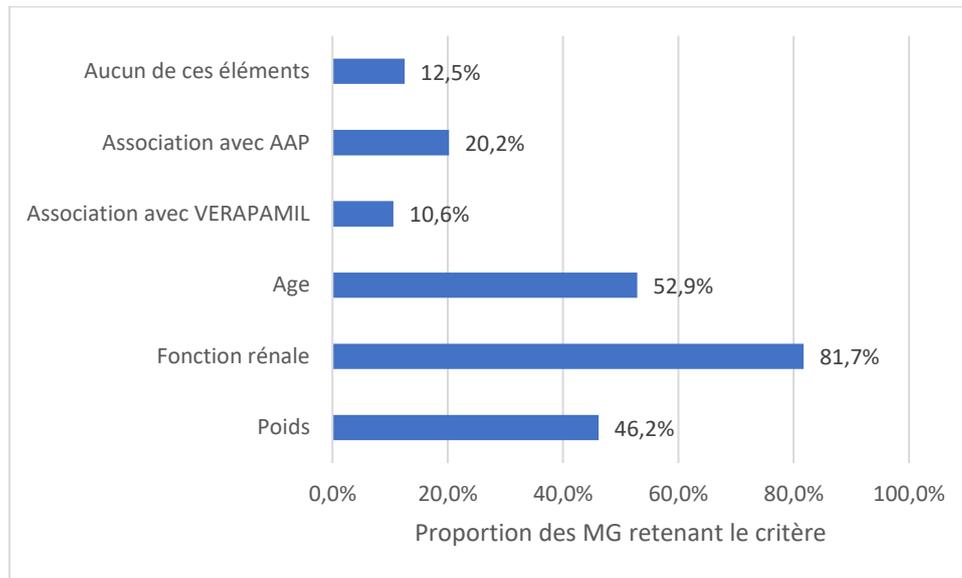


3.2.3.3 Recommandations pour l'adaptation posologique du DABIGATRAN dans la FA

Parmi les médecins répondants, concernant les éléments justifiant une modification posologique du DABIGATRAN, 2 médecins (2%) étaient en accord avec les recommandations (cf. Figure 11)

Le détail des éléments retenus par les MG pour le choix d'une modification de posologie du DABIGATRAN est récapitulé dans la Figure 14 ci-dessous.

Figure 14 : Représentation des critères retenus par les MG concernant la modification posologique du DABIGATRAN dans la FA

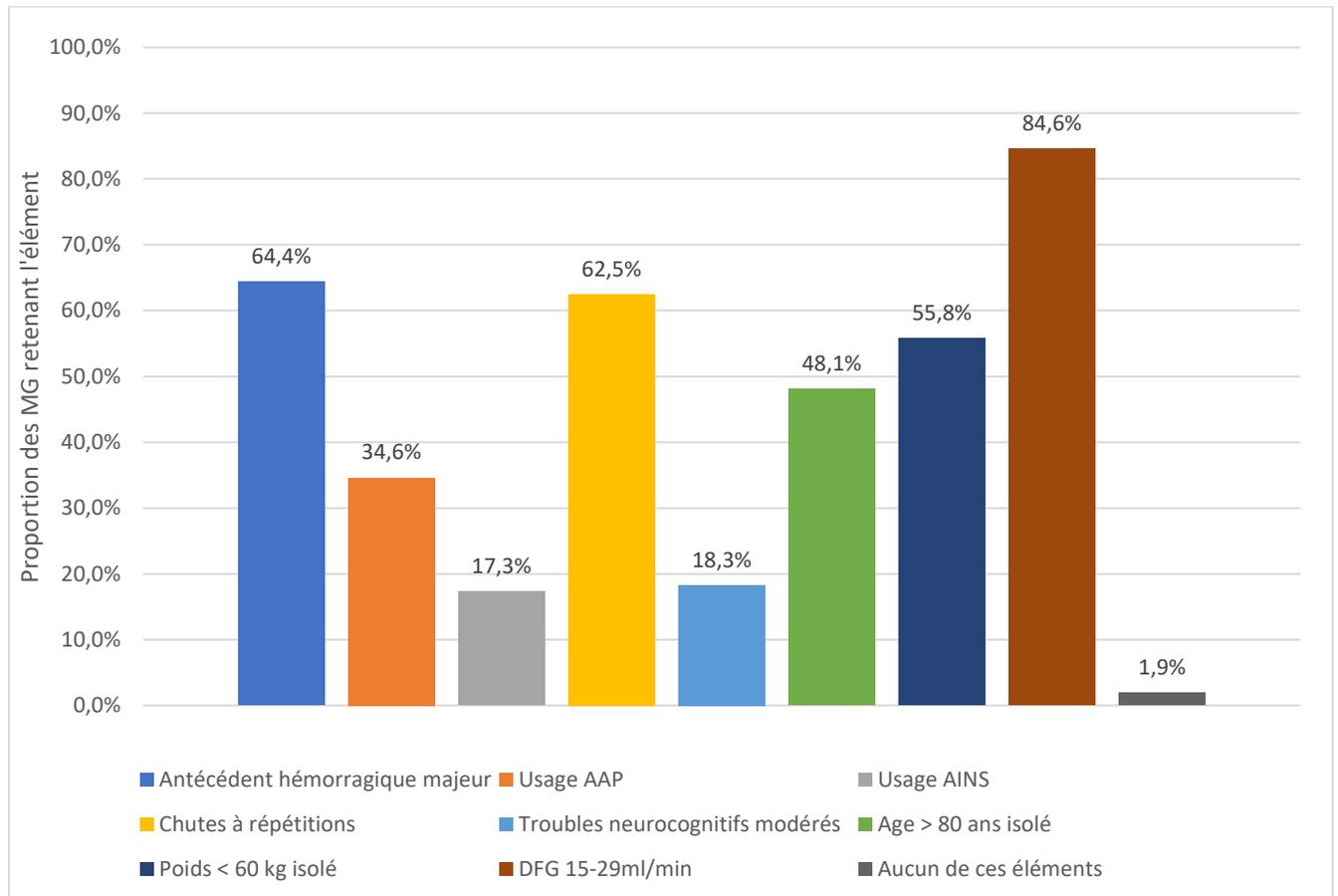


3.2.3.4 Éléments faisant privilégier la dose réduite pour l'APIXABAN et le RIVAROXABAN

Lorsque nous avons interrogé les MG sur les éléments qui les orientent spontanément dans leur pratique clinique courante vers la réduction de dose des anti Xa (APIXABAN et RIVAROXABAN), les trois principaux éléments retenus étaient : une **insuffisance rénale chronique sévère** avec DFG entre 15 et 29ml/min pour 88 MG (84,6%), un **antécédent hémorragique majeur** pour 67 répondants (64,4%), des **chutes à répétitions** pour 65 d'entre eux (62,5%).

Le détail des éléments retenus est présenté dans la Figure 15.

Figure 15 : Représentation des éléments orientant les MG vers la prescription d'une dose réduite d'APIXABAN et de RIVAROXABAN dans la FA

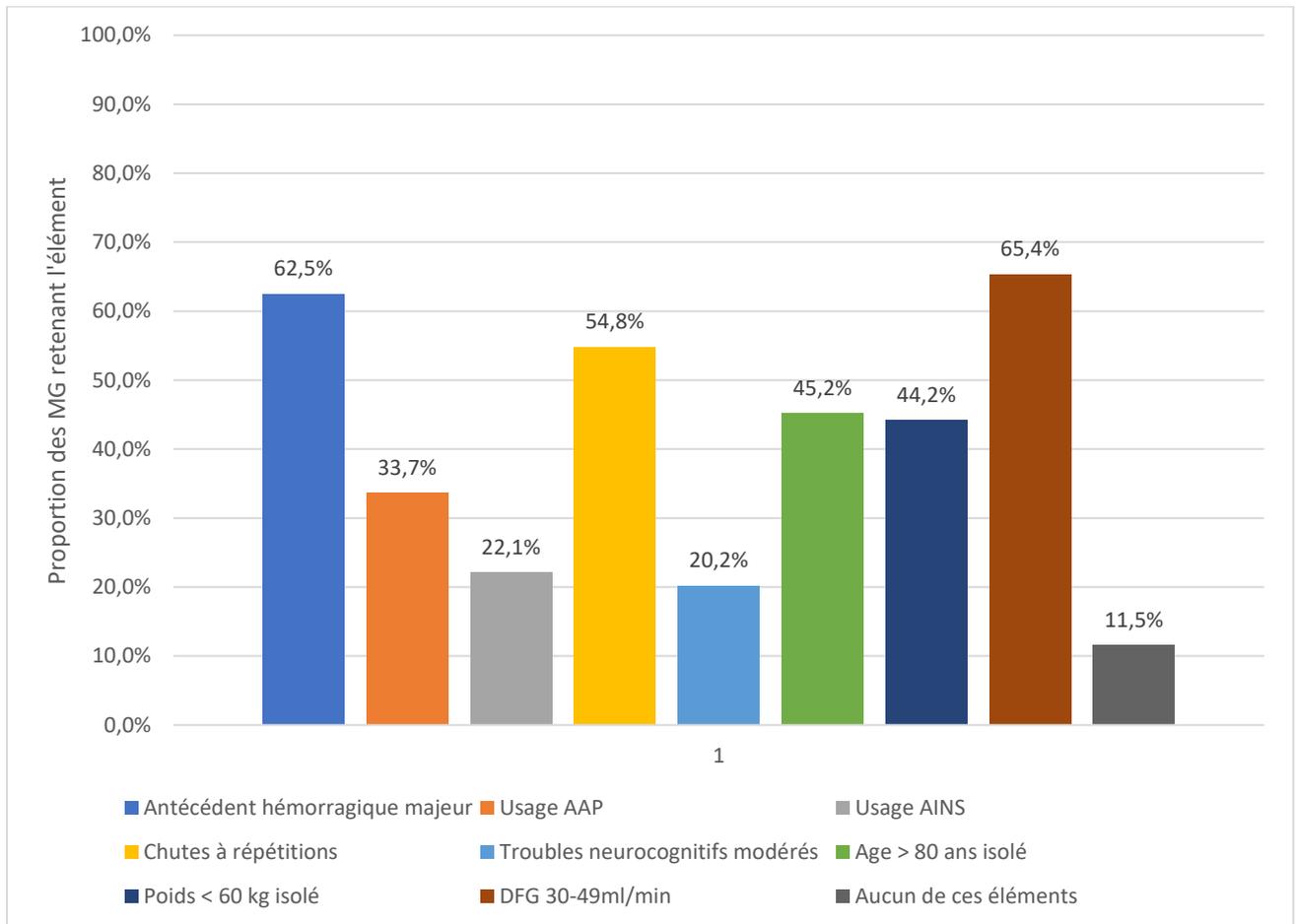


3.2.3.5 Éléments faisant privilégier la dose réduite pour le DABIGATRAN

Lorsque nous avons questionné les MG sur les éléments qui les orientent spontanément dans leur pratique clinique courante, vers la réduction de dose du DABIGATRAN, les trois principaux éléments retenus étaient : une **insuffisance rénale chronique modérée** avec DFG entre 30 et 49ml/min pour 68 MG (65,4%), un **antécédent hémorragique majeur** pour 65 répondants (62,5%), des **chutes à répétitions** pour 57 d'entre eux (54,8%).

Le détail des éléments retenus est présenté dans la Figure 16.

Figure 16 : Représentation des éléments orientant les MG vers la prescription d'une dose réduite de DABIGATRAN dans la FA



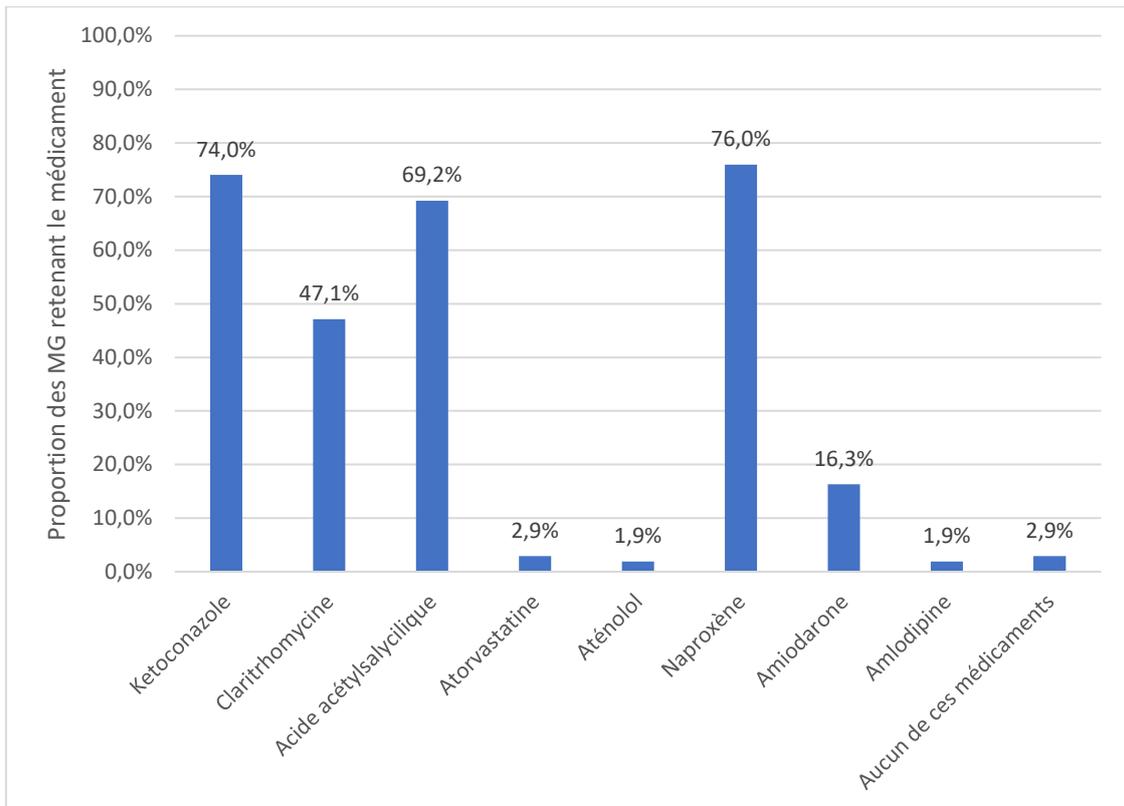
3.2.4 Pharmacologie

3.2.4.1 Interactions médicamenteuses

Concernant les médicaments considérés comme à risque d'interactions avec les AOD, trois ressortaient de façon majoritaire : le NAPROXENE pour 76% des MG (n=79), le KETOCONAZOLE par voie systémique pour 74% des MG (n=77) et l'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE pour 69,2% des MG (n=72).

La CLARITHROMYCINE et l'AMIODARONE retenaient respectivement l'attention de 47,1% (n=49) et 16,3% (n=17) médecins (cf. Figure 17).

Figure 17 : Répartition des réponses des MG concernant les médicaments considérés comme à risque d'interaction avec les AOD

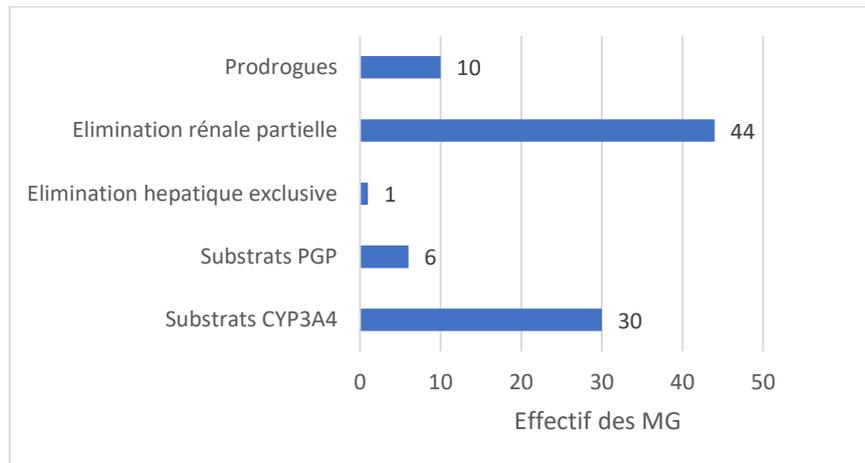


3.2.4.2 Pharmacologie de l'APIXABAN et du RIVAROVABAN

Près de la moitié des médecins interrogés (43,3%, n=45) déclarent ne pas connaître les propriétés pharmacologiques de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN.

Parmi les médecins proposant une réponse (soit 56,7%, n=59), les deux réponses retenues de façon majoritaire étaient **l'élimination rénale partielle** (n=44) et la **métabolisation des molécules par le cytochrome CYP3A4** (n=30) (cf. Figure 18)

Figure 18 : Représentation des éléments retenus par les MG proposant une réponse concernant la pharmacologie de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN (n=59)

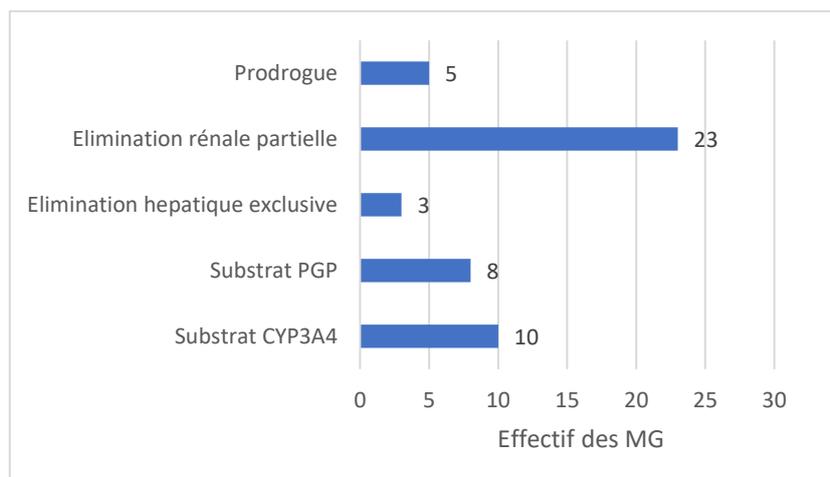


3.2.4.3 Pharmacologie du DABIGATRAN

Près de trois quarts des médecins interrogés (69,2%, n=72) déclarent ne pas connaître les propriétés pharmacologiques du DABIGATRAN.

Parmi les médecins proposant une réponse (soit 30,8%, n=32) la réponse retenue de façon majoritaire était **l'élimination rénale partielle** (n=26) (cf. Figure 19).

Figure 19 : Représentation des éléments retenus par les MG proposant une réponse concernant la pharmacologie du DABIGATRAN (n=32)



3.3 Analyse bivariée

3.3.1 Relation entre la connaissance des recommandations et l'AOD privilégié

La répartition de la proportion des MG connaissant les recommandations concernant les modifications posologiques de l'APIXABAN n'était pas significativement différente selon l'AOD prescrit de façon privilégiée par les médecins généralistes ($p=0,94$) cf. Tableau 4.

Tableau 4 : Connaissances des recommandations concernant la modification posologique de l'APIXABAN en fonction de l'AOD privilégié ($p=0,94$)

AOD prescrit de façon privilégiée	APIXABAN n (%)	RIVAROXABAN n (%)	Total n
Connaissance des recommandations de l'Apixaban			
Accord recommandations n	47 (56%)	11 (55%)	58
Hors recommandations n	37 (44%)	9 (45%)	46
Total n	84	20	104

Avec n correspondant à l'effectif et entre parenthèse la proportion basée sur l'AOD prescrit, $p=0,94$.

De la même façon, la répartition de la proportion des MG connaissant les recommandations de modifications posologiques du RIVAROXABAN n'était pas significativement différente suivant l'AOD prescrit de façon privilégiée par les médecins généralistes (26% pour le groupe privilégiant d'APIXABAN et 25% pour le groupe privilégiant le RIVAROXABAN, $p=0,91$) cf. Tableau 5.

Tableau 5 : Connaissances des recommandations concernant la modification posologique du RIVAROVABAN en fonction de l'AOD privilégié ($p=0,91$)

AOD prescrit de façon privilégiée	APIXABAN n (%)	RIVAROXABAN n (%)	Total n
Connaissance des recommandations du Rivaroxaban			
Accord recommandations n	22 (26%)	5 (25%)	27
Hors recommandations n	62 (74%)	15 (75%)	77
Total n	84	20	104

Avec n correspondant à l'effectif et entre parenthèse la proportion basée sur l'AOD prescrit, $p=0,91$.

3.3.2 Relation entre la connaissance des recommandations et la modification posologique effective.

La répartition de la proportion de MG connaissant les recommandations des modifications posologiques de l'APIXABAN n'était pas significativement différente entre le groupe réalisant les modifications et celui qui ne les réalisait pas (respectivement 57% versus 54%, $p=0,83$)

De la même façon, la répartition de la proportion de MG connaissant les recommandations des modifications posologiques du RIVAROXABAN n'était pas significativement différente entre le groupe réalisant les modifications et celui qui ne les réalisait pas (respectivement 29 % versus 20%, $p=0,32$)

3.3.3 Relation entre la connaissance des recommandations et l'initiation d'un AOD

La répartition de la proportion de MG connaissant les recommandations de prescription de l'APIXABAN n'était pas significativement différente en fonction du groupe initiant ou non un

AOD dans la FANV (58% pour le groupe initiant un AOD et 47% dans le groupe n'initiant pas, $p=0,41$)

De la même façon, la répartition de la proportion de MG connaissant les recommandations du RIVAOROXABAN n'était pas significativement différente entre les groupes introduisant un AOD ou non (25% pour le groupe initiant un AOD et 32% dans le groupe n'initiant pas, $p=0,52$).

3.3.4 Relation entre la connaissance des recommandations et la durée d'exercice.

La répartition de la proportion de MG connaissant les recommandations de l'APIXABAN était significativement différente entre les groupes selon leur durée d'exercice ($p=0,015$) cf. Tableau 6.

Tableau 6 : Connaissance des recommandations concernant la modification posologique de l'APIXABAN en fonction de la durée d'exercice ($p=0,015$)

Durée d'exercice	Moins de 5 ans n (%)	Entre 5 et 15 ans n (%)	Plus de 15 ans n(%)	Total
Connaissance des recommandations de l'Apixaban				
Accord recommandations n	45 (63%)	10 (53%)	3 (21%)	58
Hors recommandations n	26 (37%)	9 (47%)	11 (79%)	46
Total n	71	19	14	104

Avec n correspondant à l'effectif et entre parenthèse la proportion basée sur la durée d'exercice, $p=0,015$.

Cette différence de répartition n'était pas significative concernant le RIVAROXABAN avec 28% de connaissance des recommandations dans le groupe moins de 5 ans, 21% dans le groupe entre 5 et 15 ans, et 21% dans le groupe plus de 15 ans, $p=0,83$.

3.3.5 Relation entre la connaissance des recommandations et le milieu d'activité

La répartition de la proportion de MG connaissant les recommandations concernant les modifications posologiques de l'APIXABAN n'était pas significativement différente en fonction du milieu d'activité du répondant (59% pour le groupe semi rural, 56% pour le groupe urbain, 40% pour le groupe rural ; $p=0,40$).

La répartition de la proportion de MG connaissant les recommandations concernant les modifications posologiques du RIVAROXABAN n'était pas significativement différente en fonction du milieu d'activité du répondant (23% pour le groupe semi rural, 24% pour le groupe urbain, 40% pour le groupe rural ; $p=0,41$).

3.3.6 Relation entre la durée d'exercice, la connaissance des recommandations et le changement AVK pour AOD

3.3.6.1 Durée d'exercice et changement AVK pour AOD

La répartition de la proportion des MG réalisant des changements AVK vers AOD était significativement différente en fonction de la durée d'exercice du répondant avec 100% des MG qui avait réalisé ce type de changement pour le groupe plus de 15 ans, 84% pour le groupe 5-15 ans et 45 % pour le groupe moins de 5 ans, $p<0,001$) cf. Tableau 7.

Tableau 7 : Réalisation de changement AVK vers AOD en fonction de la durée d'exercice ($p < 0,001$)

Durée d'exercice \ Changement AVK vers AOD	Moins de 5 ans n (%)	Entre 5 et 15 ans n (%)	Plus de 15 ans n (%)	Total
Oui	32 (45%)	16 (84%)	14 (100%)	62
Non	39 (55%)	3 (16%)	0 (0%)	42
Total	71	19	14	104

Avec n correspondant à l'effectif et entre parenthèse la proportion basée sur la durée d'exercice, $p < 0,001$.

3.3.6.2 Connaissance des recommandations et changement AVK pour AOD.

Il n'existait pas de différence significative entre la connaissance des recommandations de modifications posologiques des AOD et la réalisation d'un changement AVK pour AOD, tant pour l'APIXABAN (55% de connaissance des recommandations dans le groupe réalisant les changements et 57% dans le groupe ne réalisant pas de changement, $p=0,83$) que pour le RIVAROXABAN (26% de connaissance des recommandations dans le groupe réalisant les changements et 26% dans le groupe ne réalisant pas de changement, $p=0,97$).

4 Discussion

4.1 Résultats principaux

4.1.1 Pratiques de prescription

Notre étude menée sur une population de médecins généralistes alsaciens exerçant exclusivement en ambulatoire comprenait 104 médecins.

Dans l'indication de la fibrillation atriale non valvulaire, le traitement anticoagulant oral privilégié était l'APIXABAN pour près de 8 médecins sur 10 et le RIVAROXABAN pour 2 médecins sur 10. Aucun médecin ne privilégiait les AVK ou le DABIGATRAN.

L'initiation d'un traitement anticoagulant oral dans l'indication de FANV était une situation rencontrée par 81,7% des médecins et ce, moins de 6 fois dans l'année pour la quasi-totalité d'entre eux (97,3%).

Une situation clinique impliquant un AOD était une condition fréquente puisqu'elle survenait plus de 5 fois par semaine pour près de 60,6% des médecins interrogés.

Deux tiers des médecins interrogés (66,7%) déclaraient modifier la posologie d'un AOD dans l'indication de FANV. Cette situation était cependant rare puisque qu'elle ne survenait qu'une fois par mois au maximum pour la quasi-totalité de ces médecins (95,7%).

4.1.2 Connaissance des recommandations

L'APIXABAN était donc l'AOD privilégié par les médecins généralistes dans la FANV et également celui dont les recommandations de modification posologique étaient le mieux connues avec 55,8% des interrogés maîtrisant ces recommandations contre 26% pour le RIVAROXABAN et seulement 2% pour le DABIGATRAN.

Seule la durée d'activité semblait exercer une influence significative sur la connaissance des recommandations de l'APIXABAN. Plus le médecin exerçait depuis un faible nombre d'années, mieux ils connaissaient les recommandations ($p=0,015$). Cette différence n'était pas significative concernant le RIVAROXABAN ($p=0,83$).

4.1.3 La fonction rénale : un élément central et bien connu

L'adaptation posologique à la fonction rénale semble être l'élément le mieux maîtrisé par les médecins généralistes puisque 99% le retenaient comme critère de modification posologique d'après les recommandations pour l'APIXABAN et 85,6% pour le RIVAROXABAN. De la même façon, c'était l'élément principal qui émergeait lorsque que nous avons interrogé les médecins sur les éléments qui, en pratique clinique courante, les orientaient vers une réduction de dose. Enfin, ce constat est étayé par les réponses concernant la pharmacologie des AOD puisque, parmi les médecins généralistes qui proposaient une réponse, c'est l'élimination rénale partielle des AOD qui revenait le plus (respectivement 44 MG sur 59 pour les antis Xa et 23 sur 32 pour le DABIGATRAN).

4.2 Forces et limites de l'étude

4.2.1 Forces

4.2.1.1 Une étude au plus proche du prescripteur

Notre étude a permis de questionner directement les médecins généralistes sur leur pratique de prescriptions et leur connaissance des AOD dans la FA. Comme nous l'avons constaté, la plupart des études qui s'intéressaient aux posologies des AOD dans la FA sont basées soit sur

des registres de grandes échelles, soit sur des données hospitalières (63–67). Notre étude, plus proche du prescripteur ambulatoire, a permis d’esquisser des clés de compréhension sur les dosages inappropriés retrouvés fréquemment dans la littérature. Ainsi nous avons pu mettre en évidence, dans la population interrogée, à la fois une méconnaissance partielle des recommandations mais également d’autres éléments, hors recommandations, qui orientent le prescripteur vers le choix d’une dose réduite tel qu’un antécédent d’hémorragie majeure, des chutes à répétitions ou encore un âge supérieur à 80 ans.

Ces éléments cliniques peuvent participer à la prescription volontaire d’une dose réduite en dépit des recommandations pour certains patients perçus comme à haut risque hémorragique par le clinicien. Cette hypothèse de sous dosage intentionnel avait déjà été mise en évidence par *Mario Bo et Al* dans une revue de la littérature en 2020. Les auteurs s’étaient intéressés aux sous dosages des AOD dans la FANV au sein d’études robustes de « vie réelle » réalisées entre 2010 et 2020. Ils avaient alors démontré qu’il existait des conditions surreprésentées chez les patients sous dosés en AOD comme un âge avancé, le sexe féminin, un antécédent hémorragique ou encore l’usage d’AAP ou d’AINS, sous tendant l’idée d’une intentionnalité dans la prescription d’une dose réduite (62).

4.2.1.2 APIXABAN : l’AOD privilégié au niveau national

Dans notre étude, l’AOD prescrit de façon privilégiée dans la FA par les médecins généralistes alsaciens interrogés était l’APIXABAN puisqu’il était prescrit de façon majoritaire pour 79,2% d’entre eux et le RIVAROXABAN pour 20,8% des répondants. Cet ordre de grandeur est concordant avec les données nationales en matière de prescription d’AOD en médecine de ville. En effet, selon la base de données Medic’AM gérée par l’Assurance Maladie qui s’intéresse aux médicaments délivrés par les pharmacies de ville au niveau national, la répartition du nombre de boîtes d’AOD délivrées sur l’année 2023 était la suivante : 60,5% pour

l'APIXABAN, 34,7% pour le RIVAROXABAN et 4,8% pour le DABIGATRAN (71). Néanmoins cette comparaison présente une limite puisque l'indication du traitement n'est pas précisée dans cette base de données. A titre comparatif, en 2018 en France, sur 225 747 prescriptions d'ACO pour une découverte de FA, 87,1% étaient représentées par un AOD (dont 49,1% par l'APIXABAN, 32,8% par le RIVAROXABAN et 5,2% par DABIGATRAN) et dans 12,9% des cas par un AVK (72).

4.2.2 Limites

4.2.2.1 Taux de réponses faible et biais de sélection

Du fait des modalités internes à notre étude basée sur un auto-questionnaire en ligne nous n'avons pu obtenir qu'un faible taux de réponses. Celui-ci est inhérent aux questionnaires en ligne qui permettent de toucher une large population mais assortis souvent d'un taux de réponses limité. Ainsi, sous réserve d'avoir pu atteindre, par nos moyens de diffusions, les 1841 médecins généralistes alsaciens libéraux exclusif, notre taux de réponses s'élevait à 5,6% de la population étudiée. Ce faible taux de réponse a mené à un manque de puissance de notre étude, et qui de plus ne nous permet pas d'exclure un biais de sélection.

En effet, nous avons observé dans notre population de répondants une forte proportion de jeunes médecins (68,3%) exerçant depuis moins de 5 ans ainsi qu'une majorité de remplaçants (52,9%). Or, la démographie des médecins généralistes alsaciens est composée majoritairement de médecins de plus de 50 ans exerçant depuis une période plus longue et de médecins installés (68).

Une des hypothèses avancées est celle d'un biais de non-réponse et d'auto-sélection. Ainsi, les jeunes médecins pourraient se sentir plus concernés par un questionnaire de thèse diffusé par l'un de leur confrère à travers une identification plus facile à ce dernier. De plus, les médecins

exerçant depuis moins de 5 ans ont réalisé leur cursus médical au moment de l'arrivée sur le marché des AOD, ce qui a pu participer à l'intérêt porté à notre étude. Cette hypothèse est par ailleurs confortée par le fait que les médecins les plus jeunes connaissaient mieux les recommandations concernant l'APIXABAN.

Nous avons tenté de limiter ce biais par les multiples relances effectuées ainsi que par un mode de recueil des réponses intuitif et ergonomique afin de faciliter le rôle du répondant qui pouvait, par exemple, répondre à notre enquête sur son smartphone. Toutefois, nous n'avons pas pu exclure ce biais de sélection.

Cette limite diminue la représentativité de l'échantillon des répondants et ainsi son extrapolation à une population plus large et par conséquent sa validité externe.

4.2.2.2 Biais d'information

En raison du caractère déclaratif des réponses et du recueil de données basé sur un auto-questionnaire, un biais d'information peut exister. En effet, notre questionnaire n'était pas standardisé et a été conçu spécifiquement pour ce travail de recherche. Le nombre de questions pouvant s'élever jusqu'à 24 en fonction des modalités de réponse, un biais de mémorisation a également pu intervenir.

Nous avons tenté de limiter ce biais d'information par les prétests et relectures effectuées en amont de la diffusion du questionnaire ainsi qu'en le concevant de façon claire, concise, subdivisée en quatre parties distinctes. Le biais d'évaluation subjectif de l'investigateur était réduit par une majorité de réponses fermées et un questionnaire rempli seul par le répondant. Un rappel du contexte et des concepts pouvant poser des difficultés a été fait en début de questionnaire et préalablement à certaines questions pour limiter le biais d'information.

4.2.3 Le médecin généraliste : un rôle central mais non exclusif

Dans notre étude, nous avons observé qu'une grande majorité des médecins généralistes (81,7%) initiait un AOD devant la découverte d'une fibrillation atriale avec indication d'anticoagulation. De la même façon, 67,3% des répondants déclaraient modifier la posologie de l'AOD, même si cette situation s'avérait rare (maximum une fois par mois pour 95,7% d'entre eux). Parmi les médecins qui n'initiaient pas d'AOD dans cette indication, 16 médecins orientaient vers le cardiologue et parmi ceux qui ne modifiaient pas la posologie, 24 déléguaient ce choix au cardiologue référent.

Les cardiologues jouent un rôle majeur tant dans l'initiation des AOD que dans le suivi au long cours. On peut supposer que, du seul fait de leur spécialité, ils sont amenés à gérer ces situations de façon plus fréquente et possèdent une meilleure expérience concernant ces molécules. Or, notre étude s'est interrogée spécifiquement sur la question des médecins généralistes ce qui limite l'extrapolation des données à l'ensemble des prescripteurs.

4.3 Interactions médicamenteuses et pharmacologie

4.3.1 Interactions médicamenteuses

Notre question portant sur les interactions médicamenteuses des AOD proposait 8 médicaments dont 5 sont considérés comme à risque d'interaction avec les AOD selon l'Association Européenne du Rythme Cardiaque (EHRA) (73) (cf. Annexe 5). Le KETOCONAZOLE, la CLARITHROMYCINE, le NAPROXENE et l'AMIODARONE présentent un risque d'interaction d'ordre pharmacocinétique par leur compétition avec la PGP ou l'inhibition du CYP3A4, tandis que l'ACIDE ACETYLSALYCILIQUE et le NAPROXENE présentent des interactions d'ordre pharmacodynamique avec une augmentation du risque hémorragique (74).

Dans notre panel de répondants, la connaissance du risque d'interaction des AOD avec l'ACIDE ACETYLSALYCIQUE, le KETOCONAZOLE et le NAPROXENE peut être considérée comme bonne avec 69,2% à 76% des médecins répondants connaissant ces interactions.

En revanche, la connaissance du risque d'interaction était moindre pour d'autres molécules comme la CLARITHROMYCINE avec 47,1% des répondants qui retenaient cette réponse et surtout l'AMIODARONE avec uniquement 16,3% des répondants qui déclaraient connaître ce risque.

Une des hypothèses émises concernant l'AMIODARONE est le fait que leur association est fréquente dans le cadre de la prise en charge de la FA (1) ce qui pourrait banaliser le risque d'interaction aux yeux du prescripteur. Cette association engendre pourtant un surrisque de complications hémorragiques reconnu dans la littérature (75,76).

4.3.2 Pharmacologie des AOD

Concernant les anti-Xa (APIXABAN et RIVAROXABAN), 43,3% des répondants déclaraient ne pas connaître leur pharmacologie et ce pourcentage s'élevait jusqu'à 69,2% pour le DABIGATRAN. Parmi les MG proposant une réponse, l'élimination rénale partielle était l'élément de mieux connu.

Trente médecins reconnaissaient les anti-Xa comme étant des substrats du CYP3A4. Le fait que les AOD sont des substrats de la PGP était méconnu (respectivement 6 et 8 médecins pour les anti-Xa et le DABIGATRAN), ce qui est pourtant le cas des trois AOD (60).

La méconnaissance plus marquée concernant la pharmacologie du DABIGATRAN pourrait s'expliquer par le fait que cette molécule reste peu prescrite tant au niveau national (71) que

dans notre étude, et donc que l'intérêt porté à sa pharmacologie est limité chez le prescripteur. Cette hypothèse est confortée par ailleurs par la faible connaissance des recommandations de modification posologique du DABIGATRAN, seulement 2% dans notre étude.

Comme nous l'avons constaté, la PGP et le CYP3A4 jouent un rôle prépondérant dans le risque d'interaction médicamenteuse de ces molécules (cf. Annexe 5). Il est possible que la connaissance de la pharmacologie des AOD contribue à l'évaluation du risque d'interaction médicamenteuse, notamment concernant les interactions d'ordre pharmacocinétique impliquant la PGP et le CYP3A4.

Par conséquent, une meilleure connaissance de la pharmacologie des AOD permettrait d'améliorer la prise de conscience du risque d'interactions médicamenteuses et donc un meilleur suivi des patients à risque.

4.4 Dosages inappropriés et implications cliniques

4.4.1 Posologie inappropriée : une problématique non négligeable

Nous avons vu précédemment qu'il existait, dans les études de « vie réelle », une part importante de prescriptions d'AOD dans la FANV qui présentaient des posologies dites inappropriées, c'est-à-dire non conformes aux recommandations en vigueur. Dans un souci de clarté, les termes de sous dosage et de surdosage seront utilisés pour qualifier respectivement la prescription d'une dose réduite lorsqu'une dose standard est préconisée par les recommandations et la prescription d'une dose standard lorsqu'une dose réduite est préconisée.

La problématique des posologies inappropriées a donc déjà été bien documentée dans la littérature et cette part de prescription est variable selon les études. Ainsi, *Steinberg et Al* en 2016 retrouvaient 12,8% de dosages inappropriés (9,4% de sous dosage et 3,4% de surdosage)

à partir du registre ORBIT II AF sur 7925 patients aux USA. Cette part montait à 32% (18% sous dosage et 15% surdosage) dans l'étude de *Ruiz Ortiz et Al* basée sur le registre FANTASIIA 2 en 2017 en Espagne, et jusqu'à 39% de sous dosage dans l'étude israélienne d'*Arbel et Al* menée sur 8425 patients en 2019 (66,77,78).

De façon plus locale, une étude menée sur l'APIXABAN aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en 2017 retrouvait 21,2% de posologies inappropriées (19,8% de sous dosage et 1,4% de surdosage) sur 666 prescriptions de sortie d'hospitalisation (79).

Notre travail permet de proposer des pistes de compréhension pour expliquer ces nombreuses posologies inappropriées constatées en « vie réelle ». Il existerait une méconnaissance partielle des recommandations pouvant conduire à des erreurs de prescriptions mais également des éléments, hors recommandations, qui orienteraient intentionnellement le prescripteur vers une dose réduite.

4.4.2 Implications cliniques

Ce sujet des posologies inappropriées n'a cependant d'intérêt que si celles-ci sont responsables d'implications cliniques néfastes pour le patient. C'est pourquoi plusieurs études d'impact ont été réalisées. Leurs résultats sont discordants :

-*Steinberg et Al* retrouvaient une tendance, non significative après ajustement, à l'augmentation des événements indésirables (complication thromboembolique et décès) parmi les patients sous dosés (80).

-*Arbel et al* retrouvaient, parmi les patients sous dosés, une augmentation significative de leur critère composite associant mortalité, AVC et infarctus du myocarde (78).

-*Yao et al* retrouvaient un surrisque d'hémorragie majeure parmi les patients surdosés sans bénéfice sur l'efficacité dans la prévention des complications ischémiques ainsi qu'une augmentation du risque d'AVC ischémique sans différence sur le risque hémorragique parmi les patients sous dosés (67).

-*Amarenco et al* objectivaient une augmentation significative des hémorragies majeures, des AVC et embolies systémiques et des décès parmi les patients sous dosés sans que cette différence ne soit significative après analyse multivariable, sous tendant l'idée que ces différences pourraient être dues à d'autres caractéristiques des patients que le sous dosage en lui-même (81).

-*Cheng et al*, en 2019, retrouvaient une augmentation significative du taux d'AVC ischémique parmi les patients sous dosés (82).

Ces études, parfois aux résultats contradictoires, présentent certaines limites inhérentes à leur caractère majoritairement observationnel et rétrospectif. De plus, leurs méthodes d'évaluation et de jugement des critères principaux sont protéiformes et les recommandations de modifications posologiques peuvent différer en fonction des pays, rendant parfois difficile l'interprétation des résultats. Ces résultats divergents ont justifié, dans un esprit de synthèse, la réalisation de revues de la littérature.

Santos et Al en 2019 ont ainsi réalisé une revue systématique de la littérature sur 75 études s'intéressant aux conséquences des dosage inappropriées dans les études de « vie réelle ». Ils concluent que les posologies inappropriées semblent être associées à un surrisque d'événement indésirable. Le sous dosage pourrait impliquer un surrisque d'AVC proche de 5 ainsi qu'une augmentation des hospitalisations et, de façon moins intuitive, des complications hémorragiques. Les surdosages quant à eux, s'accompagneraient d'une augmentation de la mortalité et des complications hémorragiques (83).

De façon similaire, *Mario Bo et Al* en 2020, dans une revue de la littérature s'intéressant exclusivement aux sous dosages des AOD concluent que, sous réserve d'études observationnelles, il existe des preuves consistantes dans la littérature pour affirmer que ces sous dosages peuvent être associés à une diminution de leur efficacité sans pour autant améliorer leur profil de sécurité (62).

Enfin une méta-analyse menée par *Kido et Al* en 2021 portant sur 16 études s'intéressant au devenir des patients sous dosés comparativement à ceux bénéficiant d'une posologie appropriée, démontrait une augmentation significative des événements ischémiques (AVC et embolie systémique) chez les patients sous dosés sans augmentation des complications hémorragiques majeures (84).

Il semblerait donc, au vu de la littérature actuelle, que la position à adopter par le clinicien devrait être celle d'une prescription d'AOD au plus proche des recommandations en vigueur. Le pronostic du patient s'en trouverait amélioré tant au niveau de l'efficacité, par une meilleure couverture du risque ischémique, qu'au niveau de la sécurité, en réduisant la survenue d'événements indésirables.

Dans notre étude, nous avons montré qu'il existait, parmi notre population de répondants, une méconnaissance des recommandations concernant la modification posologique des AOD dans la FA. Optimiser cette connaissance pourrait permettre d'augmenter le nombre de posologies conformes aux recommandations et, *in fine*, d'améliorer le rapport bénéfice-risque de ces prescriptions.

4.5 Idées reçues ou préoccupations légitimes ?

4.5.1 Chutes à répétition

Dans notre étude, respectivement pour les anti-Xa et le DABIGATRAN, 62,5% et 54,8% des répondants considéraient que les chutes à répétition étaient un argument faisant privilégier la prescription d'une dose réduite d'AOD.

Or, déjà en 1999 *Man-Son-Hing et al* avaient démontré qu'il faudrait pour un patient âgé et chuteur, 295 chutes sur un an pour que le bénéfice d'un traitement ACO par AVK soit contre balancé par le risque d'hémorragie intracrânienne. (85)

Ces données ont depuis été confortées dans la littérature par différentes études qui ont prouvé qu'il n'existait pas de surrisque significatif d'hémorragie majeure chez les patients sous ACO à haut risque de chutes (86,87). Par conséquent, les chutes à répétitions ne doivent pas être considérées comme une contre-indication à un traitement anticoagulant et la réduction de dose n'est pas justifiée sur ce seul critère (87).

4.5.2 Troubles neurocognitifs

Dans notre étude, près d'un médecin sur cinq (18,3% pour les anti-Xa et 20,2% pour le DABIGATRAN) considérait que les troubles neurocognitifs majeurs au stade modéré, c'est-à-dire avec un Mini-Mental State Examination (MMSE) compris en 10 et 20, pouvaient être un argument en faveur d'une réduction de dose de l'AOD.

Nous avons vu que la FA était un facteur de risque d'apparition et d'aggravation des troubles neurocognitifs (28–31). De plus, la prise en charge précoce de la FA, notamment par une anticoagulation orale bien menée pourrait permettre de ralentir le déclin cognitif (87,88). A ce

jour, sur le seul critère des TNC majeurs au stade modéré, il semble donc être dans l'intérêt du patient d'optimiser son traitement plutôt que de réduire la dose d'AOD ou d'arrêter l'ACO.

4.5.3 Antécédent hémorragique majeur

Une hémorragie majeure chez un patient non chirurgical est définie selon la Société Internationale de Thrombose et de l'Hémostase (ISTH) par un ou plusieurs des critères suivants (89) :

-Une hémorragie fatale.

-Une hémorragie symptomatique dans une localisation critique (intracrânienne, intramédullaire, intra-oculaire, rétropéritonéale, intra articulaire, péricardique ou intramusculaire entraînant un syndrome des loges).

-Une hémorragie entraînant une chute de l'hémoglobémie de 2g/dL ou plus ou qui mène à une transfusion de deux concentrés de globules rouges au moins.

Dans notre étude, une majorité de médecins déclarait qu'un antécédent d'hémorragie majeure chez un patient était un argument qui pouvait leur faire privilégier la dose réduite tant pour les anti-Xa (64,4% des répondants) que pour le DABIGATRAN (62,5%).

Ces hémorragies majeures sont un événement particulièrement étudié dans le cadre de la sécurité des AOD dans la FA. Ainsi, en 2022, dans une large méta-analyse regroupant les quatre essais pilotes des AOD basés sur plus de 70000 patients, *Carnicelli et Al* retrouvaient une incidence entre 3 et 4% d'hémorragie majeure dans la première année d'introduction des AOD, ce qui était inférieur au risque hémorragique des AVK (90). Ces hémorragies majeures sont donc une condition commune aux patients porteur de FA sous ACO et la question de leur prise en charge après un premier épisode reste difficile à trancher.

Meyre et Al, en 2022, dans une étude prospective multicentrique, prouvaient qu'à quatre ans de suivi, près de 20% des patients avaient présenté un événement hémorragique dont 9,1% une hémorragie majeure (91). Le devenir des patients ayant présenté une hémorragie majeure était péjoratif avec une augmentation significative des événements indésirables (AVC ischémique, infarctus du myocarde et décès), ce qui n'était pas le cas des patients ayant présenté une hémorragie dite non majeure. Enfin, parmi les patients ayant présenté une hémorragie majeure, il existait 21% d'arrêt de l'anticoagulation ce qui aggravait significativement le pronostic. En effet, les patients qui avaient arrêté leur anticoagulation avait deux fois plus de risque de faire un événement cardiovasculaire comparativement à ceux qui l'avaient continué (92). Les auteurs concluaient qu'une partie des événements indésirables survenus après une hémorragie majeure pouvait être imputable à l'arrêt de l'ACO. La reprise du traitement anticoagulant après ce type d'événement hémorragique doit donc être considérée en pondérant la décision également selon le risque potentiel de récurrence hémorragique (91).

En revanche, il n'existe pas de bénéfice net dans la littérature, à administrer une dose réduite d'AOD en dehors des recommandations (67,93).

L'hémorragie majeure n'est donc pas une contre-indication absolue à la reprise d'une ACO. Le profil de sécurité des AOD doit les faire privilégier aux AVK car ils réduisent le risque d'événement hémorragique dans les études de grandes échelles (90). Les modalités de réintroduction d'un traitement ACO après un événement hémorragique ont fait l'objet d'un consensus d'expert en 2017 mené par *Halvorsen et Al* en mettant l'accent sur le fait de ne pas sous-estimer le risque ischémique dans ces situations (94).

Dans les situations à très haut risque hémorragique, et après une hémorragie majeure, la situation doit être évaluée au cas par cas de façon pluridisciplinaire en s'attendant à plusieurs tâches : s'interroger toujours sur la possibilité d'une reprise de l'anticoagulation, limiter les facteurs de risque hémorragiques modifiables (interactions médicamenteuses notamment) et

enfin, suivre ces patients de façon rapprochée à long terme en prévention des événements cardiovasculaires de survenue tardive (87,91,93) (cf. Annexe 6).

4.5.4 Association entre IPP et AOD

Dans notre étude, la question de l'association entre IPP et AOD semblait controversée puisque 53,8% des répondants déclaraient associer un traitement IPP à un AOD.

Les méta-analyses regroupant les quatre études pilotes s'intéressant aux AOD comparativement aux AVK retrouvaient un surrisque d'hémorragie gastro-intestinale (HGI) de l'ordre de 23 à 25% pour les AOD (59,95). Cependant, il existe des disparités selon les différents AOD. En effet, le DABIGATRAN à la dose de 150mg dans l'étude RE-LY (56) et le RIVAROXABAN dans l'étude ROCKET AF (57) étaient associés à surrisque d'HGI ce qui n'était pas le cas de l'APIXABAN dans l'étude ARISTOLE (58). Il est à noter que dans une seconde analyse portant sur le DABIGATRAN adapté aux posologies des recommandations européennes dans la FA, il n'existait pas de surrisque significatif d'HGI majeure comparativement aux AVK (96).

Dans les études de « vie réelle », ces constatations ce sont surtout révélées vraies en ce qui concerne le RIVAROXABAN pour les HGI majeures (97). Néanmoins quel que soit l'anticoagulant, il expose à un risque d'HGI et il est important de remarquer que ces événements sont plus fréquemment retrouvés en cas de pathologie gastro-intestinale sous-jacente, d'interactions médicamenteuses, d'association avec un antiagrégant plaquettaire ou un médicament gastro toxique plutôt qu'en fonction de la posologie de l'AOD prescrit (62).

Plusieurs études observationnelles ont permis de constater qu'il existait une diminution du risque d'HIG haute en cas de prise concomitante d'IPP, quel que soit l'anticoagulant utilisé (98).

Ces constatations ne permettent pas d'émettre des recommandations de haut grade au niveau européen, néanmoins, des associations nationales de cardiologie et gastro-entérologie (99) se sont penchées sur la question de l'association entre IPP et AOD et ont émis des recommandations sous forme d'un algorithme décisionnel détaillé dans l'Annexe 7 qui peut représenter un outil pratique pour le clinicien. Elles préconisent de coadministrer un traitement IPP à dose standard en cas de prise d'AOD et d'association avec un des facteurs de risque suivant :

- un âge supérieur à 75 ans
- un antécédent d'ulcère gastroduodéal
- un usage concomitant d'antiagrégant
- un usage concomitant d'AINS

Polidori et Al, dans sa perspective gériatrique des recommandations de l'ESC ne reprenait pas le seul critère de l'âge et incitait à éviter les AINS en préférant les corticostéroïdes chez ces patients âgés (93).

Enfin, une amélioration des symptômes dyspeptiques, particulièrement pour le DABIGATRAN, peut être obtenue par l'adjonction d'un traitement IPP sans risquer d'interaction médicamenteuse cliniquement décelable (100).

L'association d'un IPP aux AOD peut donc se révéler intéressante dans certaines situations précises ce qui peut, en partie, expliquer les réponses divisées à cette question dans notre étude.

4.5.5 Patient âgé

4.5.5.1 Age supérieur à 80 ans

Dans notre étude, la notion d'âge supérieur à 80 ans de façon isolée était un argument qui pouvait faire privilégier la prescription d'une dose réduite pour 48,1% des MG concernant les antis Xa et 45,2% concernant le DABIGATRAN.

L'éventualité d'une confusion parmi les MG sur cette notion est possible puisqu'elle entre en jeu de façon différente selon l'AOD dans la prescription d'une dose réduite. En effet, selon les RCP des produits, l'âge supérieur à 80 ans est un critère qui, de façon isolée pour le DABIGATRAN justifie la prescription d'une dose réduite (47), ce qui n'est pas le cas de l'APIXABAN qui nécessite l'association avec au moins un autre critère (poids<60kg ou créatinémie>133mol/L) (49). Enfin, cette notion ne rentre pas en compte en ce qui concerne la posologie du RIVAROXABAN (48).

Concernant l'APIXABAN, dans une seconde analyse d'ARISTOLE réalisée par *Alexander et Al*, les patients présentant un seul critère de réduction posologique et donc traités de façon appropriée par la dose standard d'APIXABAN, gardaient un bénéfice dans la prévention de l'AVC ischémique sans majoration des complications hémorragiques comparativement aux AVK (101).

Dans les études de vie réelle, il est néanmoins observé que les patients âgés et fragiles se voient prescrire moins de posologies appropriées (87). L'âge s'accompagnant à la fois d'une augmentation du risque ischémique et du risque hémorragique (53,54), ce dernier peut parfois prévaloir aux yeux du prescripteur, en faisant privilégier une réduction de dose inappropriée (10). Néanmoins, comme discuté précédemment, il existe un réel risque à ces réductions de doses inappropriées dans la littérature (62,83,84).

En dehors des indications claires comme pour le DABIGATRAN, l'âge supérieur à 80 ans de façon isolée ne doit donc pas être considéré comme un critère justifiant à lui seul la prescription d'une dose réduite. Une meilleure connaissance des recommandations pourrait permettre d'éviter la confusion qui peut encore régner sur ce seul critère de l'âge.

4.5.5.2 Patient âgé et fragile

En outre, du fait des comorbidités et du déclin des fonctions physiologiques qui accompagnent l'avancée en âge, certains patients peuvent être considérés comme fragiles. Cette notion de fragilité est complexe mais fréquente et est associée, pour les patients souffrant de FA, à un pronostic péjoratif ainsi qu'à des modalités de prescription des ACO différentes comparativement aux sujets dit « non fragiles » (102). Plusieurs outils ont été modélisés pour juger du caractère fragile d'un patient et leur diversité rend compte de la difficulté à évaluer cette notion (103–107).

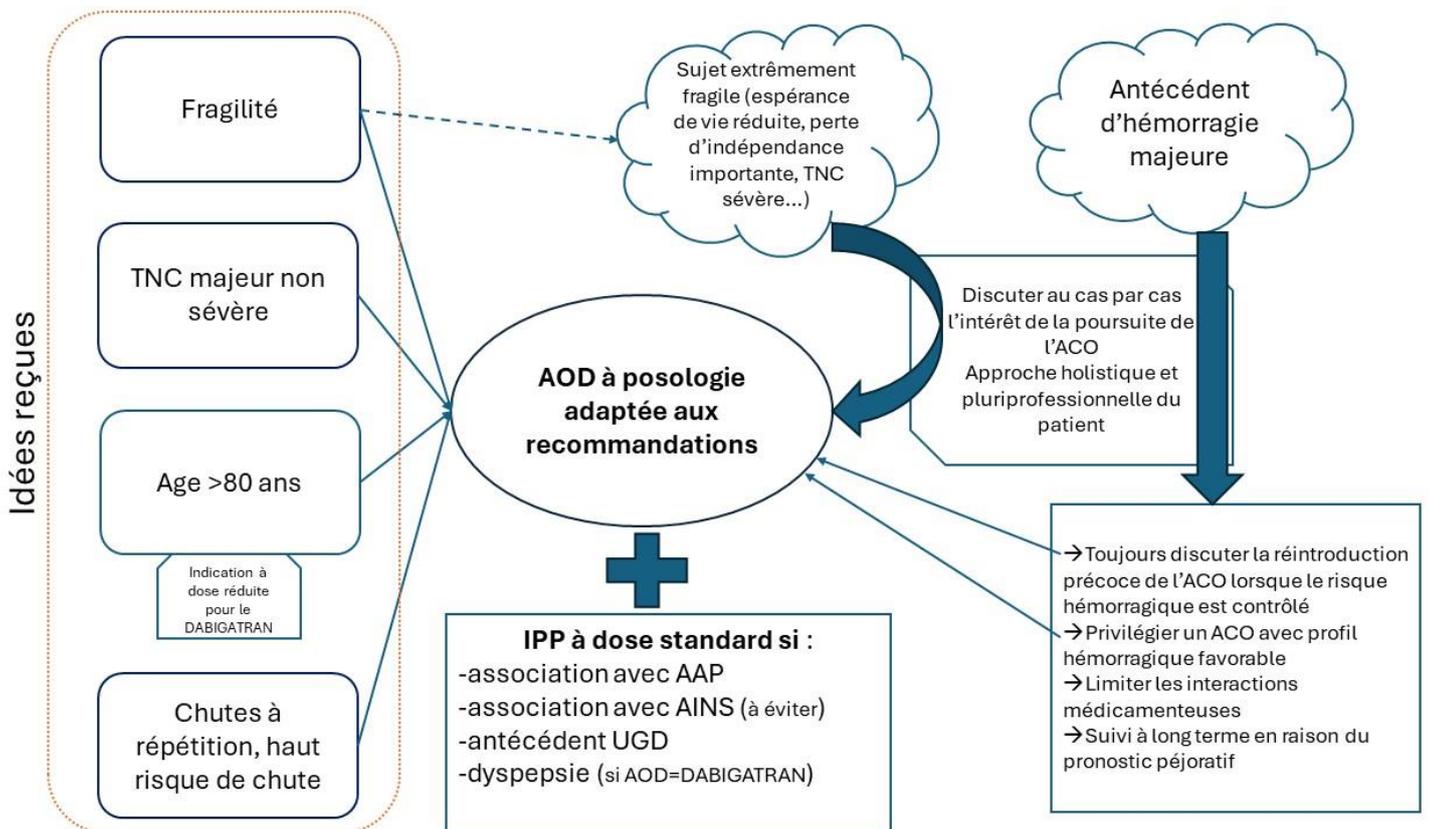
De plus, de façon spécifique à l'anticoagulation dans la FA, la prise en charge de ces patients fragiles est encore mal codifiée en partie car les essais cliniques initiaux n'incluaient pas ce type de population (93). Ces constatations ont justifié la réalisation d'un guide pratique de l'utilisation des AOD chez le patient âgé par une revue de la littérature de *Bo et Al* basée sur des études observationnelles et des analyses secondaires des essais cliniques initiaux. Selon leurs conclusions, le bénéfice d'un AOD à posologie appropriée dans l'indication de FA est persistant même pour les patients considérés comme fragiles (87).

A ce jour, le bénéfice d'une anticoagulation chez le sujet âgé et fragile reste discutable pour certaines situations extrêmes telles qu'une espérance de vie réduite, des troubles neurocognitifs très évolués ou encore une importante perte d'autonomie. Ces conditions justifient de poser la

question du maintien ou non de l'anticoagulation au cas par cas, après une évaluation globale (87).

Cette dernière notion semble être intégrée et finalement assez fréquente dans notre étude puisque, parmi les médecins généralistes qui déclareraient avoir arrêté un AOD, c'est ce motif (incluant un état général altéré avec grabatisation et des troubles neurocognitifs évolués) qui était retenu de façon majoritaire (35 MG sur 50) et qui représentait un tiers de l'effectif total.

Figure 20 : Récapitulatif des freins potentiels et des préoccupations légitimes qui existent en matière de prescriptions appropriées d'AOD dans la FANV



AAP : antiagrégant plaquettaire ; ACO : anticoagulant oral ; AOD : anticoagulant oral direct ; IPP : inhibiteur de pompes à protons ; TNC : troubles neurocognitifs ; UGD : ulcère gastroduodéal

5 Conclusion

La fibrillation atriale (FA) est la cardiopathie rythmique la plus fréquente et son incidence ne va cesser d'augmenter dans les années à venir en raison des modifications démographiques en cours en France. Par sa fréquence, les comorbidités qui l'accompagnent et les complications qu'elle entraîne, la FA est un véritable enjeu de santé publique. L'anticoagulation, pierre angulaire de la prise en charge de la FA non valvulaire (FANV), a été révolutionnée par l'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) en permettant une augmentation de la couverture par anticoagulant chez les patients souffrant de FANV. Ces AOD ont néanmoins des règles de prescription spécifiques concernant leurs posologies, qui divergent en fonction de l'AOD choisi. Les médecins généralistes sont des acteurs de première ligne tant pour le diagnostic que le suivi de ces patients âgés.

Notre étude descriptive a permis de montrer, sur une population de 104 médecins généralistes alsaciens, que l'anticoagulant oral privilégié était l'APIXABAN pour près de 8 médecins sur 10 et le RIVAROXABAN pour près de 2 médecins sur 10. L'usage des AOD chez le médecin généraliste est une situation extrêmement fréquente dans la pratique quotidienne et leur initiation dans le cadre d'une FANV est une situation rencontrée par plus de 8 médecins sur 10.

Malgré cette utilisation fréquente des AOD, nous avons pu objectiver une méconnaissance globale des recommandations concernant leur adaptation posologique, la connaissance de critères de réductions posologiques variant de 55,8% des répondants pour l'APIXABAN à 2% pour le DABIGATRAN. L'adaptation posologique à la fonction rénale, point commun à la réduction posologique des trois AOD, était en revanche remarquablement bien connue des médecins généralistes.

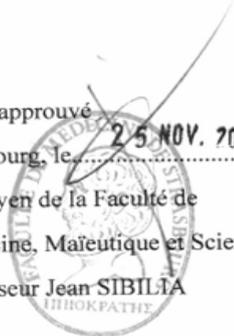
La méconnaissance des recommandations, les choix volontaires du prescripteur et la notion de certaines idées reçues pourraient expliquer les nombreuses posologies inappropriées retrouvées

dans les études de vie réelle. Ces posologies inappropriées entraînent des conséquences cliniques non négligeables et, à ce jour, la prescription appropriée, au plus proche des recommandations, semble le meilleur moyen d'améliorer l'efficacité et la sécurité de ces médicaments.

Du fait des limites inhérentes à notre travail, ces résultats ne sont pas extrapolables mais offrent des pistes de réflexion sur les freins potentiels à une prescription appropriée des AOD dans la FANV et ainsi, sur les mesures qui pourraient permettre d'en limiter les conséquences. Une meilleure connaissance des critères d'adaptation posologique des AOD, la lutte contre les idées reçues et une diffusion du savoir sur la pharmacologie des AOD pour favoriser une meilleure approche des interactions médicamenteuses sont des éléments qui, dans le cas général, pourraient permettre d'améliorer le profil bénéfice-risque de ces médicaments et *in fine*, le devenir du patient.

Certaines préoccupations des prescripteurs restent cependant légitimes, cas du patient extrêmement fragile ou de l'événement hémorragique majeur, où seule une approche globale et pluridisciplinaire du patient offre une décision pertinente.

VU et approuvé
Strasbourg, le... 25 NOV. 2024
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



VU

Strasbourg, le... 22.11.2024

Le président du jury de thèse

Professeur Thomas VOGEL



6 Annexes

Annexe 1: Stratégie de contrôle du rythme (1)

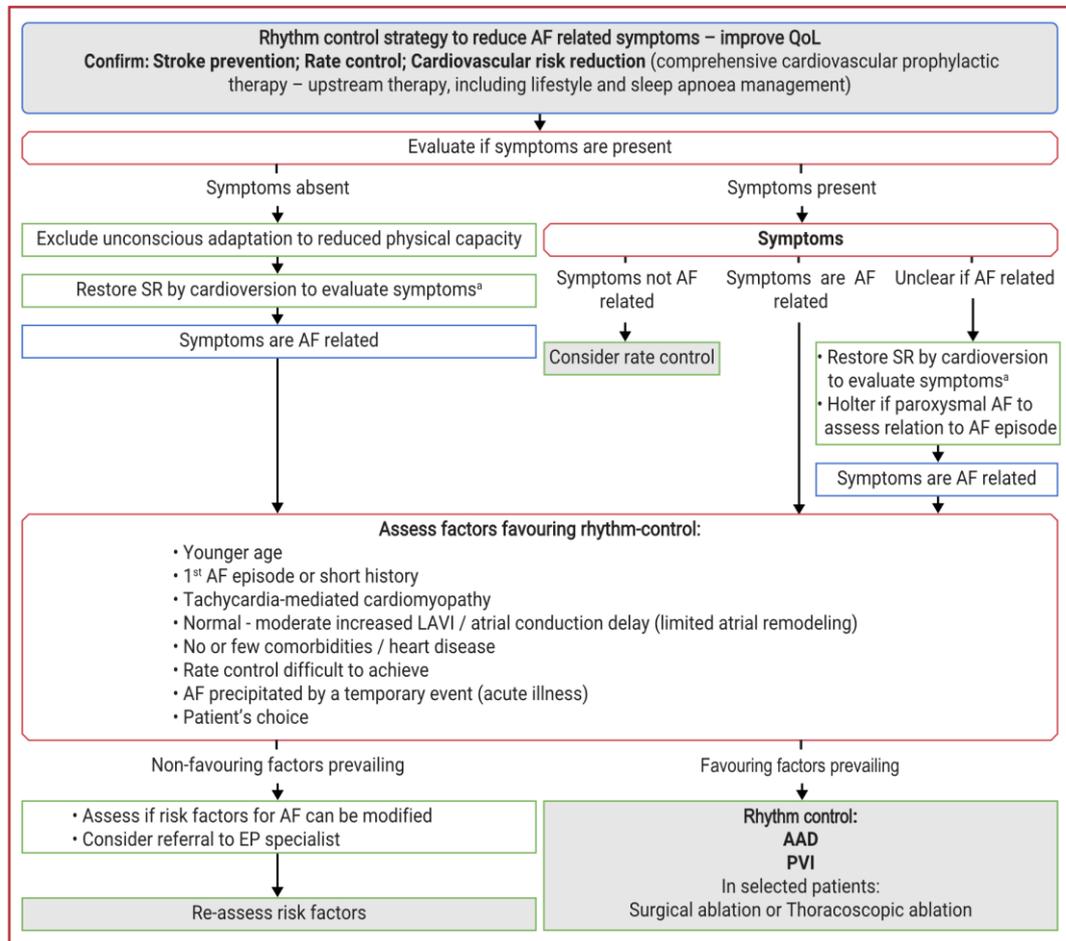


Figure 15 Rhythm control strategy. AAD = antiarrhythmic drug; AF = atrial fibrillation; CMP = cardiomyopathy; CV = cardioversion; LAVI = left atrial volume index; PAF = paroxysmal atrial fibrillation; PVI = pulmonary vein isolation; QoL = quality of life; SR = sinus rhythm. ^aConsider cardioversion to confirm that the absence of symptoms is not due to unconscious adaptation to reduced physical and/or mental capacity.

Annexe 2 : Choix du médicament dans le contrôle de la fréquence (1)

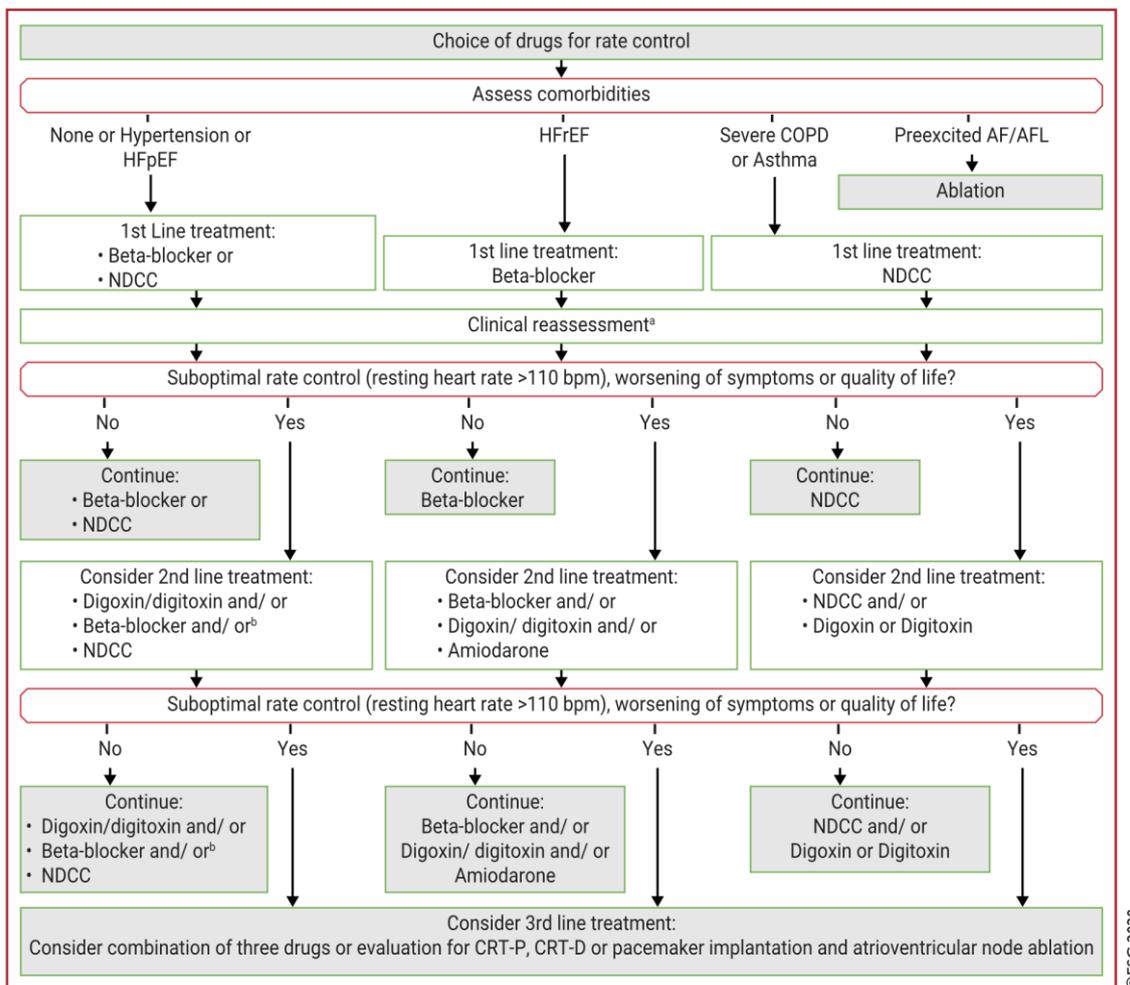


Figure 14 Choice of rate control drugs.⁴⁹⁰ AF = atrial fibrillation; AFL = atrial flutter; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFREF = heart failure with reduced ejection fraction; NDCC = Non-dihydropyridine calcium channel blocker. ^aClinical reassessment should be focused on evaluation of resting heart rate, AF/AFL-related symptoms and quality of life. In case suboptimal rate control (resting heart rate >110 bpm), worsening of symptoms or quality of life consider 2nd line and, if necessary, 3rd line treatment options. ^bCareful institution of beta-blocker and NDCC, 24-hour Holter to check for bradycardia.

Annexe 3: Questionnaire

Pratiques de prescription et connaissance des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale non valvulaire. Enquête auprès des médecins généralistes d'Alsace.

Les AOD (anticoagulants oraux directs) ont été introduits entre 2012 et 2014 en France notamment dans le traitement de la **fibrillation atriale non valvulaire (FANV)**. Ils sont de pratique courante et suivent des règles spécifiques de prescription. La fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquente et sa prévalence est amenée à augmenter dans les années à venir du fait des modifications démographiques en cours. Dans le cadre de mon travail de thèse, nous nous sommes interrogés sur les pratiques de prescription des AOD : **APIXABAN (ELIQUIS®)**, **RIVAROXABAN (XARELTO®)** et **DABIGATRAN (PRADAXA®)** dans la FANV parmi les médecins généralistes alsaciens.

Ce questionnaire est anonyme, s'adresse aux **médecins généralistes d'Alsace** (installés ou remplaçants) et comporte une vingtaine de questions dont le temps de réponse est estimé à 10 minutes. Je vous remercie sincèrement pour l'attention que vous portez à mon étude.

Simon NATALI

1. POPULATION ETUDIEE

1) Quel est votre type d'activité ? *Une seule réponse possible.*

- Médecin généraliste installé
- Médecin généraliste remplaçant exerçant en ambulatoire
- Médecin généraliste ayant une activité mixte : ambulatoire et hospitalière

2) Depuis quand exercez-vous ? *Une seule réponse possible.*

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 15 ans
- Plus de 15 ans

3) Quel est votre milieu d'exercice ? *Une seule réponse possible.*

- Rural
- Semi-rural
- Urbain

2. PRATIQUES DE PRESCRIPTION

4) Dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), dans votre pratique clinique courante, quel médicament anticoagulant oral prescrivez-vous le plus ? *Une seule réponse possible.*

- APIXABAN (ELIQUIS®)
- RIVAROXABAN (XARELTO®)
- DABIGATRAN (PRADAXA®)
- Antivitamine K (type WARFARINE (COUMADINE®) ou FLUINDIONE (PREVISCAN®))

5) Dans le cadre de votre exercice vous arrive-t-il d'**initier** une prescription d'anticoagulant oral direct devant la **découverte d'une fibrillation atriale** non valvulaire (FANV) présentant une indication d'anticoagulation ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

5*) Si oui, à quelle **fréquence** ? *Une seule réponse possible.*

- Une fois par an
- Entre deux fois et 6 fois par an
- Plus de 6 fois par an

5*) Si non, quelle est votre attitude dans cette situation ? *Une seule réponse possible.*

- Vous orientez vers le cardiologue
- Vous envoyez aux urgences
- Autre :

6) Sur une **semaine type** à quelle fréquence rencontrez-vous une situation impliquant une prescription d'AOD (que ce soit initiation, renouvellement, modification de posologie) ? *Une seule réponse possible.*

- Moins de deux fois par semaine
- Entre 2 et 5 fois par semaine
- Plus de 5 fois par semaine

7) Lors du renouvellement êtes-vous amené à **modifier** la posologie de l'AOD en fonction des éléments cliniques et paracliniques en votre possession ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

7*) Si oui, à quelle fréquence ? *Une seule réponse possible.*

- Une fois par mois ou moins
- Deux ou trois fois par mois
- Plus de trois fois par mois

7*) Si non, pourquoi ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Manque d'habitude de prescription de ces molécules
- Vous laissez soin au cardiologue référent d'ajuster la posologie
- Complexité des règles de prescriptions de ces molécules
- Autre :

8) Avez-vous déjà été amené(e) à réaliser des **changements** de traitement en passant d'un traitement par AVK (PREVISCAN®, COUMADINE®) à un AOD dans l'indication de la FANV ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

8*) Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Mauvais équilibre de l'INR
- Difficultés de gestion des posologies (exemple : si alternance)
- Doute sur la bonne observance du traitement
- Confort du patient (avec arrêt des prises de sang)
- Autre :

9) Avez-vous été amené à **substituer un AOD** par un autre AOD ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

9*) Si oui, pour quelle(s) raisons(s) ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Souci d'observance (avec réduction du nombre de prises quotidiennes par exemple)
- Contre-indication à l'une des molécules
- Intolérance
- Trouble de la déglutition, nécessité d'écraser
- Autre :

10) Avez-vous été amené à **arrêter définitivement** un traitement par AOD ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

10*) Si oui pour quelle(s) raison(s) ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Contre-indication absolue (saignement évolutif, allergie, insuffisance rénale terminale...)
- Intolérance (dyspepsie, pyrosis...)
- Inobservance
- Existence d'une prise conjointe d'AINS ou d'antiagrégant plaquettaire
- Rythme contrôlé sous antiarythmique seul
- Etat général du patient : altéré, grabataire, chutes à répétition, troubles cognitifs évolués.
- Autre :

11) Vous arrive-t-il d'adjoindre un traitement par **inhibiteur de pompe à protons** (type PANTOPRAZOLE, OMEPRAZOLE etc) à un traitement par AOD ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

3. ADAPTATION POSOLOGIQUE

Concernant l'**APIXABAN (ELIQUIS®)**, deux posologies existent dans l'indication de la **fibrillation atriale non valvulaire (FANV)** :

→2,5mg deux fois par jour

ou

→5mg deux fois par jour

12) En accord avec les **recommandations en vigueur en France**, quel(s) élément(s) clinique(s) ou paraclinique(s) vous amène(nt) à modifier la posologie du traitement ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Le poids du patient
- La fonction rénale
- L'âge du patient L'association avec un médicament comme le VERAPAMIL
- L'association avec un traitement antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique, clopidogrel...)
- Aucuns de ces éléments

Concernant le **RIVAROXABAN (XARELTO®)** deux posologies existent dans l'indication de la FANV :

→15mg une fois par jour

ou

→20mg une fois par jour

13) En accord avec les **recommandations en vigueur en France**, quel(s) élément(s) clinique(s) ou paraclinique(s) vous amène(nt) à modifier la posologie du traitement ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Le poids du patient
- La fonction rénale
- L'âge du patient
- L'association avec un médicament comme le VERAPAMIL
- L'association avec un traitement antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique, clopidogrel...)
- Aucun de ces éléments

Concernant le **DABIGATRAN (PRADAXA®)** deux posologies existent dans l'indication de la FANV :

→110mg deux fois par jour

ou

→150mg deux fois par jour

14) En accord avec les **recommandations en vigueur en France**, quel(s) élément(s) clinique(s) ou paraclinique(s) vous amène(nt) à modifier la posologie du traitement ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Le poids du patient
- La fonction rénale
- L'âge du patient
- L'association avec un médicament comme le VERAPAMIL
- L'association avec un traitement antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique, clopidogrel...)
- Aucun de ces éléments

15) Concernant l'**APIXABAN (ELIQUIS®)** et le **RIVAROXABAN (XARELTO®)** : en **pratique clinique courante**, quel(s) élément(s) oriente(nt) spontanément votre réflexion dans la prescription d'une **réduction de dose** ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Antécédent hémorragique majeur
- Usage concomitant d'un antiagrégant plaquettaire
- Usage concomitant d'AINS
- Chutes à répétitions
- Troubles cognitifs modérés (MMSE entre 10 et 20/30)
- Un âge >80 ans isolé
- Un petit poids <60kg isolé
- DFG entre 15 et 29mL/min isolé

- Aucun de ces éléments

16) Concernant le **DABIGATRAN (PRADAXA®)** : quel(s) élément(s) oriente(nt) spontanément et votre réflexion dans la prescription d'une **réduction de dose** ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Antécédent hémorragique majeur
- Usage concomitant d'un antiagrégant plaquettaire
- Usage concomitant d'AINS
- Chutes à répétitions
- Troubles cognitifs modérés (MMSE entre 10 et 20/30)
- Un âge >80 ans isolé
- Un petit poids <60kg isolé
- DFG entre 30 et 49mL/min isolé
- Aucun de ces éléments

4. PHARMACOLOGIE

17) Concernant la pharmacologie des AOD, selon vous parmi la liste de médicaments suivants, lequel/lesquels est/sont à risque d'**interaction** et nécessite(nt) une vigilance accrue ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Ketoconazole par voie systémique
- Clarithromycine
- Acide acétylsalicylique (KARDEGIC®, ASPIRINE®)
- Atorvastatine
- Aténolol
- Naproxène
- Amiodarone
- Amlodipine
- Aucun de ces médicaments

18) Concernant la pharmacologie de l'**APIXABAN** et du **RIVAROXABAN** quelle(s) assertion(s) suivante(s) sont vraie(s) ? *Plusieurs réponses possibles.*

- C'est un substrat du CYP3A4 (cytochrome P450 3A4)
- C'est un substrat de la P-GP (glycoprotéine P)
- Elimination hépatique exclusive
- Elimination rénale partielle
- C'est une prodrogue (forme inactive métabolisée in vivo vers la forme active)
- Je ne sais pas

19) Concernant la pharmacologie du **DABIGATRAN** quelle(s) assertion(s) suivante(s) sont vraie(s) ?
Plusieurs réponses possibles.

- C'est un substrat du CYP3A4 (cytochrome P450 3A4)
- C'est un substrat de la P-GP (glycoprotéine P)
- Elimination hépatique exclusive
- Elimination rénale partielle
- C'est une prodrogue (forme inactive métabolisée in vivo vers la forme active)
- Je ne sais pas

MERCI !

Je vous remercie d'avoir répondu à ce questionnaire dans le cadre de ma thèse de médecine générale. Votre participation m'est d'une grande aide. Si vous avez des questions ou remarques concernant cette étude, vous pouvez me les transmettre par mail à l'adresse suivante : simon.natali27@gmail.com

Simon NATALI

Annexe 4 : Outils d'aide à la détermination du milieu d'exercice des médecins généralistes d'après Corfias (70)

Distance des urgences	< 16 minutes : A	≥ 16 minutes : B	≥ 16 minutes : C
Densité de population du bassin de vie	≥ 300 hab/Km ² : A	300-130 hab/Km ² B	<130 hab/Km ² : C
Typologie du territoire Du bassin de vie	Très artificialisé A	Très artificialisé B	Intermédiaire ou faible : C
Visites à plus de 10 Km	Non : A	Oui : B	Oui : C
Médecine à exercice particulier	Oui : A	Oui : B	Non : C
Avis spécialisé pneumologique	Oui : A	Non : B	Non : C
Gardes de 20h à minuit	Non : A	Oui : B	Oui : C
Réalisation plâtres/attelles	Non : A	Non : B	Oui : C + C
Créneaux dédiés aux urgences	Non : A	Oui : B	Oui : C
TOTAL COLONNE :			
	Majorité de A = urbain	Majorité de B = semi rural	Majorité de C = Rural

Annexe 5 : Interactions médicamenteuses des AOD d'après l'European Rhythm Association (73)

Table 3 Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) ¹³¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ^{132–134}	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{SmPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ^b	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{SmPC}	No data yet	+77% ¹³⁷ (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% ^{SmPC} (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{137,142} (no dose reduction required by label)	No effect
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	No relevant interaction	No data yet	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp competition	+25% ^{SmPC} (give loading dose 2h after dabigatran) ^d	No data	No data	No data
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15 to 20%	+60% AUC +30% C _{max}	+90% ^{SmPC}	+34% (Erythromycin)/ +54% (Clarithromycin) ^{SmPC} ¹²⁹
Rifampicin	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers	Minus 66% ^{SmPC}	Minus 54% ¹³⁸	Minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50% ^{SmPC}
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{SmPC}	No data yet	Up to +153% ¹²⁹

Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ^{SmPC}
Itraconazole; Ketoconazole; Voriconazole	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	+100% ¹³⁶	+87 to 95% ¹³² (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ^{SmPC}
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition	SmPC	SmPC		SmPC
Others					
Naproxen	P-gp competition; pharmacodynamically increased bleeding time	No data yet	+55% ¹³⁹	No effect	No data yet
H2B; PPI; Al-mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12–30%	No effect	No effect ^{SmPC}	No effect ¹⁴⁰
St. John's wort	P-gp/BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers				
Other factors					
Age ≥80 years	Potential for Increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for Increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for Increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		<ul style="list-style-type: none"> Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants History of GI bleeding Recent surgery on critical organ (brain; eye) Frailty/falls risk St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia) 			

The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC (where available) or expert opinion. White: No relevant drug–drug interaction anticipated.

Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).

Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).

Red: contraindicated/not recommended.

Brown: Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

Blue: The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant. Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitors; P-gp, P-glycoprotein; GI, gastrointestinal.

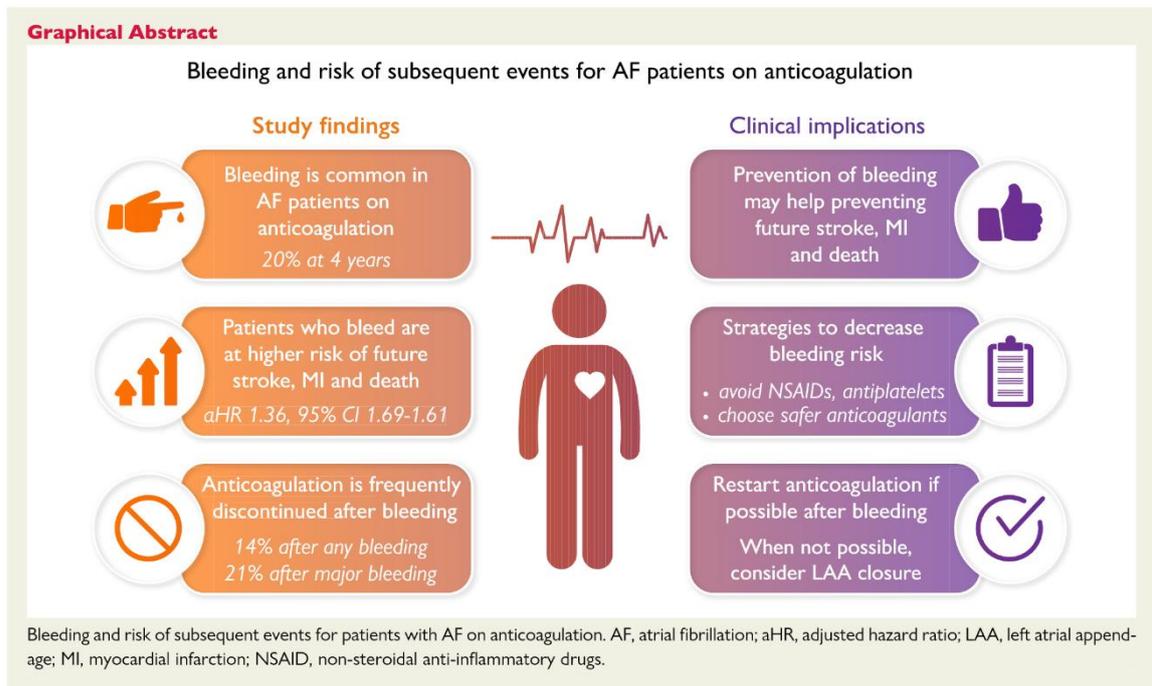
^aBased on *in vitro* investigations, comparing the IC₅₀ for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase-3 clinical trials.^{29,30} No direct PK interaction data available.

^bDose reduction based on published criteria (see Table 13, Figure 3).

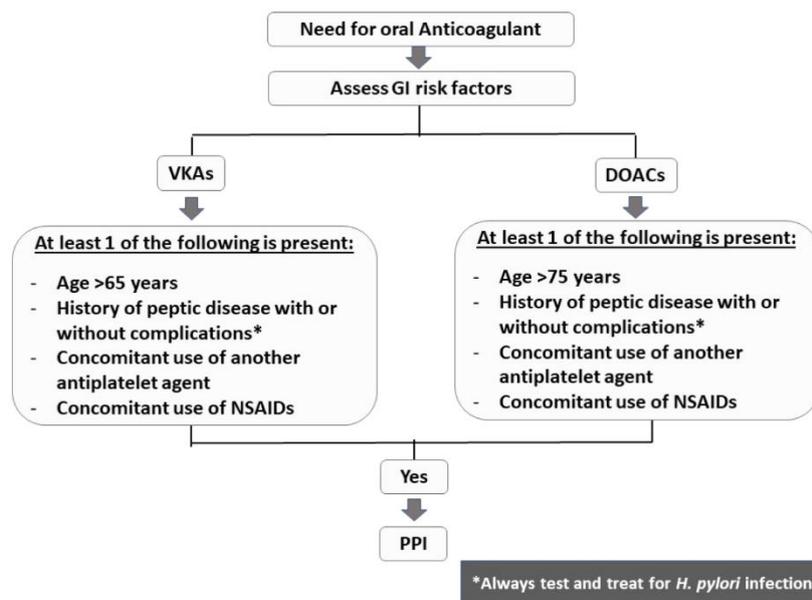
^cAge had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

^dData from Phase I study. Evidence from Re-DUAL PCI indicate safety in the (small) subgroup on dabigatran and ticagrelor.¹⁴¹

Annexe 6 : Hémorragie et risque de survenue d'événements indésirables dans les suites concernant les patients anticoagulés pour une FA d'après Harrington et Al (92)



Annexe 7 : Recommandations pour l'association d'un traitement IPP à un ACO d'après Abrignani et Al (99)



Flow-chart 2. Oral anticoagulant therapy, gastrointestinal (GI) risk factors and recommendations for use of proton pump inhibitors (PPI) (modified from ref. 1).

7 Bibliographie

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
2. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited. *Stroke*. 1 nov 2013;44(11):3103-8.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 9 mai 2001;285(18):2370-5.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1 août 1991;22(8):983-8.
5. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévert F, De Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. févr 2011;104(2):115-24.
6. Ritchie H, Rodés-Guirao L, Mathieu E, Gerber M, Ortiz-Ospina E, Hasell J, et al. Population Growth. *Our World Data* [Internet]. 11 juill 2023 [cité 7 sept 2023]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/population-growth>
7. Population structure and ageing [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
8. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 15 oct 2013;112(8):1142-7.
9. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 14 sept 2013;34(35):2746-51.
10. Zathar Z, Karunatileke A, Fawzy AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. *Front Med* [Internet]. 2019 [cité 7 janv 2022];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694766/>
11. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 16 mars 1994;271(11):840-4.
12. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 21 févr 2023;147(8):e93-621.

13. Kornej J, Börschel C, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century, Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 19 juin 2020;127(1):4-20.
14. Lacroix D, Klein C. Épidémiologie et mécanismes de la fibrillation atriale. *Bull Académie Natl Médecine.* oct 2020;204(8):846-53.
15. Guillem MS, Climent AM, Rodrigo M, Fernández-Avilés F, Atienza F, Berenfeld O. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovasc Res.* 1 avr 2016;109(4):480-92.
16. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* 1 déc 2019;105(24):1860-7.
17. Dr S. Excoffier. Fibrillation atriale-Service de médecine de premier recours-HUG [Internet]. 2017 [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_fa.pdf
18. Nattel S, Dobrev D. Controversies About Atrial Fibrillation Mechanisms. *Circ Res.* 28 avr 2017;120(9):1396-8.
19. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur Heart J.* 7 avr 2013;34(14):1061-7.
20. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. *Circulation.* 8 sept 1998;98(10):946-52.
21. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Ärztebl Int.* nov 2018;115(46):776-83.
22. Schnabel RB, Yin X, PhilimonGona, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community. *Lancet Lond Engl.* 11 juill 2015;386(9989):154-62.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):857-67.
24. Ericson L, Bergfeldt L, Björholt I. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2011;12(5):479-87.
25. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* déc 2013;44(12):3357-64.
26. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Venti M, Milia P, Silvestrelli G, et al. Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2005;3(6):1218-23.
27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* sept 1987;147(9):1561-4.

28. Breteler MM, Bots ML, Ott A, Hofman A. Risk factors for vascular disease and dementia. *Haemostasis*. 1998;28(3-4):167-73.
29. de Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 1 nov 2015;72(11):1288-94.
30. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 févr 2018;39(6):453-60.
31. Kim D, Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, et al. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 14 déc 2020;41(47):4483-93.
32. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res*. 1 mars 2015;105(3):238-47.
33. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial Fibrillation and Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 15 juin 2004;109(23):2839-43.
34. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 20 mars 2003;91(6):2-8.
35. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):676-83.
36. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol*. 1 févr 2018;252:117-21.
37. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness. *Am J Med*. 1 juin 2018;131(6):703.e1-703.e5.
38. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, et al. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*. 2013;8(12):e79109.
39. Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schoepfer H, Briel M, et al. Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 1 oct 2019;35(10):1332-43.
40. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. mai 2014;167(5):735-742.e2.
41. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. mai 2011;4(3):313-20.

42. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale [Internet]. 2014 [cité 21 sept 2023]. GUIDE PARCOURS DE SOINS Fibrillation atriale. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf
43. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 févr 2024]. BRINAVESS (vernakalant), antiarythmique de classe I et III. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2023187/fr/brinavess-vernakalant-antiarythmique-de-classe-i-et-iii
44. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. 2017 [cité 9 févr 2024]; Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10668/10791>
45. Groenveld HF, Crijns HJGM, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JGP, et al. The Effect of Rate Control on Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation: Data From the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) Study. *J Am Coll Cardiol.* 18 oct 2011;58(17):1795-803.
46. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-Dose Warfarin versus Aspirin for Preventing Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 16 oct 2007;147(8):590-2.
47. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 sept 2023]. Pradaxa. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa>
48. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 sept 2023]. Xarelto. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>
49. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 sept 2023]. Eliquis. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis>
50. Huiart L, Ferdynus C, Renoux C, Beaugrand A, Lafarge S, Bruneau L, et al. Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open.* 30 mars 2018;8(3):e018180.
51. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med.* déc 2015;128(12):1300-1305.e2.
52. Maura G, Billionnet C, Drouin J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. *BMJ Open.* avr 2019;9(4):e026645.
53. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* déc 2018;118(12):2171-87.
54. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest.* 1 nov 2010;138(5):1093-100.

55. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old Versus New Oral Anticoagulants: Focus on Pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52(1):79-99.
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 17 sept 2009;361(12):1139-51.
57. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 8 sept 2011;365(10):883-91.
58. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 15 sept 2011;365(11):981-92.
59. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.
60. DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 1 févr 2014;37(2):217-33.
61. Pollack Charles V., Reilly Paul A., van Ryn Joanne, Eikelboom John W., Glund Stephan, Bernstein Richard A., et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431-41.
62. Bo M, Corsini A, Brunetti E, Isaia G, Gibello M, Ferri N, et al. Off-label use of reduced dose direct oral factor Xa inhibitors in subjects with atrial fibrillation: a review of clinical evidence. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 23 juill 2021;7(4):334-45.
63. Ferrat E, Fabre J, Galletout P, Boutin E, Le Breton J, Renard V, et al. Inappropriate direct oral anticoagulant prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation: cross-sectional analysis of the French CACAO cohort study in primary care. *Br J Gen Pract.* 26 janv 2021;71(703):e134-9.
64. Pattullo CS, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J.* juill 2016;46(7):812-8.
65. Murata N, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, et al. Clinical Outcomes of Off-Label Dosing of Direct Oral Anticoagulant Therapy Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation Identified From the SAKURA AF Registry. *Circ J.* 2019;83(4):727-35.
66. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 20 déc 2016;68(24):2597-604.
67. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 13 juin 2017;69(23):2779-90.

68. Démographie des professionnels de santé - DREES [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
69. Coutrix C. La perception d'une pratique rurale, semi-rurale ou urbaine selon les médecins généralistes d'Aquitaine. 2018.
70. Corfias ME. Milieu rural, semi-rural ou urbain: confirmation d'indicateurs quantitatifs permettant de définir le milieu d'exercice des médecins généralistes. 2020.
71. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2023 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
72. Gabet A. Epidémiologie de la fibrillation atriale en France. Incidence des patients nouvellement traités par un anticoagulant oral, évolutions temporelles et disparités territoriales. BEH [Internet]. 2021; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-la-fibrillation-atriale-en-france.-incidence-des-patients-nouvellement-traites-par-un-anticoagulant-oral-evolutions-temporelles-e>
73. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 21 avr 2018;39(16):1330-93.
74. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 9 juin 2009;119(22):2877-85.
75. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 3 oct 2017;318(13):1250-9.
76. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association Between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther*. déc 2021;110(6):1526-36.
77. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIIA Registry. *EP Eur*. 1 oct 2018;20(10):1577-83.
78. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Batat E, Avnery O, et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 1 juill 2019;132(7):847-855.e3.

79. Djededoua H. Evaluation des pratiques de prescription de l'Apixaban chez le patient âgé atteint de fibrillation atriale non valvulaire aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : état des lieux en 2017. [Strasbourg]: Université de Strasbourg; 2019.
80. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 16 févr 2018;7(4):e007633.
81. Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Lambelet M, Bach M, et al. Outcomes associated with non-recommended dosing of rivaroxaban: results from the XANTUS study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 1 avr 2019;5(2):70-9.
82. Cheng WH, Chao TF, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Low-Dose Rivaroxaban and Risks of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. sept 2019;50(9):2574-7.
83. Santos J, António N, Rocha M, Fortuna A. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2020;86(3):533-47.
84. Kido K, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M. Meta-analysis comparing inappropriately low dose versus standard dose of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J Am Pharm Assoc*. 1 mars 2022;62(2):487-495.e2.
85. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing Antithrombotic Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation Who Are at Risk for Falls. *Arch Intern Med*. 12 avr 1999;159(7):677-85.
86. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of Falls and Major Bleeds in Patients on Oral Anticoagulation Therapy. *Am J Med*. 1 août 2012;125(8):773-8.
87. Bo M, Marchionni N. Practical use of Direct Oral Anti Coagulants (DOACs) in the older persons with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 1 janv 2020;71:32-8.
88. Moffitt P, Lane DA, Park H, O'Connell J, Quinn TJ. Thromboprophylaxis in atrial fibrillation and association with cognitive decline: systematic review. *Age Ageing*. 2 nov 2016;45(6):767-75.
89. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 1 avr 2005;3(4):692-4.
90. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials with Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 25 janv 2022;145(4):242-55.
91. Meyre PB, Blum S, Hennings E, Aeschbacher S, Reichlin T, Rodondi N, et al. Bleeding and ischaemic events after first bleed in anticoagulated atrial fibrillation patients: risk and timing. *Eur Heart J*. 14 déc 2022;43(47):4899-908.

92. Harrington J, Granger CB. Bleeding and risk for future cardiovascular events in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation: major bleeding is a major problem. *Eur Heart J*. 14 déc 2022;43(47):4909-11.
93. Polidori MC, Alves M, Bahat G, Boureau AS, Ozkok S, Pfister R, et al. Atrial fibrillation: a geriatric perspective on the 2020 ESC guidelines. *Eur Geriatr Med*. 2 nov 2021;1-14.
94. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 14 mai 2017;38(19):1455-62.
95. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mai 2015;47(5):429-31.
96. Lip GYH, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. *Thromb Haemost*. nov 2014;112(5):933-42.
97. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, Wang XH, Zhang L, Shen L, et al. Risk of Major Gastrointestinal Bleeding With New vs Conventional Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 avr 2020;18(4):792-799.e61.
98. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton-Pump-Inhibitor Co-Therapy with Hospitalization for Upper Gastrointestinal Bleeding. *JAMA*. 4 déc 2018;320(21):2221-30.
99. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, Milazzo G, Francesco VD, Luca LD, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med*. 1 mars 2021;85:1-13.
100. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 14 juin 2013;34(23):1708-13.
101. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 1 sept 2016;1(6):673-81.
102. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. mars 2019;48(2):196-203.
103. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol Ser A*. 1 mars 2001;56(3):M146-57.

104. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J.* 30 août 2005;173(5):489-95.
105. Bahat G, Ozkok S, Kilic C, Karan MA. SARC-F Questionnaire Detects Frailty in Older Adults. *J Nutr Health Aging.* 1 avr 2021;25(4):448-53.
106. Bahat G, Ilhan B, Tufan A, Dogan H, Karan MA. Success of Simpler Modified Fried Frailty Scale to Predict Mortality among Nursing Home Residents. *J Nutr Health Aging.* 1 mai 2021;25(5):606-10.
107. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev.* juill 2020;60:101047.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : NATALI Prénom : Simon

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaire ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À Strasbourg , le 21/11/2024

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Introduction : La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente et sa prévalence ne va cesser d'augmenter dans les années à venir du fait des modifications démographiques en cours. Les médecins généralistes sont en première ligne tant pour le diagnostic que pour le suivi de ces patients. La prévention des complications thrombo-emboliques par l'anticoagulation orale (ACO) constitue la pierre angulaire de la prise en charge de la FA. Celle-ci, longtemps dominée par les antivitamines K (AVK), a été révolutionnée par la commercialisation des anticoagulants oraux directs (AOD) dans la FA non valvulaire (FANV) entre 2008 et 2011. Ces AOD ont des règles de prescriptions spécifiques et la littérature rapporte de nombreuses posologies inappropriées assorties d'implications cliniques non négligeables dans les études de « vie réelle ». L'objectif de cette étude était d'évaluer les pratiques de prescriptions et la connaissance des médecins généralistes (MG) en matière de prescriptions d'AOD dans la FANV.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle, quantitative et descriptive à partir d'un auto-questionnaire en ligne diffusé aux médecins généralistes alsaciens exerçant en ambulatoire entre novembre 2023 et février 2024.

Résultats : 104 réponses ont pu être analysées. Dans l'indication de FANV, l'ACO privilégié était l'APIXABAN pour 79,8% des MG et le RIVAROXABAN pour 20,2%. Aucun MG ne privilégiait le DABIGATRAN ou les AVK. L'initiation d'un ACO pour FANV était une situation rencontrée par 81,7% des MG et ce moins de six fois par an pour 97,3% d'entre eux. 60,6% des MG déclaraient rencontrer une situation clinique impliquant un AOD plus de cinq fois par semaine. Deux tiers des MG modifiaient la posologie des AOD et cette situation survenait maximum une fois par mois pour 97,3% d'entre eux. La connaissance des recommandations concernant les modifications posologiques des AOD était de 55,8% pour l'APIXABAN, 26% pour le RIVAROXABAN et 2% pour le DABIGATRAN. Entre 43,3% et 69,2% des MG déclaraient ne pas connaître la pharmacologie des AOD. Les principaux éléments, hors recommandations, qui étaient évoqués par les MG pour justifier une réduction de dose étaient : un antécédent hémorragique majeur, des chutes à répétitions, un âge supérieur à 80 ans de façon isolée.

Conclusion : L'APIXABAN est l'ACO privilégié dans la FANV pour près de 8 MG sur 10. L'usage des AOD dans la pratique de la médecine générale est une situation extrêmement fréquente. Bien que l'adaptation posologique à la fonction rénale soit un élément bien connu, nous avons pu objectiver une globale méconnaissance des recommandations concernant l'adaptation posologique des AOD. Il existe des freins à une prescription appropriée des AOD dans la FANV, notamment la connaissance des recommandations et de la pharmacologie de ces molécules mais également certaines idées reçues qui peuvent être combattues dans l'optique d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patients. Du fait des limites inhérentes à ce travail, ces résultats ne sont pas extrapolables et ils conviendraient de réaliser des études à plus grande échelle.

Rubrique de classement : Médecine Générale

Mots-clés : anticoagulants oraux directs, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, fibrillation atriale non valvulaire, médecin généraliste

Président : Pr Thomas VOGEL, Gériatre, Professeur des Universités

Asseseurs : Dr Alexia MATZINGER, Gériatre, Praticienne Hospitalier, Directrice de thèse

Dr Fabien ROUGERIE, Médecin généraliste, Professeur Associé, Membre du jury

Adresse de l'auteur : Simon NATALI, 1 rue de Bruxelles, 67000 Strasbourg