

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Grand Palais
LILLE



LES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE

Analyse de la cohorte CACAO, étude multicentrique en médecine générale

Emilie Ferrat, Julie Fabre, Philippe Galletout,
Emmanuelle Boutin, Julien Le Breton, Vincent Renard,
Paul Frappé, Sylvie Bastuji-Garin
et le groupe d'étude CACAO

Research
Emilie Ferrat, Julie Fabre, Philippe Galletout, Emmanuelle Boutin, Julien Le Breton, Vincent Renard, Paul Frappé, Sylvie Bastuji-Garin and on behalf of the CACAO study group

Inappropriate direct oral anticoagulant prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation:
cross-sectional analysis of the French CACAO cohort study in primary care

Abstract
Background Direct oral anticoagulants (DOACs) account for an increasing proportion of prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) in primary care. Inappropriate dosing of DOACs is a common problem, with under dosing being a particular issue. However, conflicting results have been reported about the factors independently associated with inappropriate dosing.
Aim To describe inappropriate prescriptions of DOACs among patients in the CACAO French nationwide general practice cohort, and to identify the factors independently associated with inappropriate DOAC dosing.
Design and setting Cross-sectional analysis of the CACAO French national multicentre prospective cohort of all adult patients in primary care receiving an oral anticoagulant who were recruited between April and October 2018.
Method A total of 1111 patients from the CACAO cohort who received a DOAC for NVAF were included in this study. Inappropriate prescriptions of DOACs were described (inappropriate dosage, contraindications, non-indications, interactions, and non-compliance with the procedure for use). Multivariate logistic models were used to investigate factors associated with inappropriate DOAC dosing (under-dosing and over-dosing).
Results Overall, 848 patients (76%) received at least one inappropriate DOAC prescription. The most common inappropriate prescription was inappropriate dosage ($n=374$, 33.7%), particularly under-dosing ($n=248$, 31.2%). Multivariate analysis revealed that factors independently associated with under-dosing were older age, prescription of aspirin or dabigatran, and a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 , or a score = 1. Factors with over-dosing were kidney failure, a HAS-BLED score ≥ 3 , and older age.
Conclusion The appropriateness of DOAC prescribing for NVAF can be improved, especially in older patients, and in patients with kidney failure, a higher risk of ischaemic stroke, and/or a higher risk of bleeding. GPs have a key role in increasing the proportion of appropriate DOAC prescriptions in information, educational, and/or management strategies.
Keywords atrial fibrillation; cohort studies; direct oral anticoagulants; prescription; primary care; public health.

INTRODUCTION
Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is a common cardiac rhythm disorder that constitutes a significant risk factor for ischaemic stroke. One in four middle-aged adults in Europe and the US develop AF.¹ By 2030, 14 to 17 million people in Europe are predicted to have AF, with 120 000 to 215 000 new cases per year.²
Oral anticoagulants are commonly prescribed for an indication of AF in ambulatory care. However, these drugs constitute the leading cause of emergency department admissions for bleeding.^{3,4}
In a recent French cohort study, 6% of the participants taking anticoagulants experienced one or more bleeding events.⁵ Anticoagulant prescription patterns are changing with direct oral anticoagulants (DOACs), such as rivaroxaban, apixaban, dabigatran, and edoxaban, which are direct factor Xa inhibitors, being used instead of vitamin K antagonists (VKA) to prevent stroke in patients with AF.⁶ DOACs are also used to treat thrombosis, to prevent recurrent deep vein thrombosis/pulmonary embolism, and, in the case of rivaroxaban, to prevent atherothrombotic events in acute coronary syndrome together with aspirin or both aspirin and clopidogrel.⁷
Since the introduction of this drug class in France in 2009, the proportion of anticoagulant-treated patients receiving a DOAC has risen continuously, reaching 38% in 2016.⁸ A variety of DOACs are available with prescription modalities that take account of factors such as the patient's level of adherence, age, and renal function.^{9,10}
Several studies have investigated inappropriate DOAC prescriptions.¹¹⁻¹³ Inappropriate dosing of DOACs, particularly under-dosing, is the most common issue, affecting between 8% and 32% of patients. However, conflicting results have been reported about the factors that are independently associated with inappropriate dosing.^{14,15} Moreover, only one such study has been conducted in a primary care setting, and differences in prescribing patterns from one institution to another mean that its results cannot necessarily be generalised.¹⁶
The Comparison of Accidents and Their Circumstances with Oral Anticoagulants (CACAO) cohort is a French nationwide general practice cohort of patients who receive oral anticoagulants.¹⁷ The study's primary objective was to determine whether mandatory data for the safe monitoring of oral anticoagulants are present in GPs' records.¹⁸
The aims of this ancillary study were to describe the distribution of inappropriate prescriptions of DOACs among patients

E Ferrat, MD, PhD, GP, **Le Breton**, GP, MD, PhD, **V Renard**, MD, GP, Primary Care Department, School of Medicine, University of Paris-Est Créteil, Créteil, INSERM U1168, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
J Fabre, MD, MPH, GP, **P Galletout**, MD, GP, Primary Care Department, School of Medicine, University of Paris-Est Créteil, Créteil, INSERM U1168, CEPA Team Clinical Epidemiology and General, University of Paris-Est Créteil, Créteil.
E Boutin, MD, PhD, GP, Primary Care Department, School of Medicine, University of Paris-Est Créteil, Créteil, INSERM U1168, CEPA Team Clinical Epidemiology and General, University of Paris-Est Créteil, Créteil, INSERM U1168, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
P Frappé, MD, PhD, GP, Department of General Practice, University of Saint-Etienne, Saint-Etienne, **S Bastuji-Garin**, MD, PhD, epidemiologist, INSERM U1168, CEPA Team, University of Paris-Est Créteil, Créteil, Department of Public Health, APHP, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
Address for correspondence Emilie Ferrat, Faculty of Medicine, Département de médecine générale, F-94010 Créteil, France. Email: emilie.ferrat@aphp.fr
Submitted: 21 April 2020. **Editor's response:** 4 June 2020. **Final acceptance:** 21 July 2020.
©The Author This is the full-length article (published online 26 Jan 2021) of an abstract version published in *BMJ*. Use this version as: **Br J Gen Pract** 2021; DOI: <https://doi.org/10.3399/bgp.2021.74.005>

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

LA FIBRILLATION ATRIALE

Prévalence :

- Actuellement : 15% au-delà de 80 ans - 17% au-delà de 85 ans¹
- Europe et USA : 1 personne adulte sur 4 développera une FA²
- 14 à 17 millions de cas attendus en Europe en 2030²

Incidence :

- 120 000 à 215 000 nouveaux cas par an²

1. Charlemagne A, Archives of Cardiovascular Diseases, 2011

2. Kirchhof P, Eur J Cardiothorac Surg, 2016

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

LA FIBRILLATION ATRIALE

Principales **complications** :

- Insuffisance cardiaque
- 20 à 30% des patients connaissent une hospitalisation dans l'année¹
- Thrombo-emboliques : risque d'AVC estimé à 5% par an²

La **prévention thrombo-embolique** repose sur les anticoagulants³ :

- Indiquée si $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$,
- Discutée si $CHA_2DS_2-VASc = 1$

1. Davy, Annales de cardiologie et d'angéiologie, 2010

2. Charlemagne A, Archives of Cardiovascular Diseases, 2011

3. Lip GY, Chest 2010 - Camm AJ (ESC), Eur Heart J. 2010 - Haute Autorité de Santé, Avril 2014

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DES ANTICOAGULANTS

- Anticoagulants = première cause d'admission aux Urgences pour accident thérapeutique¹
- 6% des patients anticoagulés connaissent un ou plusieurs épisodes hémorragiques²

→ La sécurité des prescriptions d'anticoagulants est donc prioritaire

1. Benard-Larivière A, EMIR study, February 2015

2. Frappé P, Ann Fam Med, 2020

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

BOULEVERSEMENT DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Molécule	SMR	ASMR	Prises par jour
Apixaban	important	IV	2
Rivaroxaban	important	V	1
Dabigatran	modéré (2018)	V	2
<i>Edoxaban</i>	<i>Important</i>	<i>V</i>	<i>1</i>

- Posologie fixe versus variable des AVK
- Coût jusqu'à 5x plus élevé que les AVK¹
- Nombreuses adaptations posologiques, différentes selon l'AOD
- Part croissante des prescriptions = 38% en 2016 déjà²

1. CNAM, Étude 'en vie réelle', avril 2014

2. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux, 2018

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

LA PRESCRIPTION DES AOD DANS LA LITTÉRATURE

AOD : prédominance des problèmes de posologie, surtout sous-dosage

- Études hospitalières / bases nationales : USA¹, Espagne², France³, Japon⁴
- Une étude d'ampleur en soins primaires : Canada⁵

→ Résultats contradictoires

→ Utilité d'études en France et en soins primaires

1. CNAM, Étude 'en vie réelle', avril 2014
2. Ruiz Ortiz M, EP Europace, 2017
3. Maura G, BMJ Open, 2019
4. Sato T, J Stroke & Cer. Dis., 2018
5. McAlister FA, J Am Heart Assoc, 2018

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

ETUDE CACAO¹

Comparaison des Accidents et de leurs Circonstances sous Anticoagulants Oraux

Cohorte nationale multicentrique de patients
sous anticoagulant oral et suivis en médecine générale en 2014 : 463 médecins
investigateurs – 290 sites ruraux et urbains – 47 départements

Objectif principal Phase 1 : étudier l'existence de données suffisantes dans les
dossiers médicaux, pour s'assurer de la sécurité des traitements des patients sous
anticoagulant oral

1. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. PLoS One 2017; 12(4): e0175167

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

LES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE¹

Analyse transversale ancillaire issue de la cohorte prospective CACAO - données à l'inclusion (Phase 1)

Objectif principal : décrire la fréquence des prescriptions inappropriées des AOD pour les patients atteints de FANV

Objectif secondaire : identifier les facteurs associés à la posologie inappropriée des AOD.

Critères d'inclusion : patients > 18 ans sous AOD pour FANV et accord pour inclusion consultant le médecin investigateur = médecin traitant – hors consultation d'initiation AOD

1. Ferrat E 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, *British Journal of General Practice*, February 2021; 2021

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

MÉTHODE

- Collecte des données à l'inclusion (baseline) par un e-CRF :
 - Âge et sexe, antécédents, autres traitements, données permettant le calcul des scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED, de la fonction rénale (Cockcroft & Gault) – aucun examen n'était réalisé spécifiquement pour l'étude
- Situations de prescription inappropriée définies par un groupe d'experts :
 - Erreur de dose (référence = dose recommandée), non respect des contre-indications ou des précautions d'emploi, non recommandation, absence d'indication

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

POPULATION

- 1111 patients pour 112 médecins investigateurs
- Âge moyen 76 ans (*EI 68 – 82 ans*)
- Sexe féminin 47% ($n = 524$)
- $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$: 90% ($n = 1001$)
- $HAS-BLED \geq 3$: 39% ($n = 437$)
- Traitement par AOD > 1 an : 54% ($n = 604$)
- Rivaroxaban = le plus prescrit : 50% ($n = 561$)

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

RÉSULTATS – Objectif principal : fréquence

	Fréquence %	n
Au moins un motif de prescription inappropriée	39,4%	438

Principaux motifs de prescription inappropriée

Erreur de dose	33,7%	374
Sous-dosage	31,3%	348

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

RÉSULTATS – Objectif secondaire : facteurs associés

Analyse UNIVARIÉE - SURDOSAGE

Association statistiquement significative		p
Âge plus élevé	1.08 [1.03-1.13]	0.002
Insuffisance rénale modérée [30-60[ml/mn	4.73 [2.06-10.90]	< 0.001
Score HAS-BLED ≥ 3	3.17 [1.40-7.22]	0.006

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

RÉSULTATS – Objectif secondaire : facteurs associés

Analyse UNIVARIÉE - SOUS-DOSAGE

Association statistiquement significative		p
Âge plus élevé	1.08 [1.03-1.13]	0.002
Molécule (référence = Rivaroxaban)		< 0.001
Apixaban	3.50 [2.11-5.79]	
Dabigatran	1.82 [1.39-2.38]	
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.13 [1.05-1.22]	0.002

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

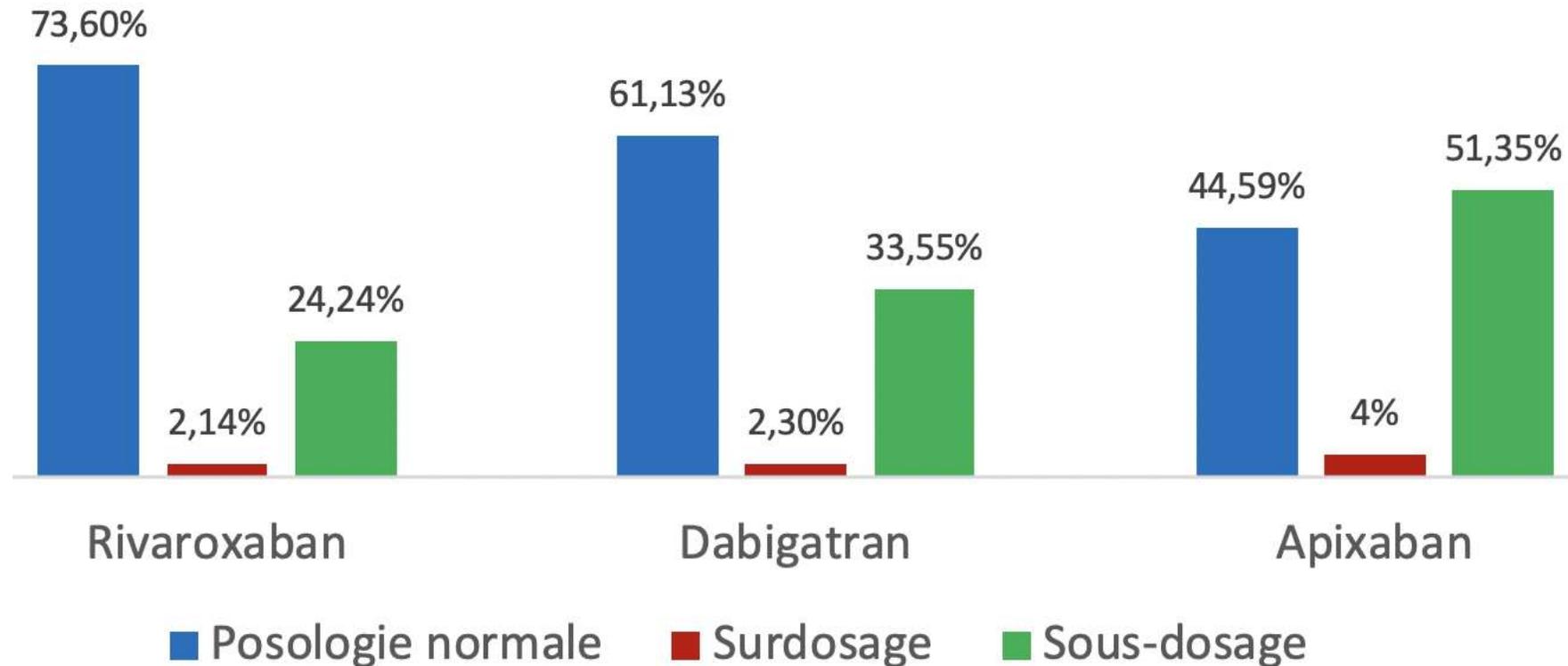
Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

RÉSULTATS – Objectif secondaire : facteurs associés



#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

RÉSULTATS – Objectif secondaire : facteurs associés Analyse MULTIVARIÉE - SURDOSAGE

Modèle / âge : Tendances		p
Âge plus élevé	1.05 [0.99-1.11]	0.076
Insuffisance rénale modérée [30-60[ml/mn	3.73 [1.52-9.17]	0.085
Modèle / âge + HAS-BLED : Association statistiquement significative		p
Score HAS-BLED ≥ 3	2.47 [1.06-5.73]	0.035

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

RÉSULTATS – Objectif secondaire : facteurs associés Analyse MULTIVARIÉE - SOUS-DOSAGE

Modèle / âge : association statistiquement significative		p
Âge plus élevé	1.08 [1.03-1.13]	0.001
Molécule (référence = Rivaroxaban)		< 0.001
Apixaban	4.26 [2.38-7.62]	
Dabigatran	1.68 [1.24-2.28]	
Modèle / CHA ₂ DS ₂ -VASc		p
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	2.39 [0.92-6.18]	0.001

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

PRINCIPAUX RÉSULTATS

- 39,4% de prescriptions inappropriées :
 - 33,7% dose inappropriée
 - 31,3% sous-dosage
- Principaux facteurs indépendants associés :
 - Au surdosage : HAS-BLED ≥ 3 , âge plus élevé, insuffisance rénale
 - Au sous-dosage : âge plus élevé, prescription d'Apixaban ou de Dabigatran (par rapport au Rivaroxaban), CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

FORCES ET LIMITES

⊕	⊖
Nationale	Aspirine non analysée (∅ posologie)
Multicentrique	Uniquement rétrospective
Taille de l'échantillon	Biais enquêteurs ?
Contexte soins primaires	Collecte déclarative
	Préférences des patients ?

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

	Convergence	Divergence
Fréquence des prescriptions inappropriées		
	importance : 7,7% à 40%	taux parmi les plus élevés
	sous-dosage >> surdosage	(caractéristiques de la population ?)
Facteurs associés à la prescription inappropriée		
SURDOSAGE	scores de risque hémorragique CHA ₂ DS ₂ -VASc	insuffisance rénale modérée
SOUS-DOSAGE	âge du patient plus élevé CHA ₂ DS ₂ -VASc plus élevé molécule (Apixaban, Dabigatran) insuffisance rénale	pas de lien avec l'insuffisance cardiaque

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE : DES PISTES

- Population CACAO plus âgée
- Calcul de la fonction rénale selon MDRD ou CKD-EPI vs Cockcroft
- Inertie thérapeutique : 80% des prescriptions d'anticoagulant initiées par des spécialistes
- Etude canadienne (Canadian Primary Care) : médecin ayant pour partie un cadre d'exercice universitaire

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

- Les risques réels du surdosage et du sous-dosage seraient peu significatifs selon certaines études
- Un tiers des patients ont une prescription à dose inappropriée : une meilleure rigueur du suivi est souhaitable
 - Fonction rénale à chaque renouvellement,
 - Pesée
 - Attention à l'âge

#CNGE2021

www.congrescngc.fr



01 - 03
DÉCEMBRE
2021



21^e CONGRÈS NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE



Grand Palais
LILLE



MERCI

#CNGE2021

www.congrescngc.fr